

[Diagnostics \(Basel\)](#). 2022 Jul; 12(7): 1555.

Published online 2022 Jun 26. doi: [10.3390/diagnostics12071555](https://doi.org/10.3390/diagnostics12071555)

PMCID: PMC9316835

PMID: [35885461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35885461/)

# Current Evidence in SARS-CoV-2 mRNA Vaccines and Post-Vaccination Adverse Reports: Knowns and Unknowns

## SARS-CoV-2 mRNA ワクチンとワクチン接種後の有害報告に関する最新のエビデンス:知っていることと知らないこと

[Dimitra S. Mouliou\\*](#) and [Efthimios Dardiotis](#)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/vps/articles/PMC9316835/>

### 抄録

1

COVID-19 に対する新規 mRNA ワクチン接種は、その潜在的な有効性だけでなく、ワクチン接種後に報告された一部の有害反応の診断においても世界的な注目を集めている。この最先端のレビュー記事では、主に COVID-19 に対する mRNA ワクチン接種後の自然アレルギー反応の診断、皮膚の異常、血管、血液、内分泌および心臓のイベント、呼吸に関する報告、消化管、肝臓および腎臓のイベント、生殖および妊娠の問題、ならびに筋肉のイベント、ならびに耳、眼、神経および精神のイベントに関する最新のエビデンスを提示する。さらに、mRNA 戦略に関するいくつかのエビデンスを提示し、スパイクタンパクをベースとする LNP-mRNA ワクチンとそのアジュバントに関連する副作用に関する重要な情報を提供するとともに、スパイクタンパクに考えられる危険な役割すべてに関するエビデンスを提示し、このトピックに関する既知の事実と未知の事実に関する専門家の意見を考察する。

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, mRNA, vaccination, adverse, reports

### 1.はじめに

2019 年 12 月、中国で新たな重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)が同定された[1].世界保健機関(World Health Organization:WHO)は、2019 年の新型コロナウイルス感染症(Coronavirus Disease

\*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。

2019:COVID-19)を広範なパンデミック(世界的大流行)と宣言したが、現在では COVID-19 は風土病である可能性があると考えられている。

これまでも、科学界はこのパンデミックを監視し、克服するために様々な試みを行ってきた[2,3,4,5,6,7,8].2020年以降、COVID-19 の重症化の可能性を低減するための様々なワクチン技術とプラットフォームの開発が急速に進められてきたが、その背景には、世界的に SARS-CoV-2 の感染率が上昇したことを受けて、複数のワクチンを短期間で製造するための資源を国際同盟が直ちに組織するようになったことがある[9,10]。これまでに、COVID-19 に対する一部のワクチンについて第 III 相臨床試験が終了し、良好な結果が得られている[11].そのうちのいくつかはすでに承認または認可されているが、米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention:CDC)は mRNA ワクチンを推奨するよう勧告を更新した[12].

広く実施されている主な SARS-CoV-2 ワクチン技術としては、弱化/不活化アデノウイルス、組換え糖タンパク質、脂質ナノ粒子(LNP)でカプセル化した mRNA などがある(BioNTech/Pfizer 社の Comirnaty,Moderna 社の Spikevax)[13].重症化の可能性が高い COVID-19 の危険因子は、社会で高率に認められることから、基礎疾患を有する人と高齢者のみが COVID-19 の予防接種を受けるべきである[14].これまでに世界人口の 64%が COVID-19 ワクチンの接種を 1 回以上受けている一方で、追加接種も行われている[15].最近の研究では、ワクチン接種率はインターネットの情報源、仕事、社会生活に大きく影響されることが明らかにされている[16].

一部のワクチンは安全性と免疫原性を示している;コミナティと Spikevax は安全なワクチンプロファイルを示し、良好な予防率を示したが、VaxZevria は許容可能な安全性プロファイルを示し、症候性 COVID-19 に対して効力があることが明らかにされた[17,18,19].しかしながら、文献やその他の文書から、COVID-19 に対するワクチン接種後に有害事象が発生することが明らかにされている[20].

この最先端のレビューの目的は、mRNA ワクチン接種後に自然発生した有害事象と、COVID-19 に対する mRNA 技術に関する最新のエビデンスを要約することである。最後に、COVID-19 に対する mRNA ワクチンに関して既知のことと未知のことがいくつかあり、専門家の意見といくつかの仮説が検討されている。

## 2.COVID-19 に対する mRNA ワクチン接種と接種後に自然発生した有害事象の診断

### 2.1.一般的な Reactogenicities

CDC は 5 歳以上の人に対するコミナティの使用を推奨しているが、このワクチンは FDA の承認を受けているものの、この年齢層に対する使用はまだ承認されていないため、5-15 歳の人に対する Pfizer/BioNTech 社のワクチン表示は現在も有効である[21].Spikevax は 18 歳以上の全ての人に対して FDA の承認と CDC の推奨を受けている[22].現在の mRNA ワクチンについては、両方とも局所のおよび全身的な reactogenicities が報告されているが、これらはほとんどのワクチンの接種後に発生する一般的な事象とみなすことができる。BNT162b2 ワクチンでは、接種者の半数以上が接種側の疼痛を報告したが、その大半は接種部位の発赤または腫脹、疲労、および頭痛を呈した若年層の接種者であった。一方、発熱の報告率は低く、全身性の事象はワクチン接種後 1-2 日

\*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。

以内に観察され、その後間もなく消失した[17].Spikevax の安全性プロファイルを要約すると、最も多く報告された副作用は注射部位の疼痛であり、次いで疲労、頭痛、筋肉痛、関節痛の順に多く、半数以下の症例で悪寒、悪心・嘔吐、腋窩の腫脹・圧痛、発熱、注射部腫脹、発赤がみられたが、年齢が高くなるにつれて反応原性の発現頻度はやや低下し、一部の副作用は若年層で高率に認められた[23].

ある研究では、回答者の半数強が BNT162b2 ワクチン接種後に 1 つ以上の症状を報告し、よくみられた症状は前述の反応に加えて、筋攣縮、発汗、眩暈感、紅潮、安堵感、脳のかすみ、食欲低下、睡眠の質の低下、そう痒、刺痛、下痢、鼻づまり、動悸であったが、約 5 分の 4 の回答者は毎日の生活行動を継続できた[24].mRNA-1273 ワクチンに関する別の研究では、反応者のほぼ全員が以前よくみられた症状のうち少なくとも 1 つを報告した一方で、その 4 分の 1 が毎日のスケジュールを実行できなかったことが示された[25].

BNT162b2 ワクチンに関して進行中の試験では、接種後の注射部位疼痛が 12~15 歳の被験者の 1.5%,16~25 歳の被験者の 3.4%で報告されたほか、頭痛と疲労が高齢の被験者の半数以上でみられ、解熱薬の投与頻度は若年の被験者の方がわずかに高かった一方で、重篤な有害事象が 12-15 歳の被験者の 0.6%,16-25 歳の被験者の 1.7%で報告された[26].最後に、全体的な安全性と免疫反応について好ましい結論が得られ、いずれのコホートでも重篤な有害事象が発生した被験者はほとんどなく(2 回目の接種から 1 カ月間で 0.4%以下),著者らがワクチンと関連ありと判定した被験者もなかった[26].5-11 歳の小児に関しては、本研究では BNT162b2 ワクチンの 2 回目の接種について 2 年間の追跡調査を継続することを考慮すると、ワクチンまたはプラセボとの関連が疑われる有害事象を報告した被験者の割合は、ワクチン接種者(3.0%)の方がプラセボ接種者(2.1%)より高かったが、重篤な有害事象を報告した被験者の割合は 0.1%に過ぎなかった[27].

## 2.2.SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種後に発生した自発報告

現在進行中の試験では、BNT162b2 ワクチン接種者の 21%が関連する有害事象を報告しており、その発生率はプラセボ群(5%)と比較して有意に高かった[17].著者らは、この分布について、有害事象として報告される頻度がプラセボ群よりもワクチン群で高かった一過性の反応性事象が含まれていたことを大きく反映していると考えしているが、重篤な有害事象が発生した被験者はほとんどいなかった[17].mRNA-1273 ワクチンの第 3 相臨床試験では、グレード 3 の有害事象の発生頻度は 1.5%,医学的に管理された有害事象の発生頻度は 9%で、いずれもプラセボ群と同程度であったが、重篤な有害事象の発生頻度は両群とも 0.6%であった[19].一般に、ワクチンに関連すると考えられた有害事象の報告率は 8.2%であった[19].BNT162b2 ワクチンでみられた重篤な有害事象は、ワクチン群とプラセボ群で同程度であり(0.6-0.5%),ワクチン接種後に発生した有害事象は BNT162b2 ワクチンの方が mRNA-1273 ワクチンより少なかった。しかし、後者は温度感受性が低いため、持ち運びや保管が容易である[17,20].

mRNA-1273 ワクチンのデータでは、リンパ節腫脹が非常に多くみられ(1/10 以上),アナフィラキシーおよび過敏症の発生頻度は不明であり、急性末梢性顔面神経麻痺および知覚鈍麻ならびに顔面腫脹の発生頻度は低く(1/10,000 以上 1/1000 未満),心筋炎/心膜炎は非常にまれであったが、非臨床データでは毒性/遺伝毒性は非常に低く、がん原性試験は実施されず、さらに雌受胎能、妊娠、胚・胎児または出生児の発生ならびに出生後の

発生に対してワクチンに関連した有害作用は認められなかったと報告されている[23].BNT162b2 ワクチンでは、全ての年齢層でリンパ節腫脹が報告されており、ワクチン接種との関連性はないことが明らかにされている[17].

最近の文書では、2020-6年12月9日から2022年4月にかけてBNT162b2を接種した英国の自発報告が全て要約されており、485,939回の接種で接種後に168,927件の自発報告があり、そのうち746件が死亡しており、主な死因は心臓、神経系、呼吸器系の障害と感染症であった[28].調査対象には、一般・代謝性疾患、外傷、感染症(SARS-CoV-2を含む)、社会的状況、外科的/内科的処置、電子機器の問題、先天性の問題、少数の腫瘍(白血病など)、ならびに調査中の事象も含まれていた[28].現在の mRNA ワクチン接種後にみられた広範な副作用報告を詳細に提示しており、現在の仮説の一部を以下に記載する。

### 2.2.1.アレルギー反応

CDCは、重度のアレルギー反応がみられる個人またはコミュニティもしくはスパイクバックスの成分に対してアレルギーがあると診断された個人には、ワクチン接種を受けないよう推奨しているが、ワクチン接種を受けた個人で1回目の接種で重度のアレルギー反応がみられた場合は、それ以降の接種を継続すべきではない[29].CDCはまた、COVID-19 ワクチンの接種を受けた人に発赤、そう痒、腫脹、または疼痛を伴う発疹がみられた場合には、次の接種は提示された間隔で行うべきであると推奨している;発疹は1週間の期間のどこに現れてもよいが、ワクチン提供者は「COVID-arm」であることを知らされ、次の接種は反対側の腕で行うべきである[29].2020年12月14日から23日にかけて、Vaccine Adverse Event Reporting System(VAERS)により、BNT162b2 ワクチンの1回目の接種を受けた1,893,360人から21例のアナフィラキシーが検出された(接種100万回当たり11.1例);そのうち約3分の2は接種から15分以内に発生し、最も頻度の高い徴候は蕁麻疹、血管性浮腫、発疹、およびのどの閉塞感であった。大半の患者は、薬剤や医薬品、食品、虫刺傷などに対するアレルギーまたはアレルギー反応の既往が確認されていたが、狂犬病およびA型インフルエンザ(H1N1)ワクチンによる過去のアナフィラキシーエピソードを明らかにした患者も少数いた[30,31].VAERSはまた、BNT162b2 ワクチン接種後に83例の非アナフィラキシー性アレルギー反応を同定した[30,31].CDCは、4,041,396種類の mRNA-1273 ワクチンの初回接種後に10例のアナフィラキシーが発生したと報告しており(接種100万回当たり2.5例)、発生時期は2021年1月中旬までの20日間であった[32].mRNA-1273とBNT162b2のいずれのワクチン接種でも、アナフィラキシー事象では女性が圧倒的に多かったことが示されたが、解析時点では男性よりも女性の方がワクチン接種率が高かったにもかかわらず、このことはアナフィラキシー事象で女性が圧倒的に多いことの説明とはならない[33].ある研究では、ワクチン接種後のアレルギー反応がアレルギー性の被験者でより頻繁に報告されていたことが明らかにされており、BNT162b2 ワクチンは非アレルギー性の被験者と比較してアレルギー性の被験者の忍容性が低かったにもかかわらず、新たに発生した有害事象は軽度であり、ワクチン接種の成功を妨げるものではなかった[34].CDCの記録によると、BNT162b2 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52%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80%で、治療法またはワクチンに対するアレルギーの既往が明らかにされた[33].

1カ月をわずかに超える期間で発生した突然死を分析したドイツの研究では、死亡からワクチン接種までの期間が短い症例では、アレルギー性ショックを考慮すべきであることが裏付けられた。著者らは、複数の病態が併存

する患者または医学的状態が不良で緩和療法を受けている患者では、ワクチン接種について批判的に話し合うべきであることを強調している[35].

### 2.2.2.皮膚疾患

「COVID arm」は世界的に注目を集めており、mRNA ワクチンに対する遅延型の大規模な注射部位反応と説明されている[36].この症状は mRNA-1273 ワクチン接種後に一部の症例で報告されており、注射部位周辺に限局した紅斑性発疹として報告されていたが、病歴の有無にかかわらず、全身性の紅皮症反応または腕のそう痒性/非そう痒性発疹としても報告されていた[37].このうち 2 例では介入なしで発疹が消失し、他の 2 例ではステロイド外用薬および/または抗ヒスタミン薬の内服により(完全にではなくても)発疹が消失した[37].COVID arm は遅延型過敏反応であると考えられ、その組織学的所見は遠心性環状紅斑(EAC)と一致する[38].BNT162b2 ワクチンに関する研究では、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質 1A9 の免疫組織化学染色が陰性であったことが明らかにされた[38].さらに、ワクチン接種後に他の皮膚病変と蕁麻疹が報告されたが、それらの病変は中央値で 6 日間で消失し、最終的に著者らは、この研究では重度の皮膚反応は認められなかったと結論した。このことは、BNT162b2 ワクチンが皮膚に対する有害作用のリスクが低いことを示している[39].

ある研究では、12/20-2/21 に mRNA-1273 および BNT162b2 の mRNA ワクチンを接種した 414 例(83%)で皮膚反応が認められたことが報告されており、局所注射部位反応、蕁麻疹様発疹、麻疹様発疹が最も多くみられた遅発性の大きな局所反応であったが、2 回目の接種では 43%の被験者に再発がみられた[40].その他に頻度の低い皮膚反応として、凍瘡/しもやけ、美容的充填反応、帯状疱疹、単純ヘルペスの再燃、ばら色糝糠疹様反応などがあり、著者らは最終的に、これらの皮膚病変を引き起こした原因不明の免疫反応を示唆した[40].回答では、この試験でみられた反応は注射部位に限定されたものではないと述べられていたが、これらの症例集積研究では注射部位の局所皮膚反応、遠隔部位の皮膚反応および/またはより全身性の有害反応がすべて報告されていた。これらの事象は、ワクチンの mRNA 翻訳産物であるスパイクタンパク質によって引き起こされると推測されていた[41].

BNT162B2 ワクチン接種後に発生した皮膚リンパ球性血管炎が、併存症はないが SARS-CoV-2 感染歴のある女性に認められた[42].基礎疾患を有する中高年女性において、mRNA ワクチン接種後に早期のローウェル症候群と白血球破砕性血管炎(LV)のフレアが発生したとの報告がある[43,44].左室増悪の機序としては、インフルエンザワクチンで提唱されている機序と類似している可能性があり、インフルエンザワクチンでは、ワクチン関連抗原による異常な免疫学的活性化(抗体の産生と免疫複合体の沈着を促進する)のために血管障害が引き起こされるとされている[44].

### 2.2.3.血管および血液疾患

BNT162b2 ワクチンは、特に 2 回目の接種で炎症マーカーを有意に上昇させ、24 時間後に内皮機能を一時的に悪化させ、48 時間後にはベースライン値に回復させることが研究で示されており、これらの知見はこのワクチンの短期的な心血管系に対する安全性を支持するものである[45].mRNA ワクチン接種後に de novo 血管炎を発症した 2 例の報告では、高齢の健康な女性と動脈性高血圧の治療を受けた若年の男性が報告されている[46].高齢女性に mRNA-1273 を接種したところ、1 回目の接種から 2-3 週間後に頭痛、頸部痛、骨痛、複数の大関節

および筋肉の疼痛が始まり、2回目の接種後に悪化したことを訴えた1人の高齢女性で、大型血管炎(LVV)が報告された;[18F]FDG-PET/CTでは、下肢の大型動脈におけるトレーサーの取り込み増加が実証された[47].

BNT162b2 ワクチン接種の3日後に動脈性高血圧(AH)による脳出血で死亡した60歳の女性に関する報告と、mRNA-1273 ワクチン接種の3日後に以前は無症状であった高齢の女性が倒れ、右片麻痺、失語、失認、血小板減少と診断されたという別の報告がある。その他の血液検査では異常は認められず、CTで左大脳基底核に頭蓋内出血が認められたが、残念ながら9日後には何の改善もみられないまま死亡した[48].ある研究では、1カ月間の mRNA ワクチン接種から数分後にステージ3のAHと診断された9人の患者が報告された;ほとんどの患者はワクチン接種前にAHの既往があったが、出血性イベントは発生しなかった。著者らは、AHの原因はLNP成分にあるとした[48].逆に、低血圧および全身浮腫の既往を有する女性が mRNA-1273 ワクチン接種後に低血圧、頻脈、ショックおよび全身浮腫を発症したが、支持療法により改善したという報告もある。さらに、失神と痙攣発作の既往がある患者に頻脈、てんかん重積状態、および心肺蘇生とアドレナリンに反応した無脈性電気活動を伴う心停止が発生したという別の報告もある;著者らは、自身らの観察結果からワクチンやその他の理由による急性増悪(flare)が除外されるわけではないことを認識しており、最後に、SCLCと診断された患者にはワクチン接種前にIVIGによる予防を行うことを推奨している[49].

1回目の mRNA-1273 ワクチンの接種から数日後に突然の下肢痛と腫脹が生じた79歳の男性に深部静脈血栓症(DVT)が発見された。この男性は2回目の接種に進み、広範な急性DVTと急性肺塞栓症(PE)の併発が確認された。抗凝固療法の後、酸素投与とともに帰宅させた[50].27歳の女性患者では、2回目の mRNA-1273 ワクチン接種から3日後に上肢にDVTが発生し、関連する栓友病の精査が陰性であったが、リバーロキサバンによる3カ月間の治療後に改善が認められた[51].さらに、66歳の女性が2回目のBNT162b2 ワクチン接種後にDVTを発症した。当初は悪寒、疲労、倦怠感、筋肉痛を伴う発熱がみられたが、翌日には歩行不能となって入院した。検査結果は異常なく正常であり、右腓骨静脈から膝窩静脈にかけてDVTが認められたが、アピキサバンの投与により最終的に速やかに改善した[52].英国の文献では7522件の血管イベントが報告されており、そのうち22件が死亡、約1500件が血管出血/血腫であった[28].

様々な併存症を有する69歳の男性患者にみられた血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)について考察した症例では、疲労と息切れが認められたが、血小板減少、貧血、および分裂赤血球を伴う溶血は、いずれもこの病態ではかなりの程度認められた[53].COVID-19 mRNA ワクチン接種後に報告される血小板減少症は、免疫性血小板減少症(ITP)全体の発生率を上回ることはなく、接種100万回当たり約0.80例と推定されている[54].系統的な文献調査では、ワクチン接種から入院までの期間が3日以内であったことが示されている[55].大規模研究によると、ChAdOx1 および BNT162b2 ワクチンの1回目の接種後には、短期間で入院または死亡に至った血液および血管イベントのリスク上昇が認められたが、SARS-CoV-2 感染後では、これらの転帰の大半について、予防接種後と比べてリスクがはるかに高く、かつ長く持続したことが示された[56].ワクチン接種誘発性血栓性血小板減少症(VITT)は、COVID-19 ワクチンの接種後に発生する新しいタイプの血小板減少症であり、最近の研究では、PF4 ポリアニオン複合体に対する抗体を主役とするヘパリン起因性血小板減少症に類似した機序(自己免疫または非定型ヘパリン起因性TT)が示されている[55].血栓塞栓性疾患はワクチン接種後のVITTおよび非VITTの両方の理由と関連付けられているため、PF4抗体検査が実施されていないことはこの例を除外するものではない。し

かし、抗 PF 4 多価陰イオン抗体はよくみられ、心血管手術後の患者の 25-50%で認められるが、例えばヘパリン起因性血小板減少では認められず、ヘパリン起因性血小板減少の患者で脳静脈洞血栓症や腹部血管の血栓が生じることはまれである。このことは、VITT の病態に関する知識が不足していることを示しており、全てのワクチン接種者において病原性のある抗 PF 4 関連の抗体を評価することの有用性はまだ確立されていない[57]。さらに、たとえ LNP 成分の細胞傷害によって免疫反応が生じたとしても、DNA および RNA はポリアニオン性を有しており、PF4 に結合すると新抗原を形成する可能性がある;また、抗 PF4 抗体と SARS-CoV-2 のスパイクタンパクとの間に交差反応性はない[58]。さらに、過去に SARS-CoV-2 に感染した患者は凝固促進因子を過剰に獲得する可能性があり、それにより血栓症や血小板減少を来す可能性があるが、やはり病態生理は不明である[53]。新たな実験的知見から、血栓症は可溶性アデノウイルススパイクタンパク質の変異体によって引き起こされることが示唆されており、この変異体は重大な内皮炎症イベントを引き起こすスプライシングイベントから出現し、ACE 2 発現内皮細胞に結合する[57]。

未検出の悪性貧血患者に mRNA-1273 を接種したところ、IgG を介した自己免疫性溶血性貧血(AHA)が発生したという報告があるほか、BNT162b2 を接種してから 2 週間後には、肺腺癌で術後化学療法の既往があり、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)で Helicobacter pylori 除菌の既往がある女性が AHA に報告された[59,60]。また、BNT162b2 ワクチン接種後に重度の再生不良性貧血(AA)が発生したという別の報告もあるが、同種 HSCT によって汎血球減少症が改善した後も抗 SARS-CoV-2 抗体が残存していたことから、SARS-CoV-2 ワクチン由来の抗体が AA に直接寄与したかどうかは不明である[61]。健康な 34 歳の男性で、下方視野の霧視、間欠性の光視症、数回の網膜出血、網膜動脈の拡張および蛇行が認められた。この症状は BNT162b2 ワクチンの 1 回目の接種から 2 日後に始まり、網膜静脈分枝閉塞症(BRVO)と診断された[62]。現在までに、mRNA ワクチンの接種後に後天性血友病を発症した症例が 2 例報告されている[63]。

BNT162b2 ワクチンの臨床試験では、リンパ節腫脹がワクチン誘発性の有害事象として報告されなかったにもかかわらず、いずれの年齢層においてもプラセボ群と比較してワクチン群で有意に多く認められた[64]。腋窩の腫脹は意図しない有害事象として報告されただけであるため、ワクチン接種後のリンパ節腫脹の真の有病率は高くなる可能性がある。なぜなら、全ての人々が臨床症状を示すわけではなく、画像検査で検出できる腋窩リンパ節腫脹の発生率も高いと予想されるからである[64]。最近実施された大規模コホート研究では、COVID-19 ワクチン接種後 6 カ月間の長期追跡を行って腋窩リンパ節腫脹を評価したところ、実際には被験者の 44%が患者であり、そのうち数例で悪性の生検が行われていたこと、追跡期間中に新たに悪性腫瘍と診断された症例はなかったこと、反応性リンパ節腫脹の消失には長い時間がかかり、接種後 43 週間までに残存するリンパ節腫脹が認められたことが示された[65]。著者らは、最近の予防接種のためにスクリーニングのマンモグラフィーを遅らせるべきではなく、反応性リンパ節腫脹が消失するまでの時間にはばらつきがあると結論した[65]。

#### 2.2.4. 内分泌疾患

既往歴の有無にかかわらず、mRNA ワクチン接種後に亜急性甲状腺炎およびバセドウ病が初めて自然発生したことが報告されており、著者らの考察によると、ワクチンのアジュバントが SARS-CoV2 と甲状腺抗原との間で交差反応を起こす可能性があることから、SARS-CoV2 の感染時および免疫付与後に生じる自己免疫/炎症反応の一部は、このアジュバントの存在によって説明できる可能性がある[66]。グレーブス病に関連した甲状腺機能

亢進症患者の集団が、シンガポールのある三次医療施設で SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの接種を受けた直後に新たな発症または再発を呈したが、現在の文献では関連する報告はほとんどない[67]。一部の研究者は、上気道ウイルスは亜急性甲状腺炎の最も一般的な原因であるが、弱毒生ワクチン(すなわちインフルエンザ)だけでなく標準的な不活化ウイルスワクチンでも症例が観察されており、甲状腺炎が典型的な副作用であるとは実証されていないものの、この事例は mRNA ワクチンが標的とするコロナウイルスのスパイクタンパクと正常な甲状腺細胞抗原との間に交差認識があることを示していると示唆している[68]。グレーヴス病は Th1 介在性疾患として知られており、IFN- $\gamma$  は HLA クラス II を介した甲状腺抗原提示の促進と、最終的には TSH 受容体を刺激するクラス 1 IgG の合成に極めて重要である;重要なことに、BNT162b2 ワクチンに対する免疫応答は IFN- $\gamma$  産生を伴う Th1 型に由来することが研究によって示された。したがって、ワクチンによってサイトカイン環境が変化すると、Th1 細胞集団に有利な T 細胞レパートリーの変化が起こり、それに続いて TSH 受容体を刺激する新たな抗体が産生され、その結果甲状腺機能亢進症が引き起こされる可能性がある[69]。甲状腺中毒症についても考察されている[70]。最近公表された Hong Kong Hospital の住民対象後ろ向きコホート研究では、レボチロキシンによる甲状腺機能低下症の治療を受けた 40,000 人以上の患者を対象として、COVID-19 ワクチン接種後の有害事象のリスクが評価され、その結果、甲状腺機能低下症の治療を受けた患者全般において、BNT162b2 または CoronaVac の接種は甲状腺の不安定な状態や有害転帰のリスク増加と関連しないことが確認された[71]。

### 2.2.5. 心臓の病態

mRNA-1273 ワクチン接種後の心筋炎のリスク上昇は若年男性で最も高く、2 回目の接種後の若年男性におけるリスク上昇についても評価が行われている[23]。ある研究によると、12-19 歳の男性では、mRNA-1273 の 2 回目のワクチン接種から 1 週間後に、曝露しなかった男性と比較して、約 1.316 例(10,000 例当たり)の頻度で心筋炎の発生率が増加したということである;別の研究によると、16-24 歳の男性では、mRNA-1273 の 2 回目のワクチン接種から 4 週間後に、ワクチン接種しなかった男性と比較して、1.88 例(10,000 例当たり)の頻度で心筋炎の発生率が増加したということである[23]。COVID-19 ワクチンについて報告された心血管系の有害事象に関する ViiGbase のデータに基づく解析研究では、75 歳以上の高齢者においてワクチンと急性心筋梗塞、心停止、および循環障害との間に関連性が認められ、また年齢や性別に関係なく、高血圧と高血圧緊急症などの重症高血圧とワクチン接種との間に関連性が認められた[72]。さらに、FDA Briefing Document に掲載された Moderna 社の臨床試験データによると、ワクチン群の患者の 0.03%で心筋梗塞が記録され、同様に Pfizer 社と BIONtech 社の COVID-19 ワクチンの FDA Briefing Document に記載されたデータによると、患者の 0.02%で心停止 1 例、心室性不整脈 1 例、急性心筋梗塞 1 例が発生した[72]。Pfizer 社と BIONtech 社の COVID-19 ワクチンに関する Series Drug Analysis Print では、2021 年 5 月 28 日現在、計 2342 件の心臓関連の有害事象が報告されており、その内訳は動悸 1098 件、頻脈 466 件、心房細動 108 件、心筋梗塞 94 件、心停止 62 件、心臓粗動 63 件、洞頻拍 32 件、狭心症 46 件、心不全 24 件、不整脈 38 件、急性心筋梗塞 16 件であった[72]。英国の文献では、6000 件を超える動悸イベントと 152 件の死亡を含む 13,054 件の心疾患が報告されている[28]。

2021 年 6 月 23 日、Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP)は、心筋炎のリスクを含む入手可能なエビデンスを検討した結果、FDA の EUA の下で mRNA ベースの COVID-19 ワクチン接種を利用することの利点は、青年および若年成人を含む全ての集団においてリスクを明らかに上回ることを明らかにした[73]。米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)は、12-39 歳の高齢者における 2 回目の

\*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。



mRNA ワクチン接種 100 万回当たりの心筋炎/心膜炎発生率を 12.6 例と報告している[74]。BNT162b2 mRNA ワクチンの安全性を評価するために国内最大の医療機関で収集されたデータを解析した研究では、ワクチン接種と心筋炎のリスク上昇との間に強い関連が認められ(100,000 人当たり 2.7 件)、SARS-CoV-2 の感染後にリスクが上昇することが明らかにされた[75]。21 歳未満の患者に関するデータでは、男性の方が多く、年齢の中央値は 15.8 歳であった。この疾患は主に 2 回目の投与の後に発症し、症状は中央値で 2 日後に始まり、18.7%の患者が集中治療室(ICU)を必要としたが、死亡例はなかった[76]。しかし、22 歳の男性が BNT162b2 の 1 回目の接種から 5 日後に胸痛を発症し、7 時間後に死亡したという報告があり、免疫組織化学的に散在性の単一細胞の筋細胞壊死が認められたが、炎症性浸潤は認められず、心臓やその他の臓器における微小血栓や感染の証拠も認められなかったことから、死亡はワクチンと因果関係があると考えられた[77]。BNT162b2 ワクチンの接種後に心筋炎の報告があったことを受けて、臨床検体の分析を行ったところ、2 人の心内膜心筋生検検体で endointerstitial 浮腫と好中球が認められ、単核細胞浸潤(単球、マクロファージ、リンパ球)も認められたが、巨細胞は認められなかった[78]。最近のシステマティックレビューでは、BNT162b2 ワクチン接種者は mRNA-1273 接種者と比較して全身症状が少なく、左室機能障害も少ないことが明らかにされた[79]。2 回目の mRNA-1273 ワクチン接種から 10 日後に急性心膜炎と心嚢液貯留が発生した奇妙な症例も報告されており、急性期治療では心停止、急性腎障害、播種性血管内凝固症候群(DIC)、血行動態不安定などの合併症が発生したが、最終的には患者は回復した[80]。別の研究では、1 回目の BNT162b2 および 1 回目/2 回目の mRNA-1273 ワクチン接種から 1-28 日後に心筋炎のリスクが上昇し、SARS-CoV-2 検査陽性後に心膜炎および不整脈のリスクが上昇するほか、2 回目の mRNA-1273 ワクチン接種後に不整脈のリスクが上昇することが明らかにされた[81]。mRNA ワクチン接種に関連するまれな心筋炎が科学的注目を集めており、その潜在的な機序としては、mRNA ワクチン接種に関連する心筋炎と COVID-19 以外のウイルス性心筋炎の両方で特定された性差などがあり、これらは自己抗体の産生とホルモン関連の変数に起因する。mRNA 免疫反応性、心収縮蛋白と交差反応する SARS-CoV-2 スパイク蛋白に対する抗体、およびホルモン変化は、mRNA ワクチンが過剰免疫を引き起こす 3 つの基本的な機序である[82]。免疫だけでなく、遺伝的背景、年齢、性別も、これらのプロセスを変化させる可能性があることは否定できない。しかし、LPN が心臓細胞に直接的な有害作用を及ぼす、LPN に対する免疫学的反応の結果である、または LPN がワクチン製剤中の mRNA 鎖と凝集するなどの仮説を立てることは可能であり、一方で、ワクチン以外の LPN を含む治療を受けた患者で同様の臨床像がみられたとする報告はこれまでほとんどないと主張する者もいる[83]。また、ワクチンによる心筋炎に対して最も脆弱な集団、特に若年層は、LNP ベースの化学療法薬を投与されている集団と比べて過小評価されていることが多い[83]。

たこつぼ型心筋症(TCM)は、mRNA ワクチン接種後にも、病歴の有無にかかわらず高齢者で報告されている[84,85]。mRNA ワクチン接種によって誘発された TCM との因果関係は証明できないが、特にワクチン接種後に症状が非常に早く始まることを考慮すると、因果関係が最も妥当な原因であると考えられるが、ワクチン接種後の有害事象の報告はまれであり、したがって、特に TCM に関する一部の話は純粋に逸話的なものである[86]。最後に、ある研究では、BNT162b2 を接種した 75 歳以上の人では 14 日後の急性心筋梗塞、脳卒中、肺塞栓症(PE)の発生率に増加がみられなかったことが示されている[87]。

### 2.2.6.呼吸器疾患

一部の報告では、BNT162b2 のワクチン接種と間質性肺炎の急性増悪との関連が報告されているが、英国では 108 例の間質性肺疾患(ILD)の発生率とワクチンとの関連が報告されている[88].インフルエンザなど一部の薬剤またはワクチンの投与後に ILD が発生することはまれであり、また COVID-19 ワクチン接種後に最初に ILD が発生した 2 例はアジア人であった[89].

ワクチン接種後に喘息が増悪したという最初の報告では、10 年前から喘息と季節性アレルギー性鼻炎があり、ときに喫煙者もいた[90].2021 年 9 月には、欧州アレルギー・臨床免疫学会(European Academy of Allergy and Clinical Immunology:EAACI)も、ワクチン接種後は全ての人を少なくとも 15 分間観察すべきであると発表しており、また人口の 30%以上がアレルギー疾患に罹患していると推定されているが、統計によると、アレルギー性鼻炎または喘息を有する人ではリスクの上昇は認められなかった[91].

前述の研究では、BNT162b2 を接種するたびに接種 14 日後の 75 歳以上の人で PE の発生率が増加しなかったことが明らかにされたが、PE に関してはいくつかのまれな報告がある[87,92].ワクチン接種後の静脈血栓塞栓症と PE に関する最近の報告では、24 歳の男児の症例が報告されており、著者らはこの男児の栓友病スクリーニングについて考察している。このスクリーニングでは、FVL G169A ヘテロ接合体変異と MTHFR A1298C ホモ接合体変異が認められ、この事象を遺伝性の栓友病によって説明しようと試みている[93].著者らは、原因不明の DVT または PE の既往があり、遺伝的リスクの検査を受けていない患者には、ワクチン接種の免除または抗凝固薬の予防的投与を正当化するエビデンスが現時点では不十分であることから、ワクチン接種前に検査を行うべきであると結論している[93].

ワクチン接種後にみられる眼瞼の紫斑としもやけ、単純ヘルペス、帯状疱疹、および眼窩周囲の発赤の再燃は、既往症のある症例でみられることが文献で明らかにされており、著者らは、生物製剤を使用している患者には予防接種が必要であるが、生物製剤の使用を最近開始した場合にはヘルペスウイルスの再活性化が重症化する可能性があること、さらに、短期間に生物製剤と予防接種を同時に開始する場合には注意が必要であることを論じている[94].

症例は 34 歳の男性で、BNT162b2 の接種から 5 日後に霧視の初期症状として、豚脂様角膜後面沈着物と虹彩小結節を伴う肉芽腫性虹彩炎と診断されたが、その後も発熱持続と倦怠が続いたため、縦隔および両側肺門の小リンパ節腫脹と右肺の限局性顆粒病変が新たに診断された。さらに耳下腺の生検では、非乾酪性肉芽腫とサルコイドーシスが認められ、ぶどう膜炎も併発していた[95].最近の文献では、3 例が類肉腫と診断されており、そのうち 2 例はロフグレン症候群(急性の結節性紅斑と足関節の腫脹、縦隔および肺門リンパ節腫脹の合併の有無は問わない)、1 例は縦隔リンパ節腫脹と診断されたが、ぶどう膜炎は認められなかった[95].

### 2.2.7.消化管の病態

mRNA ワクチンの研究では、一般にワクチン接種後に消化管症状が 10-20%の症例で報告されており、これらの症状は炎症性腸疾患(IBD)の急性増悪(flare)と解釈され、患者の懸念を招くとともに検査や治療の必要性を低下

させる可能性があるが、ある研究によると、mRNA ワクチンは IBD 患者の大多数において急性増悪(flare)のリスクを上昇させないようである[96].

最近の文献ではワクチン接種後に自然発生した消化管の問題も報告されており、2 人の中年女性にみられた潰瘍性大腸炎(UC)の再燃についても報告されている[97].この症例では、腹部骨盤 CT 上で contiguous colitis が確認され、1 人は mesalamine/methylprednisolone の投与後に退院したが、もう 1 人は diffuse colitis と診断され、広範な colitis のために大腸内視鏡検査による中絶が行われ、最終的に合併症により結腸全摘除が施行された。ワクチン接種後に発症した別の UC の症例として、UC と自己免疫性膵炎の既往がある 36 歳の女性の症例も報告されており、ステロイドの投与により症状が改善した[98].

さらに、ワクチン接種後の虫垂炎の発生に関しては、リンパ節腫脹との相関を示唆するデータもあるが、多臓器炎症反応が腹痛として現れ、COVID-19 の場合と同様に虫垂炎に類似して発症する可能性があることから、感染症の状態も報告すべきであることが強調されている[99].免疫反応は虫垂炎の発症に何らかの役割を果たしている可能性がある。COVID-19 に対するワクチン接種は強力な Th1 免疫応答を誘導するため、Th1 免疫応答の亢進と手術が必要となる可能性が高い虫垂炎の亜型との間に関連性があるという仮説が立てられている[99].

BNT162b2 の 2 回目の接種から 10 時間後に急性壊死性膵炎と診断された 43 歳の男性は、軽度の季節性鼻炎、湿疹、喘息などのアトピーの病歴があり、10 年前にも膵炎を発症していた[100].VigiBase にはワクチン接種後に発生した膵炎の報告も 150 件以上記録されており、この事象は自然治癒する合併症のない急性膵炎として報告された[101].しかし、COVID-19 の肺外症状には最初の症状としてすら膵炎が含まれているのに対し、症状発現の二相性パターンは膵臓障害の細胞毒性および免疫関連の病態生理の両方を支持している[102].

### 2.2.8.肝臓の病態

アルコール性肝疾患に対する肝移植の 123 日後に BNT162b2 ワクチンの接種を受けた 46 歳の男性に肝損傷が発生したことが報告されており、著者らはワクチンの毒性について考察している[103].mRNA-1273 ワクチン接種後に免疫性血小板減少性紫斑病と急性肝損傷(AKI)が併発した症例も報告されており、著者らはこの併発について、ワクチンが最も可能性の高い誘発因子であると考えた[104].

登録試験では肝炎の記録はなかったが、2 型糖尿病と虚血性心疾患の既往があり、5 年以上にわたり治療を受けていた 63 歳の白人男性患者に mRNA-1273 を接種したところ、異型抗ミトコンドリア抗体を伴う急性自己免疫様肝炎も認められた[105].16 例(うち 6 例は慢性肝疾患)を対象に肝障害を評価した研究では、BNT 162 b 2 ワクチン接種後に薬剤性肝障害(以前の非アルコール性脂肪肝疾患の症例)、代償性肝硬変(以前の C 型肝炎および自己免疫肝炎の症例)、以前の肝生検では意義不明の髓外造血、自己免疫肝炎および胆嚢摘出後の胆管狭窄の既往が報告されたが、mRNA-1273 ワクチン接種後には自己免疫肝炎の事象のみが報告された[106].著者らは、この一連の症例には判定を必要としない後ろ向きの観察データが含まれていたと主張する一方で、ワクチンによって誘導されたスパイクタンパク質に対する宿主の免疫応答が、素因をもつ個人に自己免疫様の異常な肝疾患を引き起こすことを示唆している。さらに、直接的な肝毒性がある可能性は低いと考えているが、それを完全に除外しているわけではない[106]. 著者らは最終的に、肝自己免疫のリスクを有する一部の患者に対し

て、ワクチン接種後に検査室でのモニタリングをプリエンティブ(予防的)に受けるべきか、また今後の追加接種について疑問を呈している[106].急性胆汁うっ滞性肝炎のまれな症例が43歳の女性で報告されているが、この症例では自己抗体は産生されていなかった。著者らは免疫介在性肝炎について考察したが、その理由として第一にワクチンから肝臓への変化までの経過が免疫反応の発現に対応している可能性があること、第二にステロイドの反応が関与している可能性があること、さらに組織学的検査で好酸球浸潤が認められたこと、この特徴は毒性物質または薬物に関連した肝障害でより多くみられるが、自己免疫性肝炎でもみられることを明らかにした[107].

### 2.2.9.腎臓/泌尿器系の病態

生検でIgA腎症(IgAN)と診断された既往のある患者では、両方のmRNAワクチンに関連して肉眼的血尿が少なくとも6例で記録されており、肉眼的血尿とIgA腎症を合併した急性腎障害(AKI)の症例も報告されている[108].ViBaSse解析の結果、BNT162b2とmRNA-1273は糸球体疾患と多様な関係を示し、前者はネフローゼ症候群と関連している可能性が高く、後者はIgA腎症の初発または再発の可能性を高めることが明らかにされた[109].高血圧の既往があり、紫外線治療を受けた皮膚菌状息肉症の76歳男性が、BNT162b2ワクチンの接種後に膜性腎症(MN)と診断され、最初は食事療法とレニン-アンジオテンシン系阻害による対症療法を受けた結果、ネフローゼ症候群が部分的にコントロールされたが、2回目のmRNA-1273ワクチン接種後に浮腫が悪化したため、ワクチン接種後のMNが初めて報告され、著者らはmRNAワクチンがMNの増悪に関与した可能性がある」と結論した[110].さらに、BNT162b2ワクチンの接種から3日後、22歳の男性が微小変化群による重度のネフローゼ症候群の再発を発症したことから、著者らは、特発性ネフローゼ症候群(INS)の再発リスクとして一般的に知られているものとしてワクチン接種を強調し、INS患者にはワクチン接種後に綿密なモニタリングを行う必要がある」と結論づけた[111].

メサングウム領域のIgA沈着を合併した抗GBM疾患の症例報告では、重要な病歴のない高齢女性が2回目のmRNA-1273ワクチン接種から2週間後に発熱、食欲不振、悪心および肉眼的血尿を発症したことが報告されており、著者らはスパイクタンパク質に対する免疫応答が一部の症例で抗GBM産生と関連している可能性がある」と結論した[112].BNT162b2ワクチン接種後に発生したもう1つのまれな事象として、48歳の健康な男性に発生した梗塞を伴う孤立性腎動脈炎があり、著者らはこの事象はおそらくワクチン関連の免疫介在性疾患と関連していると考えた[113].ANCA糸球体腎炎は高血圧の既往がある中年男性でもmRNA-1273ワクチン接種の2週間後に発生しており、著者らは、その後に生じた免疫学的反応の亢進によってPR3抗体が産生された可能性がある」と考察しているが、この抗体は特定の薬剤および血液悪性腫瘍によって陽性となる可能性がある。悪性腫瘍もANCA糸球体腎炎と関連があるとされているが、ミエロペルオキシダーゼ-O価は一般に薬剤誘発性ANCA血管炎で陽性となる[114].最後に、重大な病歴を有する34歳の女性にmRNAワクチンを接種した後に強皮症による腎クリーゼが自然発生したという報告がある[115].

### 2.2.10.生殖および妊娠の状態

mRNAベースおよびアデノウイルスベースのワクチン接種後に月経異常が記録されていることから、関連性があるとすれば、特定のワクチン成分ではなく免疫応答による可能性が最も高いことが示唆される;SARS-CoV-2に感染した女性の約4分の1が月経異常を経験する[116].最近の研究では、ワクチン接種により月経周期がわず

かに延長するが、月経期間は延長しないと結論されている[117]。月経の変化は腸チフス、B 型肝炎またはヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンとも関連があるとされているが、これはほとんどの女性が議論することに抵抗を感じる問題である。したがって、このような事象の発生率はやや高くなる可能性がある[118]。しかしながら、一部の専門家は、ワクチン接種後の女性では失血により重度の貧血が生じ、血小板減少症が悪化し、出血や血栓のリスクが高まる可能性があることから、ワクチン誘発性血小板減少症が重度の月経と関連している可能性があるとして示唆している[118]。COVID-19 mRNA ワクチン接種後に皮膚血栓症を伴う性器壊死が発生した症例も、DVT の既往がある 84 歳の女性で報告されている[119]。

逆に、SARS-CoV-2 の検査結果が陽性であった母親では、ウイルス感染時に胎盤の炎症が胎児の発育遅滞および流産を引き起こす可能性があるため、流産のリスクが高くなる[120]。最初の臨床試験では妊婦が除外されたが、妊婦と mRNA ワクチン接種に関する CDC のデータを解析した研究では、mRNA ワクチン接種後の自然流産のリスクは、妊娠前であれ妊娠中であれ、予想される自然流産のリスクと同程度であることが明らかにされた；ただし、この研究ではワクチン未接種の妊婦を対照群としなかった[121]。ある研究では、COVID-19 の重症肺炎症例の少数で子癩前症様症候群が観察されたが、これまでのところ、ワクチン接種を受けた女性におけるこの病態に関するデータは存在しない[122]。子癩前症様症候群はシンシチン-1 に関連しているが、抗スパイク蛋白抗体とこの蛋白との交差反応はない[123]。一方、妊娠第 2/第 3 トリメスターに mRNA-1273 ワクチンの接種を受けた妊婦から得られたいくつかの観察データでは、ワクチンと好ましくない妊娠転帰との間に関連性は認められず、妊娠第 1 トリメスターにおける予防接種の効果に関する情報は現時点ではほとんど得られていないものの、流産のリスク上昇は観察されていない[23]。胎盤移行や乳汁排泄に関するエビデンスは依然として得られていないが、mRNA-1273 ワクチンに関する勧告では、逆にワクチン接種者に妊娠や授乳について知らせるべきであることが強調されている[23]。英国の文献では、1 例の死亡を含む 31,195 例の生殖器および乳房の障害が報告されており、その数は月経と子宮出血が 10,000 回を超え、出血の増加を伴う月経が 7000 回を超え、乳房の徴候/症状が 1000 回を超え、その他の事象の発生率は低かった[28]。

### 2.2.11. 筋肉および組織の状態

筋肉痛および関節痛は、mRNA-1273 ワクチン接種後に非常によくみられる有害事象と考えられている[23]。筋炎の可能性のある三角筋のミオパシーや、BNT162b2 ワクチン接種の 1 日後にミオパシーや筋膜炎の徴候を伴わない重度の横紋筋融解症が報告されており、28 歳の健康な女性が BNT162b2 ワクチン接種の 5 日後に大腿筋から下腿にかけての筋肉痛と下肢の非対称性の筋力低下を呈し、横紋筋融解症と筋膜炎を伴う筋痛/不全麻痺と診断された[124]。まれではあるが、他の過去の疾患のワクチン接種後にマクロファージによる筋膜炎が報告されており、一部のワクチンで使用されている水酸化アルミニウムアジュバントと関連づけられているが、このアジュバントは現在の mRNA ワクチンプラットフォームには含まれていない[125]。COVID-19 はリウマチ性多発筋痛症を誘発する可能性があり、この病態はワクチン接種後にも報告された；アジュバント誘発性自己免疫/炎症性症候群(ASIA 症候群)が一部の研究者によって提唱されており、著者らは、これらの患者の末梢血単核球で TLR-7 および TLR-9 の発現が上昇しており、mRNA ワクチン接種によってもこれらの受容体を介して自然免疫が誘発される可能性があることを強調している[126]。医師は、COVID-19 ワクチンの定期接種において、特に接種後最初の 2 週間に PMR が発生または再発する可能性があることを認識しておく必要がある[127]。

現在のところ、mRNA ワクチンが関節炎の急性増悪(flare-up)の増加と関連していることを示すエビデンスはない[128].しかし、2年間の寛解期にあった中年男性に関節リウマチの再燃がみられたという報告があり、著者らは、再燃の正確な機序は不明であり、非特異的なアジュバント効果が生じた可能性や、ウイルスのスパイクペプチドと患者の自己ペプチドとの間で分子擬態が生じて再燃に至った可能性があると考えしているが、ワクチン接種との関連での再燃時期が偶然であった可能性を否定することはできない[129]。SARS-CoV-2 ワクチン接種(mRNA-1273 ワクチンの2回目の接種)後に Löfgren 症候群を発症した症例も明らかであるが、この症例では ChadOx-1 ワクチンの接種が初めてであった[130]。

### 2.2.12.耳および眼の疾患

VAERSによると、現在までに25,072人のBNT162b2/mRNA-1273 ワクチン接種者の間で152件以上の耳鳴が報告されている[131]。BNT162b2のワクチン接種後に突然発生した片側性の耳鳴が3例報告されているが、1例を除き、いずれも速やかに消失した[132]。PMHX・オブ・DMIIとHTNを併発した中年女性が、BNT162b2 ワクチン接種の5分後に咽喉の詰まり、喘鳴、耳鳴、重度の頭痛を発症した。この女性は臨床的に治療を受けて改善したが、治療にもかかわらず耳鳴が数カ月にわたり持続した[131]。最初の報告では、過敏反応が病態生理に関与している可能性が示唆され、その結果、循環免疫複合体または細胞傷害性の内耳蝸牛自己抗体によって誘導される異常な自己免疫応答、または局所的な蝸牛破壊を伴う血管炎事象が生じることが示唆された。さらに、患者がすでにアトピーや自己免疫疾患に罹患していたことが、自己免疫反応の調節異常のリスクを上昇させた可能性もある[132]。さらに、不安と重度/持続性の耳鳴との関連が報告されていることから、不安に関連した免疫反応が関与した可能性も考えられるが、内耳の自己免疫疾患や偶然の出来事が関与した可能性も否定できない[132]。B型肝炎ワクチン接種後に耳鳴が報告されることはまれであり、また、抗スパイク抗体は聴覚系のあらゆる部位の抗原と反応する可能性があり、鼓膜、耳小骨連鎖、蝸牛、蝸牛動脈、コルチ器、その他の聴覚系の部位に炎症を引き起こす[133]。

ある研究では、耳科的疾患を有する患者30人のうち83.3%(うち18人はmRNAワクチンの接種を受けていた)に難聴、50%に耳鳴、26.7%に浮動性めまい、16.7%に回転性めまいがみられ、6人は以前にメニエール病と診断されており、2人は自己免疫性内耳疾患(AIED)、3人は両方の疾患を有していたことが明らかにされた[134]。BNT162b2を接種した中年男性で前庭神経炎が報告された[135]。基準を満たす28の症例報告/症例集積研究と28の横断研究を対象とした最近の系統的解析では、難聴の有病率が7.6%、耳鳴の有病率が14.8%、回転性めまいの有病率が7.2%であったことが明らかにされたほか、別の研究では、特に聴覚前庭症状である急性回転性めまいの発生率が明らかにされ、BNT162b2を受けた患者とそれ以外の患者を比較したところ、眼振の種類に差はなかったことが明らかにされた[136]。著者らは、非末梢性眼振は非常に一般的であるため、中枢神経系が侵されている可能性があることを示唆しており、不安を介した免疫反応も提唱されているが、最近の報告/研究は小規模なサンプルサイズに基づいており、中枢性と末梢性の回転性めまいの違いは報告されていない[136]。さらに別の研究では、突発性難聴(SSHL)とmRNAワクチン接種との間に関連性が認められたが、対象となった症例数は少なかった[137]。実際、CDC VAERSには突発性難聴、聾、片側難聴、感音性難聴、聴覚低下などが有害事象として挙げられていたが、このシステムのデータに基づく研究では、mRNAワクチン接種とSSHLとの間に関連性は認められなかった[138]。

一部の眼の問題に関しては、以前にぶどう膜炎がサルコイドーシスとともに報告されていたが、少数の BNT162b2 接種者を対象とした研究では、ぶどう膜炎は 1 回目と 2 回目の両方の接種で発生する可能性があり、増悪する可能性もあることが明らかにされた。しかし、ほとんどの症例が軽度から中等度の疾患を示し、さらに 2 回目の投与後に重度の前部ぶどう膜炎の 1 例が硝子体炎と黄斑浮腫を発症したが、デキサメタゾンの硝子体内注射により完全に回復した[139]。

mRNA-1237 ワクチン接種後に眼に自然発生する有害事象はほとんどないが、心房細動に対して経口抗凝固療法を受けていた 74 歳の女性が 2 回目のワクチン接種から 48 時間後に無痛性の視力障害を発症し、その後に半球の網膜静脈閉塞症と診断されたという報告がある[140]。以前は健康であった人とそうでない人の両方に mRNA ワクチンを接種した後に、網膜動脈分枝閉塞症または動脈・静脈閉塞症と静脈うっ滞性網膜症の合併、および限局性神経線維梗塞(暗点の発症を伴う)が発生した症例集積研究がいくつか報告されており、ワクチン接種から網膜血管イベント発生までの期間が短いことから、因果関係がある可能性が高まっている[141]。BNT162b ワクチンの 1 回目の接種を受けた後、眼の病歴のない中年男性が両眼に急性で無痛性の霧視を発症し、フォークト-小柳-原病と診断された[142]。さらに、34 歳の男性がワクチン接種の 1 週間後に両眼性脈絡膜炎と診断され、超音波検査で右眼の黄斑部に著明な漿液性網膜剥離と両眼の脈絡膜の著明な肥厚が認められたが、最終的にはステロイドによる治療後 2 週間以内に漿液性網膜剥離がかなり消失し、視力が完全に回復して状態が改善した[143]。

さらに、臨床試験中にワクチン群とプラセボ群との間でベル麻痺の発生率に数値的な不均衡がみられた症例集積研究、顔面神経麻痺、急性発症中心性網膜症、汎ぶどう膜炎および孤発性外転神経麻痺の症例報告、ならびに移植片拒絶反応を示した全層角膜移植患者の報告が、関連する眼症状とともに文献に要約されていた[144]。最初のワクチンの研究では実質臓器移植のレシピエントは対象とされなかったため、エビデンスは依然として報告されており、デスメ膜角膜内皮移植術後または数年前に最初に施行された全層角膜移植術の数カ月後に発生した急性の片眼性/両眼性の内皮移植片拒絶反応、片眼性の霧視および変視症を伴う中心性網膜症、両眼性の突然の視力障害を伴う両眼性動脈炎性前部虚血性視神経症、ならびに進行する片眼性鼻閉および両眼性の閃光を伴う両眼性急性帯状潜在性外部網膜症については、1 桁台の報告はほとんどない[145]。VAERS には 2021 年 2 月以降、COVID-19 ワクチン接種に一般的に関連する眼の副作用が 46 件報告されており、その大半(74%)が眼瞼または結膜の病変であったが、視神経、網膜、ぶどう膜、前眼部の炎症が全体で 9%を占めていた[146]。BNT162b2 ワクチン接種後に抗 GQ 1 b 抗体検査で片側動眼神経麻痺がみられたという特異な報告もあり、複視と眼瞼下垂の徴候に加えて、神経学的検査で軽度の眼瞼皮膚弛緩症、内転制限、垂直注視麻痺が認められた[146]。両側性動脈炎性前部虚血性視神経症と両側性急性帯状潜在性外部網膜症も 1 例報告されており、著者らはここでも自己免疫機序の可能性があると結論した[147]。

### 2.2.13. 神経系の病態

2020 年 12 月 15 日から 2021 年 1 月 24 日までに VigiBase に報告された有害事象に基づく解析研究では、臨床事象および神経系の検査に関連した報告が 19,529 件、BNT162b2 ワクチン接種後の事象が 15,638 件、mRNA-1273 ワクチン接種後の事象が 1075 件あったことが明らかにされた[148]。BNT162b2 を接種した後に発生した事象を解析したところ、10 例中約 6 例が頭痛/浮動性めまい、7%が錯感覚、5%が知覚鈍麻、3%が失神前

状態/失神、高い割合で眠気/振戦、約 2.5%が片頭痛、2.5%が味覚異常、2%が傾眠、1%未満が嗅覚脱失/無味症と報告され、その他のまれな事象についても 1 桁台の報告があった[148]。また、mRNA-1273 を接種した代償能のある二次性てんかんの 56 歳の男性患者で、発熱によるてんかん重積状態が報告されている[149]。28 歳の健康な女性で mRNA-1273 ワクチン接種後に声帯不全麻痺も報告されており、著者らはこの型の不全麻痺はワクチンに対する炎症性の有害反応による可能性が高いと考察している[150]。しかし、mRNA ワクチンと顔面神経麻痺に関する VigiBase のデータを解析した研究では、mRNA ベースの COVID-19 ワクチン接種と顔面神経麻痺との間に関連性があるとしても、そのリスクは他のウイルスワクチンと同様に非常に低いと結論された[151]。

筆者らは以前、75 歳以上の成人を対象とした全国規模の研究において、BNT162b2 の各接種から 14 日後の虚血性脳卒中および出血性脳卒中の発生率に増加が認められなかったことを報告した[87]。心臓の問題(心筋梗塞後およびステント留置後)の既往がある中年男性に 2 回目の mRNA ワクチン接種を行ったところ、接種の 7 日後に失語が発生し、その後に脳内出血(ICB)と診断された症例も報告されている。ワクチン接種後に ICB が報告されることはまれであることが知られているが、著者らは、T 細胞の免疫化には 14 日間の時間枠があることから 7 日間の潜伏期間によって潜在的な免疫学的機序が除外されたことから、ワクチン接種によって収縮期血圧が上昇したり、免疫を介した血小板減少症や凝固低下が引き起こされたりする可能性があるかと考察している[152]。ワクチン接種後 1 カ月以内に発生した一部の重篤な神経イベントを分析した研究では、主に ChAdOx1 の接種後に発生した事象(85.5%)が、BNT162b2 の接種後に発生した事象(14.5%)よりも少なく、mRNA-1273 の接種後には発生しなかったことが明らかにされた[153]。一般に、SARS-CoV-2 ワクチン接種後に発生する脳の金星静脈洞血栓症(Cerebral Venous Thrombolytic Syndrome:CVST)は、主にアデノウイルスベクターベースのワクチンに関連するワクチン誘発性免疫性血小板減少症候群(vaccine-induced immune thrombotic thrombolytic syndrome:VITT)を伴う CVST と、mRNA ベースのワクチンにも関連する VITT の特徴を伴わない CVST に分類される[154]。ある研究では、mRNA ワクチン接種後に血小板減少がみられた症例はなく、アデノウイルスベクターワクチンの CVST 後の症例は予後が不良であり、アデノウイルスベクターワクチン群では 38%(44/117)の患者が死亡したのに対し、mRNA ワクチン群では 20%(2/10)の患者が死亡したことが明らかにされた[155]。mRNA ワクチンの接種後には、脳内出血、せん妄状態、脊髄炎、嗅覚障害、外転神経麻痺、小径線維ニューロパチー、Parsonage Turner 症候群などのまれな自然発生事象が報告されており、著者らは、分子擬態とそれに続く神経損傷の結果として、予期せぬ重度の神経疾患が発生した可能性があるかと結論づけた[155]。mRNA-1273 の初回ワクチン接種後に発熱、全身発疹、錯乱、口顔運動、ミオクローヌスがみられた 1 例で、急性脳炎、ミオクローヌス、スウィート症候群が報告されている[156]。

脱髄は自然発生的に複数報告されており、Chronic Inflammatory Axonal Neuropathy(CIAN)に関する最初の報告では、82 歳の女性が 2 回目の BNT162b2 ワクチン接種後に下肢の感覚消失と著明な歩行バランスの乱れを伴う「チクチク感」を発症したことが報告されている。また、髄液の検査で GM3 抗体とアルブミン-細胞学的解離が認められ、著者らはワクチン接種後に免疫反応が生じる可能性があることを示唆した[157]。mRNA ワクチン接種に関する症例集積研究では、接種後 3 週間以内に 7 例の患者で神経症状と視神経、脳、および/または脊髄の活動性中枢神経系脱髄に一致する MRI 所見が認められ、視力障害、測定障害、歩行不安定、錯感覚、括約筋断裂、四肢脱力などの症状がみられたほか、髄液ではオリゴクローナル IgG バンドが、MRI では特定の症例で病変が認められた[158]。著者らは、これらの知見は逸話的なものであり、SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種と活



動性の中枢神経系脱髄疾患との関連性を示すものではないと述べたが、一方で、インフルエンザ、B型肝炎、狂犬病、腸チフス、天然痘、破傷風、ポリオ、およびベル麻痺、GBS、脊髄炎、MSなどの結核に対するワクチン接種後に、ワクチン接種に関連した脱髄のまれな症例が自発的に報告されていることは明らかである[158]。多発性硬化症(MS)の新規症例や再発例も記録されており、一部の研究者は、ワクチン接種とそのアジュバントが自己免疫を引き起こす可能性があり、構造的に同一の宿主タンパク質との交差反応の結果として自己免疫反応が生じると示唆している[159]。ある大規模研究では、COVID-19 ワクチンの mRNA は MS の臨床的再発の短期リスクを上昇させないことが明らかにされた[160]。まれな報告では、ワクチン接種後の MOG(Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein)Antibody-associated Disease(MOGAD)(急性散在性脳脊髄炎)について考察されており、曝露後の病原性 IgG の合成に加えて、ワクチン誘発性のバイスタンダーによる炎症に誘発された組織損傷および抗原提示(擬態理論[mimicry theory])または潜在的な自己免疫疾患の出現についてもいくつかの仮説が存在する[161]。さらに、臨床試験では mRNA ワクチン接種後のギラン・バレー症候群(GBS)の発生は報告されなかったが、BNT162b2 ワクチン接種の 20 日後に進行性の両側性下肢脱力を発症した既往のある高齢男性に関する報告もある。著者らは免疫分子擬態の可能性について考察したが、この事象にはまだ分子的病因が存在しないことから、時間的関連性の可能性があると結論した[162]。別の大規模研究では、過去の症候群の再発に対して短期間の治療が必要であった症例は 702 例当たりわずか 1 例であったことが明らかにされており、これは mRNA ワクチン接種後の GBS のリスクが最小限であることを示している[163]。

BNT162b2 ワクチンの接種後に重度のジスキネジアがみられた症例が 2 例報告されているが、mRNA-1273 のワクチン接種後に改善したパーキンソン病(PD)の症例とは逆のケースもある[163]。さらに、ワクチン接種後に重症筋無力症が自然発生的に記録されたことから、分子擬態(molecular mimicry)の可能性とバイスタンダー活性化モデル(bystander activation model)について考察している研究者もおり、このモデルの方が妥当性が高い可能性がある[164]。

最後に、mRNA ワクチン接種後にステロイドに反応して無菌性髄膜炎を発症した自然発生例がいくつか報告されており、特にスパイク特異的 IgG 抗体が検出された高齢男性の症例があった;一部の著者は、ワクチン接種によって生じたスパイクタンパク模倣分子が血液脳関門を破壊して無菌性髄膜炎を引き起こした可能性や、薬物誘発性無菌性髄膜炎(III 型または IV 型過敏反応)の可能性について考察した[165]。

#### 2.2.14.精神障害

ワクチン接種後に神経遮断薬による悪性症候群(NMS)が発生したとの自発報告はほとんどない。古い統合失調症でリスペリドンによる治療を最近受けた 61 歳の女性が BNT162b2 ワクチンの接種を受けた翌日に高熱と見当識障害を発症し、最終的に NMS と診断された[166]。この事象はワクチン接種の翌日に発生したという事実にもかかわらず、著者らはこのワクチンには免疫刺激作用があると結論した[166]。精神病的特徴を伴う急性躁病は mRNA ワクチン接種後にも報告されており、42 歳の男性では易怒性、不眠、妄想がみられ、退院後には最終的に全ての状況が健忘になったほか、57 歳の男性では不眠、易怒性、個人的な自殺企図がみられた[167]。著者らは、ワクチン由来の蛋白抗原が自己免疫性精神病などの精神神経症状を引き起こす可能性があることを考察しており、したがって、リスク群を注意深く強調する必要がある[167]。既往歴はないが統合失調型人格特性を有する 31 歳の男性が、ワクチン接種から 1 カ月後に常軌を逸した奇異な行動を示したが、最終的には精神病と

診断された。著者らは、何百万人もの人々に安全であることが証明されているこのワクチンが、すでに脆弱であった人に精神病症状を引き起こした可能性が最も高く、その原因は過剰炎症状態であった可能性が最も高いというのが最も論理的な説明であると示唆した[168]。また、癌の既往がある 87 歳の女性が 2 回目の mRNA ワクチン接種の 3 日後に食欲不振、無力症、嘔吐を発症し、自宅で重度の低血糖状態であることが判明した後に意識を失っていたことが判明し、最終的には癌の免疫療法に続発した中枢性副腎機能不全と診断されたという報告もある[169]。このことはワクチン由来のストレスと免疫反応によって明らかにされた。32 歳の男性で、mRNA-1273 ワクチン接種の 2 日後に見当識障害と健忘が最初にみられたため、興奮、時間、場所、人に対する見当識障害、および記憶障害が出現した。この患者は急性活動性脳症と診断されたが、有効性は認められなかった[170]。最後に、ワクチン接種の 2 日後にせん妄状態に陥った 89 歳の男性に関する別の報告があったが、著者らは、この患者には年齢、多重投薬(polypharmacy)、感受性障害などせん妄の危険因子が数多くあり、ワクチンによって誘導された免疫応答が脆弱なホメオスタシスを十分に不安定にしたと考えていたと述べている[171]。

図 1 は、COVID-19 に対する mRNA ワクチン接種後によくみられる自発的有害事象の診断的性質を要約したものである。

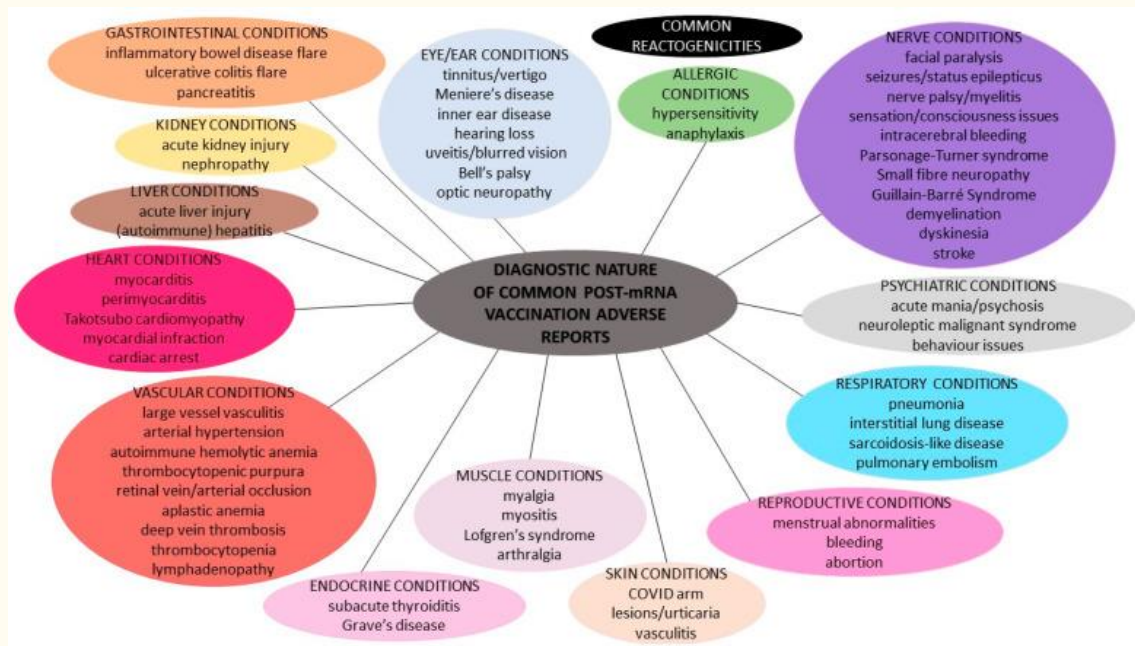


図 1

COVID-19 に対する mRNA ワクチン接種後に自然発生した有害事象の診断上の性質

### 3.COVID-19 に対する mRNA-LNP ベースの戦略に関するエビデンス

COVID-19 に対する集団ワクチン接種およびいわゆる「Immune Passport」または「注射済票」の推奨は、1 年以上前から一般市民の間で明らかになっている。同時に、ワクチン接種キャンペーン中にワクチン接種後の有害

事象に関する報告があり、これらの発生に対して専門家によりいくつかの仮説が立てられ、様々な見解が社会に広まっている。

何よりもまず強調しなければならないのは、英国の文書、イエローカード、VAERS、VigiBase または関連するシステムが、報告者の唯一の疑念に基づいていることは否定できないということである。したがって、ワクチン接種後に発生する可能性のある有害事象が必ずしもワクチン接種と関連しているわけではない。ワクチン接種に関連しない過去の誤診または未診断の医学的状態は、ワクチン接種後に報告される可能性のある有害事象に影響を及ぼす可能性がある。逆に、ワクチン接種後に発生した有害事象については、たとえ医療従事者が報告を求められていたとしても、モニタリングを行わなかった場合や医師がワクチンに関連するものと判断しなかった場合には、過少報告されたり、報告されなかったりする可能性がある。第二に、たとえワクチン接種後の有害事象が BNT162b2 ワクチンで報告される可能性が高いとしても、このワクチンが緊急承認を受けた最初のワクチンであったことを念頭に置く必要がある。したがって、このワクチンはこれまでの接種回数が増えており、1 回目と 2 回目の接種間隔も短くなっている。したがって、報告は正直な状況を反映していない可能性がある。半診断(half-diagnosis)や過小診断(underdiagnosis)に基づく半報告(poor report)や過少報告によって、科学界が純粋な関連づけや評価を行うことが妨げられることは否定できない。報告の性質と相まって、この相対数をワクチンの安全性評価に用いてはならない[28]。さらに、最近の文献における有害事象の発現は特定の追跡調査時に記録されており、現在までに唯一の報告が提示されている。したがって、将来のさらなる仮定は不明である。さらに、関連する研究のほとんどはサンプルサイズが小さく、単一症例を提示する報告もほとんどである;この現象は、ワクチンが広く配布されてから観察期間が限られていたことと、集団ワクチン接種に対する集団の遵守に一貫性がなかったことに関連している[134]。有害事象に関する最も完全なデータは、規制当局によって作成されたモニタリング報告書またはオンライン質問票を介して得られたモニタリング報告書として公表されたものであり、その結果として、臨床的に妥当性が確認されていない報告には、複数の大きなバイアスがかかっている[134]。その結果、このレビューの最初の目的は、ワクチン接種後に報告されたすべての有害事象と関連する既存の仮説の性質を明らかにすることであった。ここでは、COVID-19 に対する mRNA ワクチン接種に関して現在一般的に知られていることと知られていないことについてさらに考察する。

WHO は 5 種類の予防接種後有害事象(Adverse Events After Immunization:AEFI)(接種後 30 日間の期間で報告されるもの)を定義しており、最新の文献やワクチン接種後に発生した自発的有害事象の報告で考察されている:(i)ワクチン製品関連反応、(ii)ワクチン品質欠陥関連反応、(iii)予防接種エラー関連反応、(iv)予防接種不安関連反応、(v)偶発的事象[172]。いくつかのタイプについては詳細に記載されているようであるが、mRNA ワクチン技術と並行して考えられる第 1 および第 3 のタイプの有害事象に関して、現在の文献では、(i)LNP 成分、(ii)mRNA、および(iii)mRNA 産生スパイクタンパク質について、それらの共存を排除することなく、さらなるデータが提供されている。

- i. 一般に、様々なワクチンによるアレルギー反応は、ワクチン接種 100 万回当たり 1.31 例の頻度で発生することが明らかにされており、女性でわずかに高い頻度が報告されているものの、死亡例は報告されておらず、性別や年齢による差もみられない[173]。最近のワクチン接種後に生じた過敏反応が接種者の約 1.5%で報告されている[149]。一般に、ワクチンに対して確認されている好ましくないアレルギー反応

は、活性のある bioingredients に起因するものではないが、不活性成分/添加剤に関連していることが多い。H10N8 型および H7N9 型インフルエンザウイルスに対する同様の mRNA-LNP ワクチンに関するパンデミック前の研究では、ワクチンが肝臓、脾臓、心臓、腎臓、肺、脳など複数の臓器にかなり非特異的に分布すること、また、肝臓での濃度が筋肉内注射時の約 100 分の 1 であることが示された[174]。ある研究によると、前臨床研究で使用された LNP は、イオン性脂質成分を介して複数の炎症経路を活性化したり、IL-1 $\beta$  や IL-6 を誘導したりすることにより、高度に炎症性であることが示されている[175]。これまで、ポリエチレングリコール(PEG)という添加剤を含む認可されたワクチンはなかったが、この物質は毒性がなく、1990 年に FDA によって承認され、致死的反応の可能性のあるアナフィラキシーを引き起こした多くの薬剤に含まれていることが判明している。PEG に曝露されたことがあり、抗 PEG 抗体の可能性のある人は、現在の mRNA ワクチンの接種によりアレルギー反応を起こすリスクがあると提唱されている。文献データによると、既存の抗 PEG 抗体の測定値には大きなばらつきがあり、健常者では 0.2~72%であった[176]。PEG 化薬剤は安全で生物学的に不活性であると考えられているが、複数の研究により、PEG 化薬剤による治療を受けた患者の最大 70%で抗 PEG IgG 抗体が産生されることが明らかにされている[177]。しかし、PEG に関するいくつかの一般的な報告では、PEG アナフィラキシー患者から採取した PEG 特異的 IgG の avidity は、検査した PEG の分子量が 1000 からそれ以上に増加するにつれて上昇し、抗原投与時の PEG の臨床的忍容性は 300 であったことが明らかにされており、全ての PEG が同じように反応を引き起こす危険性があるわけではないことが示唆されている；これは様々な PEG の分子量に起因している可能性がある[177]。mRNA ワクチンに対するアレルギーの有病率が他のワクチンと比較して高い可能性があり、その原因を解明するにはさらなる研究が必要であるが、PEG 2000 は、PEG を結合させた生物製剤での過去の経験に基づき、最も可能性の高い問題(LNP が細胞内に侵入する前、細胞内に存在する間、および細胞から分泌された後)であると考えられているが、アレルギー反応の原因としての検出が困難であることから、高リスクの隠れたアレルゲンとされている[177,178]。PEG 化脂質に対する IgE 媒介性アレルギー反応が報告されている一方で、補体活性化関連偽アレルギー(Complement Activation-Related Pseudoallergy:CARPA)も類似のリポソームで認められている；CARPA は、既存の抗 PEG IgM が LNP に結合し、続いて補体が活性化されることに一部起因している[177,178]。LNP ベースのワクチンにより局所的な補体活性化を速やかに誘発できれば、ほぼ全てのワクチン接種者で補体活性化が起こるはずであるが、補体活性化のみでアナフィラキシーエピソードを説明することはできない[178]。さらに、pegnivacogin のようなPEG化ナノメディシンに対するアナフィラキシー反応は、抗PEG IgG 抗体価が高い人に最も多くみられるが、これらの抗体価が高い人全員がアレルギー反応を示したわけではない[179]。さらに、mRNA ワクチンには安定化剤として PEG だけでなくショ糖も含まれており、炭水化物(ショ糖)不耐症では免疫系は障害されないが、安定化剤誘発性アナフィラキシーとして一般的なアレルギー反応、すなわち消化管障害を引き起こされることが知られている[179]。さらに、mRNA-1273 ワクチンにはトロメタミン(トロメタモール)が含まれており、これは Gd 造影剤/ヨード造影剤に曝露した人でアレルギーとの関連が報告されているほか、両 mRNA ワクチンの LNP に含まれる添加剤 1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)もアレルギー反応に寄与する可能性がある[34]。パンデミック前に実施された別の研究では、mRNA-LNP を静脈内投与すると、サイトカインを上昇させる可能性のある食細胞である骨髄細胞や好中球と相互作用を起こすことが示されたが、mRNA の PseudoU 修飾はこの免疫反応を低下させないことが明らかにされた[180]。しかし、このようなアジュバ

ントの生物学的残存期間が長いことや、アジュバント粒子が移動してリンパ器官や他の組織にゆっくりと蓄積する能力は、安全性上の大きな懸念である。COVID-19 とは無関係に実施されたマウスを用いた研究では、研究対象となった特定の LNP-mRNA がエンドサイトーシスされた後に分泌された細胞外小胞が、元の LNP よりも低い確率で炎症性サイトカインを誘発することが示されたが、エンドソームに貪食されてオートファジーのライソゾーム経路から逸脱した後の LNP-mRNA の運命は不明である[181]。

- ii. mRNA の生体分子に関しては、細胞外 RNA が内皮損傷、細胞間接合部の弛緩および浮腫、粘稠度の上昇、凝固亢進および血栓塞栓症の素因となると考えられている[182]。しかし、免疫調節および抗菌特性を備えた分泌型 RNases は、炎症の終結と組織修復を促進する可能性がある[183]。パンデミック前の研究では、ヒトの卵膜が様々な方法でウイルスのシグネチャーに反応し、多様な炎症性サイトカイン/ケモカインプロファイルと抗ウイルス応答を生み出すことが示された[184]。この現象は、mRNA ワクチン接種による生体分子の誘導と産生に関連しており、現在のところ不明である。N 1-メチルプソイドウリジンは合成 mRNA の免疫原性を低下させるが、COVID-19 に対する mRNA ワクチン接種に関しては、塩基配列工学と m1 $\Psi$  によるいくつかの特異的免疫原性機構の細胞への組み込みが相対的に及ぼす影響については、まだ報告されていない[185]。翻訳前には、mRNA は翻訳のためにエンドソームや細胞質ゾルのパターン認識受容体(PRR)にも結合する可能性があり、最終的にはインフラマソームプラットフォーム、I 型インターフェロン(IFN)応答、転写因子 NF- $\kappa$ B の核移行など、いくつかの炎症カスケードが活性化される[186]。これらの免疫学的経路のアプレギュレーションは、免疫介在性疾患の基盤となっていると考えられており、特に若年女性など核酸のクリアランスに障害がある遺伝的素因をもつ人々では、必要とされる抗ウイルス応答とエストロゲンによる免疫系の刺激のために X 連鎖遺伝子が過剰発現し、免疫介在性疾患の基盤となっていると考えられている[186]。最近の研究では、BNT162b2 は in vitro でヒト肝細胞株 Huh7 に急速に吸収され、LINE-1 の発現と分布に変化をもたらし、BNT162b2 に曝露すると、わずか 6 時間で BNT162b2 の mRNA が細胞内で DNA に逆転写されることが明らかにされたが、BNT162b2 に応答した LINE-1 活性の正確な調節については、さらなる研究が必要である[187]。このような知見から、ワクチン由来の mRNA がヒトゲノムに組み込まれて遺伝毒性の副作用が生じる可能性について疑問が投げかけられているが、mRNA ワクチンから逆転写された DNA が in vivo でヒトのゲノムに組み込まれるかどうかはこれまで不明であった[187]。
- iii. 最初に、ワクチン由来の mRNA はリボソームによってタンパク質に翻訳され、内因性抗原として利用された後、プロテアソームによって抗原性ペプチドに分解されるが、このペプチドは MHC クラス I 分子経路を介して CD8 陽性の細胞傷害性 T 細胞に提示され、細胞性免疫反応を活性化する;これらの産物は細胞外空間に分泌されて血流に入り、APC に取り込まれ、抗原性ペプチドは MHC クラス II 分子を介して CD4 陽性の T リンパ球に送達される[188]。しかし、コロナウイルス感染症ではウイルスタンパク質が大量に産生され、小胞体の折り畳み能力に過剰な負荷がかかることが知られており、ミスフォールディングされた抗原が最終的に細胞のアポトーシスを引き起こす可能性があるが、ワクチン由来のタンパク質に関してはこの点は研究されていない[189]。ある研究では、少数の mRNA ワクチン接種者において、接種 1 日後の血漿中に循環血中の抗原抗体が検出できるレベルで同定されたことが示された。ワクチン接種後早期に IgA レベルが報告され、14 日後に IgG レベルが報告された;ほとんどの接種者で抗原レベルは低下し、14 日目までに検出不能となり、2 回目のワクチン接種後には、1 日後に検出され 2 日後に検出されなかった 1 例を除き、タンパク質は検出されなかった[190]。一方、最近の研究では、mR

NA ワクチンの接種により、特定の症例で接種から 8 週間後までにワクチン mRNA およびスパイク抗原を含むリンパ節内の強固な胚中心が刺激されることが明らかにされた[191]。ヒト ACE2B(437-508)および 2 つの融合ペプチドに結合する受容体結合モチーフ RBD が、アナフィラキシーを引き起こす可能性のあるアレルゲンである可能性を示唆する証拠がある一方で、両方のツールの結果から、スパイクタンパク質の受容体結合モチーフ RBD が可能性のあるアレルゲンであることが示唆されている[192]。また、S1 サブユニットのスパイクタンパクを注射したマウスモデルを評価した研究では、SARS-CoV-2 の主な病態は ACE2 の内皮損傷から始まり、この病態は注射したスパイクタンパクによって誘発される可能性があることが結論づけられたほか、マウスを用いた別の研究では、S1 タンパクが血液脳関門(BBB)を通過することが明らかにされた[193,194]。ACE2 受容体の全組織への分布と X 染色体による女性の脆弱性は、COVID-19 パンデミックの初期から明らかであったが、ACE2 mRNA が全組織で均一に発現していたとしても、ACE2 タンパク質の発現に関しては必ずしも同じではない[195]。プロテオミクス解析の結果、SARS-CoV-2 タンパク質(スパイクタンパク質を含む)はヘモグロビンとその代謝物に結合することが明らかになり、これにより、極端な条件下では統合的なストレス反応や mRNA 翻訳の全般的な障害が生じる可能性さえあるが、一般的にはさらなる病態が存在することが明らかにされた[196]。さらに、ヒト内在性レトロウイルス(HERV)またはそのウイルス産物がウイルス感染およびヒト細胞への侵入を促進する可能性や、HERV がリボソームの翻訳開始を調節するタンパク質を産生して様々なヒト宿主における COVID ORF のパターンを変化させる可能性もある。また、スパイクタンパク質が *in vitro* でヒト内在性レトロウイルスの HERV-W ENV の発現を誘導することが示され、COVID-19 患者では HERV-K が上昇することも明らかにされた[197]。このスパイクタンパク質はアルツハイマー病との関連も報告されており、認知症や認知障害と同様に、スパイクタンパク質の S1 RBD モチーフはヘパリンおよびヘパリン結合タンパク質と結合することから、神経変性に関する手がかりが示唆される。さらに、*in silico* 研究では、このスパイクタンパク質が Toll 様受容体(TLR)、特に TLR4 と有意に結合することが明らかにされた[198,199,200]。最後に、2 つの研究により、SARS-CoV-2 のスパイクタンパクには交差反応性があり、トランスグルタミナーゼ、ミエリン塩基性タンパク、ミトコンドリア、核抗原、ミオシン、コラーゲン、クローディン 5/6、S100B と強い相互作用を示すことが明らかにされたほか、シナプス小胞の輸送、エンドサイトーシス、軸索輸送、神経伝達、血栓、炎症反応、ミトコンドリア、血液脳関門、タンパク成長因子など、多くのタンパクと相互作用を起こす可能性があることが明らかにされた[201,202]。

以下の図 2 は、mRNA 関連のワクチン接種生体分子に関する現在の共通のエビデンスを要約したものである。

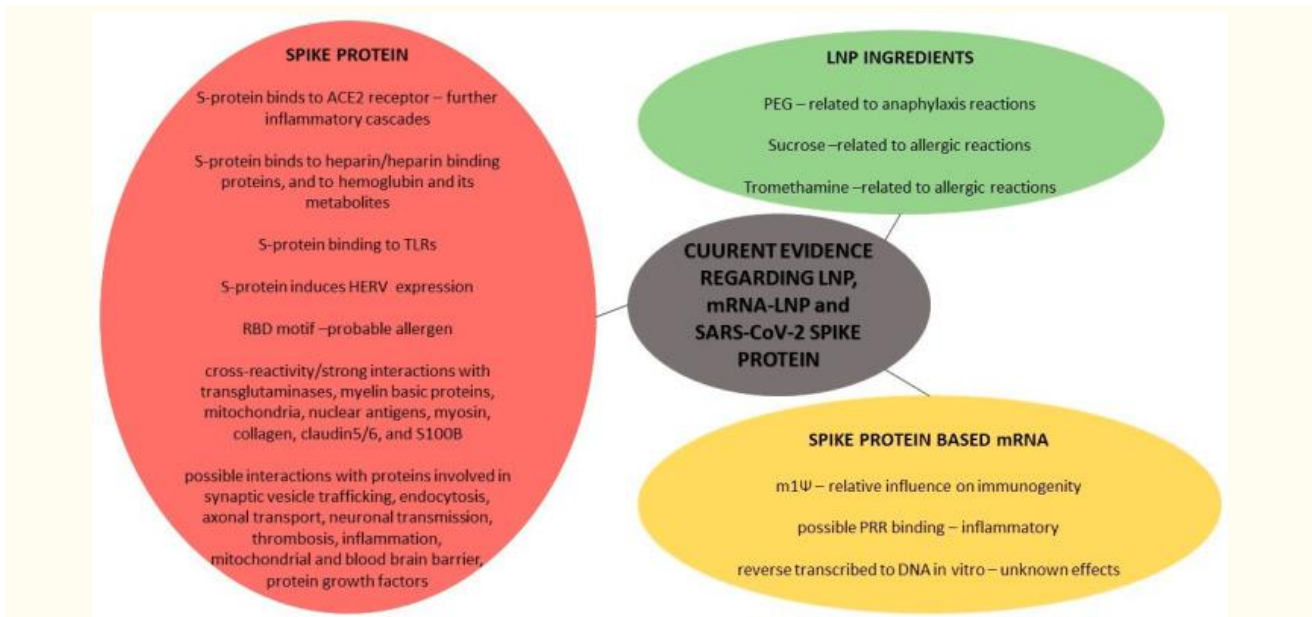


図 2

LNP,SARS-CoV-2 スパイクタンパク質ベースの mRNA およびスパイクタンパク質に関する最新の最も一般的なエビデンスの要約。

#### 4.知っていることと知らないこと:専門家の意見

第一に、mRNA の undertranslation、その結果としてのスパイクタンパク質の産生低下とさらなる免疫応答の低下(ワクチンの過少投与に似た状態)であり、第二に、その逆のケースである。つまり、特定の条件下で mRNA の過剰翻訳が起こり、その結果としてのスパイクタンパク質の過剰産生が起こり、それによって免疫系の過剰刺激など(特定の状況下ではワクチンの過剰投与に似た状態)が生じるというものである。これらの問題は非科学的に聞こえるかもしれないが、依然として不明である。先に考察した研究に関しては、組み込まれた配列、それらの産物の可能性のある将来の転写/翻訳の可能性、および潜在的な免疫応答に関して、関連するさらなる懸念が生じる。このような仮説は、既存の医学的状態を有する脆弱な症例では極めて有害となる。

過去の文献データに基づくと、有害事象の一部の診断がワクチン接種直後に産生された抗体の交差免疫によって説明されるのは奇妙で非科学的であると思われる。なぜなら、ウインドウデインに抗体が産生されたという証拠があり、また、一部の症例報告では抗スパイクタンパク質抗体価に関する情報さえ提供されていないからである。逆に、LNP に起因するまれなアレルギー反応が通常はワクチン接種後しばらくしてから起こるとしても(抗 PGE 抗体が介在して LNP クリアランスを促進し、急性過敏症を引き起こす可能性がある)、LNP-mRNA の存在がワクチン接種後 1 週間以上持続することを証明した研究もあれば、この事実を否定した報告もある;しかし、現在の LNP 分解産物の潜在的な影響は不明であると思われ、また、特定の自然発生症例の細胞がランダムな理由で LNP 吸収に対して不耐性を示し、その結果細胞外に蓄積してさらなる結果をもたらすかどうか不明である。しかしながら、過敏反応を引き起こす可能性のある LNP 毒性について考察したほとんど全ての副作用報告は、臨

\*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。

床検査による証拠を提示するものではなく、むしろ何らかの臨床所見と仮説を提示するものであり、したがって、これらの報告は、起こりうるアレルギー反応-その反応は LNP によるものか、それとも産生されたスパイクタンパク質によるものか-の因果関係を特定することから医学界を混乱させている。さらに、ワクチン接種後の自己免疫疾患の発生を説明しようとする報告もあり、自己免疫疾患が最初に診断されたり、ワクチン接種後や感染後に再燃したりする可能性を排除している。さらに、以前に発現したことのない良性自己免疫疾患にすでに罹患しているかどうかを知ることはできない。さらに、一部の報告では全体的な病状の記述が欠けている。すなわち、ワクチン接種後のタイプの月経および関連する変化に関するデータを含む症例報告が 1 件しか検出されなかった。確かに、パズルにはいくつかのピースがある。さらに、我々は以前に SARS-CoV-2 スパイク 1A9 タンパク質の免疫組織化学検査が陰性であった症例報告(皮膚有害事象)について報告したが、著者らは使用したモノクローナル抗体が S2 サブユニットを検出したことを除外しており、文献データからは S2 スパイク抗原よりもはるかに多くの抗原が示唆されている。したがって、この抗体が陰性であったとしても、他のスパイク抗原の結果は不明である(スパイク全体が陰性であっても、または S1,RBD のようにスプライスされていても)。加えて、これまでに髄液検体で核酸/抗原検出検査を実施した神経関連の症例報告はなく、また BAL 検体で同様の検査を実施した呼吸器関連の症例報告もない;一般的に、これまでの最新の症例報告では、全体として 1 桁台の症例報告を除いて、全体的な文献情報を除き、ワクチンの生体分子(検査/生検)に関連するエビデンスは得られていない。我々は、この証拠が副作用報告で明らかにされるべきであり、これらの生体分子の効力についてより多くのことを特定し、それらを潜在的な有害事象と比較するために、これらの生体分子の力価を調査する正確な疫学研究が行われるべきであることを強調する。ただし、現在の検査は SARS-CoV-2 を対象として設計されたものであり、誤った検査が行われた可能性についてはすでに説明がなされていることに留意する必要があるが、理論的には有望と思われる。現在、現在の全ての検査キットでワクチンに関連する生体分子を検出できるかどうかは不明である[6]。さらに、2 回目のワクチン接種後には、血中のスパイクタンパク質と抗スパイク抗体の免疫複合体が形成されるため、血漿検体中のスパイク抗原の検出が妨げられる可能性がある。抗体についても逆のシナリオが存在する可能性がある[6]。また、たとえ検出されたとしても、数人が COVID-19 に感染していることから、それらの人はウイルス残基のキャリアである可能性があり、検査は誤解を招く可能性があるが、生体分子全体の力価によって一部の有害事象を説明することができ、その mRNA 産物によって有害事象が悪化する可能性が高くなる可能性がある。ワクチン接種後の死亡例を対象とした死後調査においても、因果関係が疑われてはいるものの、まだ確立されてはいないが、ワクチン接種後のこの時代に明確なエビデンスを提示するためには、当然ながら全ての突然死を開示して調査すべきである[203]。さらに、ワクチン接種後に報告された COVID 症例は、スパイクタンパク質とは異なる遺伝子/抗原を検出する検査キットを用いて同定すべきであり、また検査では SARS-CoV-2 のキャリアは同定されるが患者は同定されないため、検査で陽性となっても必ずしもワクチンが免疫を発揮しなかったことを意味するわけではないが、検査では少なくとも遺伝子断片のキャリアが認識されるため、検査で陽性となれば COVID-19 感染を開示すべきとの当初の助言は、非科学的で誤解を招くものであった[2,3,6,7]。最後の提案は、様々な症例報告の正しい因果関係を確立するために、臨床的証拠とともに、より多くの正確な臨床検査を行うべきであり、また、正確な事象の説明で結論を下すために、各症例の過去および現在の医学的状態に関するより多くの全体的な臨床および臨床検査情報を提供すべきであるということである。

それでもなお、COVID-19 に対する製品関連の AEFI の可能性に関するエビデンスを対象とした過去の診断的解析とは別に、mRNA 技術製品の投与後に発生した有害事象に対する「AEFI 仮説」には、いくつかの点で疑問が



投げかけられる可能性がある。第一に、LNP-mRNA はヒトの体内に少なくとも 2 カ月間の 2 相性の期間で 30 日以上存在しうることが文献で証明されているため、ワクチン接種による有害事象を 1 カ月以内に数えるのは非科学的である(この mRNA の長い 3'UTR も明らかである)。さらに、古いワクチンの理論は、主に不活化したウイルスを体内に挿入するというものであったため、製品の有害事象は主にワクチンのアジュバントの成分に関連していた。しかし、逆に mRNA 技術(ワクチンやアジュバントの成分は別として)では、mRNA と将来の活性型産生タンパク質またはタンパク質の生体分子を体内に挿入するため、タンパク質の産生が完全に機能する。さらに、mRNA がヒトゲノムに組み込まれる可能性があるというシナリオが現実のものであるとすれば、AEFI 仮説を満たさない長寿命の産物について懸念を抱いていることになる。したがって、このシナリオに関する情報を明らかにするためにさらなる研究が必要である。

疑いようもなく、全員が実際に SARS-CoV-2 の検査結果を得たわけではないため、実際のパンデミック率を評価することはできないが、逆に、検査結果が陽性でその後に死亡した全員が現在の死亡率に含まれているため、実際の死亡率を推定することはできない。したがって、現在の死亡率は、実際にはより低い超過死亡率がまだ計算されている段階である。確かに、このような方法で死亡を開示するという当初の助言はバイアスがかかっており、誤解を招くものであった。結果として、我々が 2 年以上にわたり SARS-CoV-2 とその変異とともに生きてきたこと、また、パンデミックに対する初期の緊急対応が 1 回目のワクチン接種の効果によって克服されたことを考慮すると、ワクチン接種のリスクと便益は今こそより適切に評価されるべきである。さらに、ヒト SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の約 3.5% は依然として不変である[204]。RNA ウイルスとしての SARS-CoV-2 の突然変異の可能性と、野生型をベースとした緊急ワクチン開発が相まって、集団予防接種による実際の成績が不良になる可能性や、中和耐性変異株が生存する可能性があり、さらなる治療が求められている。最適かつ長期的なワクチン接種の結果を得るためには、不均一性が最小限のエピトープを同定するために、より適切にデザインされた突然変異に基づく研究が必要である。COVID-19 に抗体依存性増強(antibody-dependent enhancement: ADE)が存在することを示す直接的なエビデンスはないものの、このリスクの可能性は、変異株の時代における予防とワクチン開発にとって大きな課題でもある[205]。さらに、短期間で循環血中に抗体を誘導し、血液の粘稠度を低下させてさらなる影響を回避することができれば達成できたと思われる場合でも、追加接種を繰り返すことで累積毒性につながる可能性がある[190]。自然免疫応答の過剰な刺激は、炎症の過剰な誘発とそれに続く組織損傷に寄与している可能性がある。さらに、分子生物学の観点からは、免疫シグナル伝達の過剰刺激によってタンパク質の翻訳が抑制されるため、抗原の発現が制限され、ワクチンの有効性にさらなる影響が生じる。したがって、インフルエンザワクチンなどの安全なワクチンを用いた COVID-19 に対する年 1 回のワクチン接種は、より賢明な科学的戦略となりうる。

ワクチン接種後に自然発生した有害事象について報告されたいくつかのタイプの診断の共通項は「炎症」であると推測することもでき、そのため一部の症例報告ではステロイドが使用されている。科学界が再評価しなければならない最も重要な要素は、特定の症例における既存の併存疾患の存在または増悪に起因するものではないワクチン接種後の自然発生的な有害事象が実際に存在することであるが、これを研究することは極めて困難である。なぜなら、一部の人はそれとは知らずにすでに病気になっている可能性があるからである(すなわち、良性またはまだ発現していない自己免疫疾患)が、逆に、パンデミック前の研究からは、これらのワクチンの長期的な安全性さえも疑う徴候がすでに存在していた。しかし、社会にはすでに炎症と治療が存在しており、伝染性疾患

と非感染性疾患を含む既存の医学的状態が非常に明白であったために、一部の人々が脆弱になっており、さらに、欧州などの一部の民衆は明らかに高齢化しており、高齢は極めて重要な併存疾患であるため、リスクとベネフィットのバランスがとれていないように思われるため、この mRNA 産物を投与すべきでない人々もいる。さらに、さらなる研究が実施されており、幼児における mRNA ワクチンの小児用量の有効性及び安全性が証明されることで、COVID-19 に対する防御効果が高まり、ウイルス伝播率が低下すると期待されている。母子ワクチン由来の生体分子の伝播(授乳)作用および安全性に関するエビデンスは、新生児に関しては現在のところ不明であり、また性行為を介した伝播の可能性も調査されていないが、ワクチン接種を受けていない小児における突然の関連する有害事象を開示して調査すべきである。さらに、mRNA-LNP を注射してから 1 時間後に肝細胞でスパイクタンパク質の産生を研究できることが COVID-19 以前の文献から明らかにされており、その結果、肝臓の炎症とそれに関連する症状について徹底的に調査し、ワクチン関連の有害事象ではないことを証明する必要がある。しかしながら、疑いもなく、成人および小児を対象とした現在のワクチン研究の基本的な限界は、より長期の安全性情報にある。現在の文献では、基礎疾患として医学的問題を有する特定の個人は COVID-19 の予防接種を受けるべきではないことが強調されている。しかし、当初は COVID-19 の予防が緊急に必要であり、COVID-19 に対する短期的な有効性と安全性が証明されたとしても、mRNA ワクチンの長期的な安全性を証明するにはさらなる研究が必要であることが文献から裏付けられている;したがって、現時点ではより多くの予防措置を講じるべきであり、特定のワクチン接種者に対して健康状態の確認とモニタリングを推奨することは明白であるべきである。

過去数十年の間に、治療薬は核酸のプラットフォームと技術によって好ましい革命を遂げてきており、特に LNP-mRNA ベースの技術はここ数年で極めて急速に発展しており、主に医学的問題に向けたいくつかの科学的革新に希望を与えている。いわゆる「RNA の世界」は、貴重な RNA 分子が遺伝的性質と酵素的性質の両方を有することを我々に教えており、我々は生命の進化を指す RNA から出発し、治療の進化を指す RNA で終わるのではないかという仮説を立てることができる。高度に保存された抗原エピトープは mRNA ワクチン接種の洗練された目標となる可能性があり、また、そのような将来のワクチンには、他の病原体(インフルエンザウイルスなど)由来の保存されたエピトープを含めることができ、マルチエピトープ mRNA 戦略を用いていくつかの病原体の変異体に対して全体的な免疫を達成することができる。さらに、過敏症/炎症ではなく自然免疫を刺激するアジュバントをより多く設計すべきである。しかしながら、mRNA 産物が最初の役割以外にリボザイムとして作用する可能性については現在のところ不明であり、これは RNA world の仮説に基づいている。疑いもなく、これらのマルチエピトープワクチンの潜在的な安全性を証明するためには、これらの提案のすべてについていくつかの徹底的な研究が必要である。しかし、科学的医学の進歩はいくつかの道徳、主として「Primum, non Concure」<sup>o</sup>と並行していることが要求される。

## 5. 結論

現在の文献では、COVID-19 に対する mRNA ワクチン接種後に自然発生した有害事象の報告に関していくつかの仮説が明らかにされており、これらのワクチンが登場する前から mRNA 技術に関するエビデンスがいくつか存在していた。これらのワクチンに関連する有害で重度の疾患の危険因子が明らかであるため、mRNA 技術の安全性を人々に提供するとともに、いくつかの自発的な関連性を証明するためには、疑いなく正確な診断的臨床

および臨床検査の証拠と正確な症例報告が必要である。しかしながら、最近の文献では、COVID-19 に対する mRNA ワクチンを接種すべきでなかった症例が数例あり、次の接種を受ける前に医師の診察を受けるべきであったことがすでに明らかにされており、このことから、現代の mRNA 技術全般におけるアプローチがより個別化されていることが浮き彫りにされている。

## 資金拠出明細書

---

本研究は外部からの資金提供を受けなかった。

## 著者の貢献

---

Conceptization,D.S.M.;methodology,investigation and supervision,D.S.M.;writing original draft preparation,D.S.M.;writing review and editing,D.S.M.and E.D.著者は全員、公表された原稿を読み、同意している。

## 利益相反

---

著者らは利益相反がないことを宣言している。

27

## 脚注

---

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

## References

---

1. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Mouliou D.S., Pantazopoulos I., Gourgoulianis K.I. COVID-19 Smart Diagnosis in the Emergency Department: All-in in Practice. *Expert Rev. Respir. Med.* 2022;16:263–272. doi: 10.1080/17476348.2022.2049760. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Mouliou D.S., Pantazopoulos I., Gourgoulianis K. COVID-19 Diagnosis in the Emergency Department: Seeing the Tree but Losing the Forest. *Emerg. Med. J.* 2022;39:563–564. doi: 10.1136/emered-2021-212219. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Mouliou D.S. Managing Viral Emerging Infectious Diseases via Current Molecular Diagnostics in the Emergency

- Department: The Tricky Cases. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* 2022;1–7. doi: 10.1080/14787210.2022.2089653. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Mouliou D.S., Pantazopoulos I., Gourgoulialis K.I. Societal Criticism towards COVID-19: Assessing the Theory of Self-Diagnosis Contrasted to Medical Diagnosis. *Diagnostics.* 2021;11:1777. doi: 10.3390/diagnostics11101777. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Mouliou D.S., Gourgoulialis K.I. False-Positive and False-Negative COVID-19 Cases: Respiratory Prevention and Management Strategies, Vaccination, and Further Perspectives. *Expert Rev. Respir. Med.* 2021;15:993–1002. doi: 10.1080/17476348.2021.1917389. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Mouliou D.S., Gourgoulialis K.I. COVID-19 ‘Asymptomatic’ Patients: An Old Wives’ Tale. *Expert Rev. Respir. Med.* 2022;16:399–407. doi: 10.1080/17476348.2022.2030224. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Mouliou D.S., Pantazopoulos I., Gourgoulialis K.I. Medical/Surgical, Cloth and FFP/(K)N95 Masks: Unmasking Preference, SARS-CoV-2 Transmissibility and Respiratory Side Effects. *J. Pers. Med.* 2022;12:325. doi: 10.3390/jpm12030325. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Le T.T., Cramer J.P., Chen R., Mayhew S. Evolution of the COVID-19 vaccine development landscape. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2020;19:667–668. doi: 10.1038/d41573-020-00151-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Accelerating a Safe and Effective COVID-19 Vaccine. [(accessed on 24 November 2021)]. Available online: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/accelerating-a-safe-and-effective-covid-19-vaccine>
11. Forni G., Mantovani A. COVID-19 Commission of Accademia Nazionale dei Lincei, Rome COVID-19 vaccines: Where we stand and challenges ahead. *Cell Death Differ.* 2021;28:626–639. doi: 10.1038/s41418-020-00720-9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. CDC Different COVID-19 Vaccines. [(accessed on 28 February 2022)]; Available online: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines.html>
13. Nagy A., Alhatlani B. An Overview of Current COVID-19 Vaccine Platforms. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2021;19:2508–2517. doi: 10.1016/j.csbj.2021.04.061. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Mouliou D.S., Kotsiou O.S., Gourgoulialis K.I. Estimates of COVID-19 Risk Factors among Social Strata and Predictors for a Vulnerability to the Infection. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;18:8701. doi: 10.3390/ijerph18168701. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Ritchie H., Mathieu E., Rodés-Guirao L., Appel C., Giattino C., Ortiz-Ospina E., Hasell J., Macdonald B., Beltekian D., Roser M. Coronavirus Pandemic (COVID-19) *Our World Data.* 2020. [(accessed on 21 March 2022)]. Available online: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
16. Mouliou D.S., Pantazopoulos I., Gourgoulialis K.I. Social Response to the Vaccine against COVID-19: The Underrated Power of Influence. *J. Pers. Med.* 2022;12:15. doi: 10.3390/jpm12010015. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S., Perez J.L., Pérez Marc G., Moreira E.D., Zerbini C., 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](#)]
18. Voysey M., Clemens S.A.C., Madhi S.A., Weckx L.Y., Folegatti P.M., Aley P.K., Angus B., Baillie V.L., Barnabas S.L., Bhorat

- Q.E., 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]
19. Baden L.R., Sahly H.M.E., Essink B., Kotloff K., Frey S., Novak R., Diemert D., Spector S.A., Roupael N., Creech C.B., et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2020;384:403–416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Meo S.A., Bukhari I.A., Akram J., Meo A.S., Klonoff D.C. COVID-19 Vaccines: Comparison of Biological, Pharmacological Characteristics and Adverse Effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021;25:1663–1669. [PubMed] [Google Scholar]
21. CDC Information about the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. [(accessed on 1 March 2022)]; Available online: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/Pfizer-BioNTech.html>
22. CDC Information about the Moderna COVID-19 Vaccine. [(accessed on 21 March 2022)]; Available online: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/Moderna.html>
23. Summary of Product Characteristics for Spikevax. [(accessed on 21 March 2022)]; Available online: <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-moderna/information-for-healthcare-professionals-on-covid-19-vaccine-moderna>
24. Kadali R.A.K., Janagama R., Peruru S., Malayala S.V. 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. doi: 10.1016/j.ijid.2021.04.047. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Kadali R.A.K., Janagama R., Peruru S., Gajula V., Madathala R.R., Chennaiahgari N., Malayala S.V. Non-Life-Threatening Adverse Effects with COVID-19 mRNA-1273 Vaccine: A Randomized, Cross-Sectional Study on Healthcare Workers with Detailed Self-Reported Symptoms. *J. Med. Virol.* 2021;93:4420–4429. doi: 10.1002/jmv.26996. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Frenck R.W., Klein N.P., Kitchin N., Gurtman A., Absalon J., Lockhart S., Perez J.L., Walter E.B., Senders S., Bailey R., et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine in Adolescents. *N. Engl. J. Med.* 2021;385:239–250. doi: 10.1056/NEJMoa2107456. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Walter E.B., Talaat K.R., Sabharwal C., Gurtman A., Lockhart S., Paulsen G.C., Barnett E.D., Muñoz F.M., Maldonado Y., Pahud B.A., et al. Evaluation of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N. Engl. J. Med.* 2022;386:35–46. doi: 10.1056/NEJMoa2116298. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. COVID-19 mRNA Pfizer-BioNTech Vaccine Analysis Print. [(accessed on 21 April 2022)]; Available online: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1069177/COVID-19\\_Pfizer-BioNTech\\_Vaccine\\_Analysis\\_Print\\_DLP\\_6.04.2022.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1069177/COVID-19_Pfizer-BioNTech_Vaccine_Analysis_Print_DLP_6.04.2022.pdf)
29. CDC COVID-19 Vaccines and Severe Allergic Reactions. [(accessed on 17 March 2022)]; Available online: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/allergic-reaction.html>
30. CDCMMWR Allergic Reactions Including Anaphylaxis after Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine—United States, December 14–23, 2020. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2021;70:46–51. doi: 10.15585/mmwr.mm7002e1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Shimabukuro T., Nair N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis after Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech

- COVID-19 Vaccine. *JAMA*. 2021;325:780–781. doi: 10.1001/jama.2021.0600. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Sampath V., Rabinowitz G., Shah M., Jain S., Diamant Z., Jesenak M., Rabin R., Vieths S., Agache I., Akdis M., et al. Vaccines and Allergic Reactions: The Past, the Current COVID-19 Pandemic, and Future Perspectives. *Allergy*. 2021;76:1640–1660. doi: 10.1111/all.14840. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Cabanillas B., Novak N. Allergy to COVID-19 Vaccines: A Current Update. *Allergol. Int.* 2021;70:313–318. doi: 10.1016/j.alit.2021.04.003. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Nittner-Marszalska M., Rosiek-Biegus M., Kopeć A., Pawłowicz R., Kosińska M., Łata A., Szenborn L. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Tolerance in Allergic versus Non-Allergic Individuals. *Vaccines*. 2021;9:553. doi: 10.3390/vaccines9060553. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Edler C., Klein A., Schröder A.S., Sperhake J.-P., Ondruschka B. Deaths Associated with Newly Launched SARS-CoV-2 Vaccination (Comirnaty) *Leg. Med.* 2021;51:101895. doi: 10.1016/j.legalmed.2021.101895. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Ramos C.L., Kelso J.M. “COVID Arm”: Very Delayed Large Injection Site Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021;9:2480–2481. doi: 10.1016/j.jaip.2021.03.055. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Wei N., Fishman M., Wattenberg D., Gordon M., Lebwohl M. “COVID Arm”: A Reaction to the Moderna Vaccine. *JAAD Case Rep.* 2021;10:92–95. doi: 10.1016/j.jdc.2021.02.014. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Kempf W., Kettelhack N., Kind F., Courvoisier S., Galambos J., Pfaltz K. ‘COVID Arm’—Histological Features of a Delayed-type Hypersensitivity Reaction to Moderna mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021. doi: 10.1111/jdv.17506. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Fernandez-Nieto D., Hammerle J., Fernandez-Escribano M., Moreno-del Real C.M., Garcia-Abellas P., Carretero-Barrio I., Solano-Solares E., de-la-Hoz-Caballer B., Jimenez-Cauhe J., Ortega-Quijano D., et al. Skin Manifestations of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Healthcare Workers. ‘COVID-arm’: A Clinical and Histological Characterization. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:e425–e427. doi: 10.1111/jdv.17250. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. McMahon D.E., Amerson E., Rosenbach M., Lipoff J.B., Moustafa D., Tyagi A., Desai S.R., French L.E., Lim H.W., Thiers B.H., et al. Cutaneous Reactions Reported after Moderna and Pfizer COVID-19 Vaccination: A Registry-Based Study of 414 Cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2021;85:46–55. doi: 10.1016/j.jaad.2021.03.092. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Poulas K., Farsalinos K. Response to McMahon et al’s “Cutaneous Reactions Reported after Moderna and Pfizer COVID-19 Vaccination: A Registry-Based Study of Four Hundred Fourteen Cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2022;86:e163–e164. doi: 10.1016/j.jaad.2021.09.071. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Vassallo C., Boveri E., Brazzelli V., Rampino T., Bruno R., Bonometti A., Gregorini M. Cutaneous Lymphocytic Vasculitis after Administration of COVID-19 mRNA Vaccine. *Dermatol. Ther.* 2021:e15076. doi: 10.1111/dth.15076. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Gambichler T., Scholl L., Dickel H., Ocker L., Stranzenbach R. Prompt Onset of Rowell’s Syndrome Following the First

- BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccination. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:e415. doi: 10.1111/jdv.17225. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Cohen S.R., Prussick L., Kahn J.S., Gao D.X., Radfar A., Rosmarin D. Leukocytoclastic Vasculitis Flare Following the COVID-19 Vaccine. *Int. J. Dermatol.* 2021;60:1032–1033. doi: 10.1111/ijd.15623. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Terentes-Printzios D., Gardikioti V., Solomou E., Emmanouil E., Gourgouli I., Xydis P., Christopoulou G., Georgakopoulos C., Dima I., Miliou A., et al. The Effect of an mRNA Vaccine against COVID-19 on Endothelial Function and Arterial Stiffness. *Hyperten. Res.* 2022;45:846–855. doi: 10.1038/s41440-022-00876-6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Anderegg M.A., Liu M., Saganas C., Montani M., Vogt B., Huynh-Do U., Fuster D.G. De Novo Vasculitis after MRNA-1273 (Moderna) Vaccination. *Kidney Int.* 2021;100:474–476. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.016. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Schierz J.-H., Merkel C., Kittner T., Ali F. Vasculitis and Bursitis on [18F]FDG-PET/CT Following COVID-19 MRNA Vaccine: Post Hoc Ergo Propter Hoc? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2022;49:1086–1087. doi: 10.1007/s00259-021-05553-3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Athyros V.G., Doumas M. A Possible Case of Hypertensive Crisis with Intracranial Haemorrhage after an mRNA Anti-COVID-19 Vaccine. *Angiology.* 2022;73:87. doi: 10.1177/00033197211018323. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Matheny M., Maleque N., Channell N., Eisch A.R., Auld S.C., Banerji A., Druey K.M. Severe Exacerbations of Systemic Capillary Leak Syndrome After COVID-19 Vaccination: A Case Series. *Ann. Intern. Med.* 2021;174:1476–1478. doi: 10.7326/L21-0250. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Mahgoub A.E., Awuah D., Hussain M., Deliwalla S., Bachuwa G., Younas M. Development of Venous Thromboembolism After COVID-19 MRNA-1273 Vaccine Inoculation. *Cureus.* 2022;14:e22179. doi: 10.7759/cureus.22179. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Bhan C., Bheesham N., Shakuntulla F., Sharma M., Sun C., Weinstein M. An Unusual Presentation of Acute Deep Vein Thrombosis after the Moderna COVID-19 Vaccine—A Case Report. *Ann. Transl. Med.* 2021;9:1605. doi: 10.21037/atm-21-2772. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. 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;16:803–804. doi: 10.1007/s11739-021-02685-0. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Waqar S.H.B., Khan A.A., Memon S. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A New Menace after COVID Bnt162b2 Vaccine. *Int. J. Hematol.* 2021;114:626–629. doi: 10.1007/s12185-021-03190-y. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Welsh K.J., Baumblatt J., Chege W., Goud R., Nair N. Thrombocytopenia Including Immune Thrombocytopenia after Receipt of MRNA COVID-19 Vaccines Reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) Vaccine. 2021;39:3329–3332. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.04.054. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Bilotta C., Perrone G., Adelfio V., Spatola G.F., Uzzo M.L., Argo A., Zerbo S. COVID-19 Vaccine-Related Thrombosis: A Systematic Review and Exploratory Analysis. *Front. Immunol.* 2021;12:729251. doi: 10.3389/fimmu.2021.729251. [[PMC](#)

[free article](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

56. Hippisley-Cox J., Patone M., Mei X.W., Saatci D., Dixon S., Khunti K., Zaccardi F., Watkinson P., Shankar-Hari M., Doidge J., et al. Risk of Thrombocytopenia and Thromboembolism after COVID-19 Vaccination and SARS-CoV-2 Positive Testing: Self-Controlled Case Series Study. *BMJ*. 2021;374:n1931. doi: 10.1136/bmj.n1931. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

57. Cines D.B., Bussel J.B. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:2254–2256. doi: 10.1056/NEJMe2106315. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

58. Greinacher A., Selleng K., Mayerle J., Palankar R., Wesche J., Reiche S., Aebischer A., Warkentin T.E., Muenchhoff M., Hellmuth J.C., et al. Anti-Platelet Factor 4 Antibodies Causing VITT Do Not Cross-React with SARS-CoV-2 Spike Protein. *Blood*. 2021;138:1269–1277. doi: 10.1182/blood.2021012938. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

59. Jaydev F., Kumar V., Khatri J., Shahani S., Beganovic S. A Case of Autoimmune Hemolytic Anemia after the First Dose of COVID-19 mRNA-1273 Vaccine with Undetected Pernicious Anemia. *Case Rep. Hematol.* 2022;2022:e2036460. doi: 10.1155/2022/2036460. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

60. Okuno S., Hashimoto K., Shimizu R., Takagi E., Kajiguchi T. Development of autoimmune hemolytic anemia after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *Rinsho Ketsueki*. 2021;62:1510–1514. doi: 10.11406/rinketsu.62.1510. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

61. Tabata S., Hosoi H., Murata S., Takeda S., Mushino T., Sonoki T. Severe Aplastic Anemia after COVID-19 mRNA Vaccination: Causality or Coincidence? *J. Autoimmun.* 2022;126:102782. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102782. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

62. Pur D.R., Catherine Danielle Bursztyrn L.L., Iordanous Y. Branch Retinal Vein Occlusion in a Healthy Young Man Following mRNA COVID-19 Vaccination. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* 2022;26:101445. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101445. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

63. Soliman D.S., Al Battah A., Al Faridi D., Ibrahim F. Acquired Hemophilia A Developed Post COVID-19 Vaccine: An Extremely Rare Complication. *J. Med. Cases*. 2022;13:1–4. doi: 10.14740/jmc3827. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

64. Tu W., Gierada D.S., Joe B.N. COVID-19 Vaccination-Related Lymphadenopathy: What To Be Aware Of. *Radiol. Imaging Cancer*. 2021;3:e210038. doi: 10.1148/rycan.2021210038. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

65. Wolfson S., Kim E., Plaunova A., Bukhman R., Sarmiento R.D., Samreen N., Awal D., Sheth M.M., Toth H.B., Moy L., et al. Axillary adenopathy after COVID-19 vaccine: No reason to delay screening mammogram. *Radiology*. 2022;303:297. doi: 10.1148/radiol.213227. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

66. Pujol A., Gómez L.-A., Gallegos C., Nicolau J., Sanchís P., González-Freire M., López-González Á.A., Dotres K., Masmiquel L. Thyroid as a Target of Adjuvant Autoimmunity/Inflammatory Syndrome Due to mRNA-Based SARS-CoV2 Vaccination: From Graves' Disease to Silent Thyroiditis. *J. Endocrinol. Investig.* 2022;45:875–882. doi: 10.1007/s40618-021-01707-0. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

67. Chee Y.J., Liew H., Hoi W.H., Lee Y., Lim B., Chin H.X., Lai R.T.R., Koh Y., Tham M., Seow C.J., et al. SARS-CoV-2 mRNA Vaccination and Graves' Disease: A Report of 12 Cases and Review of the Literature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022;107:e2324–e2330. doi: 10.1210/clinem/dgac119. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]



68. Franquemont S., Galvez J. Subacute Thyroiditis after mRNA Vaccine for COVID-19. *J. Endocr. Soc.* 2021;5:A956–A957. doi: 10.1210/jendso/bvab048.1954. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Pierman G., Delgrange E., Jonas C. Recurrence of Graves' Disease (a Th1-Type Cytokine Disease) Following SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Administration: A Simple Coincidence? *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* 2021;8:002807. doi: 10.12890/2021\_002807. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Schimmel J., Alba E.L., Chen A., Russell M., Srinath R. Letter to the Editor: Thyroiditis and Thyrotoxicosis after the SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *Thyroid.* 2021;31:1440. doi: 10.1089/thy.2021.0184. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Xiong X., Wong C.K.H., Au I.C.H., Lai F.T.T., Li X., Wan E.Y.F., Chui C.S.L., Chan E.W.Y., Cheng F.W.T., Lau K.T.K., et al. Safety of Inactivated and mRNA COVID-19 Vaccination among Patients Treated for Hypothyroidism: A Population-Based Cohort Study. *Thyroid.* 2022;32:505–514. doi: 10.1089/thy.2021.0684. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Kaur R.J., Dutta S., Charan J., Bhardwaj P., Tandon A., Yadav D., Islam S., Haque M. Cardiovascular Adverse Events Reported from COVID-19 Vaccines: A Study Based on WHO Database. *Int. J. Gen. Med.* 2021;14:3909–3927. doi: 10.2147/IJGM.S324349. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Gargano J.W., Wallace M., Hadler S.C., Langley G., Su J.R., Oster M.E., Broder K.R., Gee J., Weintraub E., Shimabukuro T., et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, June 2021. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2021;70:977–982. doi: 10.15585/mmwr.mm7027e2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Bozkurt B., Kamat I., Hotez P.J. Myocarditis with COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation.* 2021;144:471–484. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Barda N., Dagan N., Ben-Shlomo Y., Kepten E., Waxman J., Ohana R., Hernán M.A., Lipsitch M., Kohane I., Netzer D., et al. Safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N. Engl. J. Med.* 2021;385:1078–1090. doi: 10.1056/NEJMoa2110475. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Truong D.T., Dionne A., Muniz J.C., McHugh K.E., Portman M.A., Lambert L.M., Thacker D., Elias M.D., Li J.S., Toro-Salazar O.H., et al. Clinically Suspected Myocarditis Temporally Related to COVID-19 Vaccination in Adolescents and Young Adults: Suspected Myocarditis after COVID-19 Vaccination. *Circulation.* 2022;145:345–356. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056583. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Choi S., Lee S., Seo J.-W., Kim M.-J., Jeon Y.H., Park J.H., Lee J.K., Yeo N.S. Myocarditis-Induced Sudden Death after BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination in Korea: Case Report Focusing on Histopathological Findings. *J. Korean Med. Sci.* 2021;36:e286. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e286. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Mevorach D., Anis E., Cedar N., Bromberg M., Haas E.J., Nadir E., Olsha-Castell S., Arad D., Hasin T., Levi N., et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against COVID-19 in Israel. *N. Engl. J. Med.* 2021;385:2140–2149. doi: 10.1056/NEJMoa2109730. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Woo W., Kim A.Y., Yon D.K., Lee S.W., Hwang J., Jacob L., Koyanagi A., Kim M.S., Moon D.H., Jung J.W., et al. Clinical Characteristics and Prognostic Factors of Myocarditis Associated with the mRNA COVID-19 Vaccine. *J. Med. Virol.* 2022;94:1566–1580. doi: 10.1002/jmv.27501. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Khogali F., Abdelrahman R. Unusual Presentation of Acute Perimyocarditis Following SARS-CoV-2 mRNA-1237 Moderna Vaccination. *Cureus.* 2021;13:e16590. doi: 10.7759/cureus.16590. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

81. Patone M., Mei X.W., Handunnetthi L., Dixon S., Zaccardi F., Shankar-Hari M., Watkinson P., Khunti K., Harnden A., Coupland C.A.C., et al. Risks of Myocarditis, Pericarditis, and Cardiac Arrhythmias Associated with COVID-19 Vaccination or SARS-CoV-2 Infection. *Nat. Med.* 2022;28:410–422. doi: 10.1038/s41591-021-01630-0. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Heymans S., Cooper L.T. Myocarditis after COVID-19 mRNA Vaccination: Clinical Observations and Potential Mechanisms. *Nat. Rev. Cardiol.* 2022;19:75–77. doi: 10.1038/s41569-021-00662-w. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Tsilingiris D., Vallianou N.G., Karampela I., Liu J., Dalamaga M. Potential Implications of Lipid Nanoparticles in the Pathogenesis of Myocarditis Associated with the Use of mRNA Vaccines against SARS-CoV-2. *Metab. Open.* 2022;13:100159. doi: 10.1016/j.metop.2021.100159. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Boscolo Berto M., Spano G., Wagner B., Bernhard B., Häner J., Huber A.T., Gräni C. Takotsubo Cardiomyopathy After mRNA COVID-19 Vaccination. *Heart Lung Circ.* 2021;30:e119–e120. doi: 10.1016/j.hlc.2021.06.521. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Fearon C., Parwani P., Gow-Lee B., Abramov D. Takotsubo Syndrome after Receiving the COVID-19 Vaccine. *J. Cardiol. Cases.* 2021;24:223–226. doi: 10.1016/j.jccase.2021.08.012. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Gräni C. Reply: Takotsubo Cardiomyopathy after Receiving mRNA COVID-19 Vaccination Is Very Rare. *Heart Lung Circ.* 2022;31:e78–e79. doi: 10.1016/j.hlc.2022.01.001. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Jabagi M.J., Botton J., Bertrand M., Weill A., Farrington P., Zureik M., Dray-Spira R. Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism after BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Aged 75 Years or Older. *JAMA.* 2022;327:80–82. doi: 10.1001/jama.2021.21699. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Amiya S., Fujimoto J., Matsumoto K., Yamamoto M., Yamamoto Y., Yoneda M., Kuge T., Miyake K., Shiroyama T., Hirata H., et al. Case Report: Acute Exacerbation of Interstitial Pneumonia Related to Messenger RNA COVID-19 Vaccination. *Int. J. Infect. Dis.* 2022;116:255–257. doi: 10.1016/j.ijid.2022.01.031. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
89. Kono A., Yoshioka R., Hawk P., Iwashina K., Inoue D., Suzuki M., Narita C., Haruta K., Miyake A., Yoshida H., et al. A case of severe interstitial lung disease after COVID-19 vaccination. *QJM Int. J. Med.* 2021;114:805–806. doi: 10.1093/qjmed/hcab263. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Colaneri M., De Filippo M., Licari A., Marseglia A., Maiocchi L., Ricciardi A., Corsico A., Marseglia G., Mondelli M.U., Bruno R. COVID Vaccination and Asthma Exacerbation: Might There Be a Link? *Int. J. Infect.* 2021;112:243–246. doi: 10.1016/j.ijid.2021.09.026. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Klimek L., Jutel M., Akdis C.A., Bousquet J., Akdis M., Torres M.J., Agache I., Canonica G.W., Del Giacco S., O’Mahony L., et al. ARIA-EAACI Statement on Severe Allergic Reactions to COVID-19 Vaccines—An EAACI-ARIA Position Paper. *Allergy.* 2021;76:1624–1628. doi: 10.1111/all.14726. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Al-Maqbali J.S., Rasbi S.A., Kashoub M.S., Hinaai A.M.A., Farhan H., Rawahi B.A., Al Alawi A.M. A 59-Year-Old Woman with Extensive Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism 7 Days Following a First Dose of the Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *Am. J. Case Rep.* 2021;22:e932946-1–e932946-4. doi: 10.12659/AJCR.932946. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Atoui A., Jarrah K., Al Mahmasani L., Bou-Fakhredin R., Taher A.T. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism after COVID-19 mRNA Vaccination. *Ann. Hematol.* 2022;101:1111–1113. doi: 10.1007/s00277-021-04743-1. [[PMC free](#)

[article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

94. Kluger N., Klimenko T., Bosonnet S. Herpes Simplex, Herpes Zoster and Periorbital Erythema Flares after SARS-CoV-2 Vaccination: 4 Cases. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2022;149:58–60. doi: 10.1016/j.annder.2021.07.009. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

95. Matsuo T., Honda H., Tanaka T., Uruguchi K., Kawahara M., Hagiya H. COVID-19 mRNA Vaccine–Associated Uveitis Leading to Diagnosis of Sarcoidosis: Case Report and Review of Literature. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2022;10:232470962210864. doi: 10.1177/23247096221086450. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

96. Kumar R., Botwin G.J., Appel K.L., Mujukian A., Boland B., Chiorean M., Cohen E.R., Fudman D., Hou J., Hwang C., et al. S904 Gastrointestinal Symptoms in Patients With Inflammatory Bowel Disease After SARS-CoV-2 mRNA Vaccination. *Off. J. Am. Coll. Gastroenterol.* 2021;116:S427–S428. doi: 10.14309/01.ajg.0000777148.70332.5d. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

97. D’Souza S.M., Yoo B.S., Smith J.H., Johnson D.A. S2452 Two Cases of Ulcerative Colitis Flare Following SARS-CoV-2 mRNA Vaccination. *Off. J. Am. Coll. Gastroenterol.* 2021;116:S1037. doi: 10.14309/01.ajg.0000783340.17438.a3. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

98. Wang Y., Hsieh T.-C., Lee G.Y., Gorelick S., Maslak D. S2431 Ulcerative Colitis Flare-Ups Following mRNA COVID-19 Vaccination. *Off. J. Am. Coll. Gastroenterol.* 2021;116:S1029. doi: 10.14309/01.ajg.0000783256.85441.e1. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

99. Mitchell J., Yue Q.-Y. Appendicitis as a Possible Safety Signal for the COVID-19 Vaccines. *Vaccine X.* 2021;9:100122. doi: 10.1016/j.jvacx.2021.100122. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

100. Walter T., Connor S., Stedman C., Doogue M. A Case of Acute Necrotising Pancreatitis Following the Second Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA Vaccine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2021;88:1385–1386. doi: 10.1111/bcp.15039. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

101. Parkash O., Sharko A., Farooqi A., Ying G.W., Sura P. Acute Pancreatitis: A Possible Side Effect of COVID-19 Vaccine. *Cureus.* 2021;13:e14741. doi: 10.7759/cureus.14741. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

102. Bircakova B., Bruha R., Lambert L., Grusova G., Michalek P., Burgetova A. A Bimodal Pattern of the Onset of COVID-19 Related Acute Pancreatitis Supports Both the Cytotoxic and Immune-Related Pathogenesis—A Systematic Review. *Scand. J. Gastroenterol.* 2021;56:870–873. doi: 10.1080/00365521.2021.1922751. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

103. Dumortier J. Liver Injury after mRNA-Based SARS-CoV-2 Vaccination in a Liver Transplant Recipient. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2022;46:101743. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101743. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

104. Hines A., Shen J.G., Olazagasti C., Shams S. Immune Thrombocytopenic Purpura and Acute Liver Injury after COVID-19 Vaccine. *BMJ Case Rep.* 2021;14:e242678. doi: 10.1136/bcr-2021-242678. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

105. Ghielmetti M., Schaufelberger H.D., Mieli-Vergani G., Cerny A., Dayer E., Vergani D., Terziroli Beretta-Piccoli B. Acute Autoimmune-like Hepatitis with Atypical Anti-Mitochondrial Antibody after mRNA COVID-19 Vaccination: A Novel Clinical Entity? *J. Autoimmun.* 2021;123:102706. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102706. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

[CrossRef] [Google Scholar]

106. Shroff H., Satapathy S.K., Crawford J.M., Todd N.J., VanWagner L.B. Liver Injury Following SARS-CoV-2 Vaccination: A Multicenter Case Series. *J. Hepatol.* 2022;76:211–214. doi: 10.1016/j.jhep.2021.07.024. [PMC free article] [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

107. Lodato F., Larocca A., D’Errico A., Cennamo V. An Unusual Case of Acute Cholestatic Hepatitis after M-RNABNT162b2 (Comirnaty) SARS-CoV-2 Vaccine: Coincidence, Autoimmunity or Drug-Related Liver Injury. *J. Hepatol.* 2021;75:1254–1256. doi: 10.1016/j.jhep.2021.07.005. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

108. Plasse R., Nee R., Gao S., Olson S. Acute Kidney Injury with Gross Hematuria and IgA Nephropathy after COVID-19 Vaccination. *Kidney Int.* 2021;100:944–945. doi: 10.1016/j.kint.2021.07.020. [PMC free article] [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

109. Kronbichler A., Jung S.Y., Kim M.S., Shin J.I. Distinct Glomerular Disease Association after Vaccination with BNT162b2 and MRNA-1273: A VigiBase Analysis. *Kidney Int.* 2022;101:415–416. doi: 10.1016/j.kint.2021.11.013. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

110. Gueguen L., Loheac C., Saidani N., Khatchaturian L. Membranous Nephropathy Following Anti-COVID-19 MRNA Vaccination. *Kidney Int.* 2021;100:1140–1141. doi: 10.1016/j.kint.2021.08.006. [PMC free article] [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

111. Schwotzer N., Kissling S., Fakhouri F. Letter Regarding “Minimal Change Disease Relapse Following SARS-CoV-2 MRNA Vaccine. *Kidney Int.* 2021;100:458–459. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.006. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

112. Sacker A., Kung V., Andeen N. Anti-GBM Nephritis with Mesangial IgA Deposits after SARS-CoV-2 MRNA Vaccination. *Kidney Int.* 2021;100:471–472. doi: 10.1016/j.kint.2021.06.006. [PMC free article] [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

113. Masumoto A., Yamamoto H., Taniguchi Y., Kawai H., Takaya T. Isolated Renal Arteritis with Infarction Identified after SARS-CoV-2 Vaccine. *Circ. J.* 2022;86:1144. doi: 10.1253/circj.CJ-21-1050. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

114. Sekar A., Campbell R., Tabbara J., Rastogi P. ANCA Glomerulonephritis after the Moderna COVID-19 Vaccination. *Kidney Int.* 2021;100:473–474. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.017. [PMC free article] [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

115. Oniszcuk J., Pagot E., Limal N., Hùe S., Audard V., Moktefi A., El Karoui K. Scleroderma Renal Crisis Following MRNA Vaccination against SARS-CoV-2. *Kidney Int.* 2021;100:940–941. doi: 10.1016/j.kint.2021.07.018. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

116. Male V. Menstrual Changes after COVID-19 Vaccination. *BMJ.* 2021;374:n2211. doi: 10.1136/bmj.n2211. [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

117. Edelman A., Boniface E.R., Benhar E., Han L., Matteson K.A., Favaro C., Pearson J.T., Darney B.G. Association between menstrual cycle length and coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination: A US Cohort. *Obstet. Gynecol.* 2022;139:481–489. doi: 10.1097/AOG.0000000000004695. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

118. Merchant H. COVID-19 Post-Vaccine Menorrhagia, Metrorrhagia or Postmenopausal Bleeding and Potential Risk of Vaccine-Induced Thrombocytopenia in Women. *BMJ.* 2021;373:n958. [Google Scholar]

119. Kuzumi A., Yoshizaki A., Chiba K., Mitsuo S., Matsuda K.M., Norimatsu Y., Nagai K., Omatsu J., Miyake T., Sato S. Genital Necrosis with Cutaneous Thrombosis after COVID-19 MRNA Vaccination. *Acad. Dermatol. Venereol.* 2022;36:e186. doi: 10.1111/jdv.17837. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Kazemi S.N., Hajikhani B., Didar H., Hosseini S.S., Haddadi S., Khalili F., Mirsaeidi M., Nasiri M.J. COVID-19 and Cause of Pregnancy Loss during the Pandemic: A Systematic Review. *PLoS ONE.* 2021;16:e0255994. doi: 10.1371/journal.pone.0255994. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Zauche L.H., Wallace B., Smoots A.N., Olson C.K., Oduyebo T., Kim S.Y., Petersen E.E., Ju J., Beauregard J., Wilcox A.J., et al. Receipt of MRNA COVID-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion. *N. Engl. J. Med.* 2021;385:1533–1535. doi: 10.1056/NEJMc2113891. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
122. Mendoza M., Garcia-Ruiz I., Maiz N., Rodo C., Garcia-Manau P., Serrano B., Lopez-Martinez R., Balcells J., Fernandez-Hidalgo N., Carreras E., et al. Pre-eclampsia-like Syndrome Induced by Severe COVID-19: A Prospective Observational Study. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2020;127:1374–1380. doi: 10.1111/1471-0528.16339. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Prasad M., Lin J.L., Gu Y., Gupta R., Macary P., Schwarz H. No Crossreactivity of Anti-SARS-CoV-2 Spike Protein Antibodies with Syncytin-1. *Cell Mol. Immunol.* 2021;18:2566–2568. doi: 10.1038/s41423-021-00773-x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
124. Faissner S., Richter D., Ceylan U., Schneider-Gold C., Gold R. COVID-19 MRNA Vaccine Induced Rhabdomyolysis and Fasciitis. *J. Neurol.* 2022;269:1774–1775. doi: 10.1007/s00415-021-10768-3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
125. Orbach H., Tanay A. Vaccines as a Trigger for Myopathies. *Lupus.* 2009;18:1213–1216. doi: 10.1177/0961203309345734. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
126. Manzo C., Natale M., Castagna A. Polymyalgia Rheumatica as Uncommon Adverse Event Following Immunization with COVID-19 Vaccine: A Case Report and Review of Literature. *Aging Med.* 2021;4:234–238. doi: 10.1002/agm2.12171. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
127. Ottaviani S., Juge P.-A., Forien M., Ebstein E., Palazzo E., Dieudé P. Polymyalgia Rheumatica Following COVID-19 Vaccination: A Case-Series of Ten Patients. *Jt. Bone Spine.* 2022;89:105334. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105334. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
128. Li X., Tong X., Yeung W.W.Y., Kuan P., Yum S.H.H., Chui C.S.L., Lai F.T.T., Wan E.Y.F., Wong C.K.H., Chan E.W.Y., et al. Two-Dose COVID-19 Vaccination and Possible Arthritis Flare among Patients with Rheumatoid Arthritis in Hong Kong. *Ann. Rheum. Dis.* 2022;81:564–568. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221571. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
129. Terracina K.A., Tan F.K. Flare of Rheumatoid Arthritis after COVID-19 Vaccination. *Lancet Rheumatol.* 2021;3:e469–e470. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00108-9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
130. Rademacher J.-G., Tampe B., Korsten P. First Report of Two Cases of Löfgren’s Syndrome after SARS-CoV-2 Vaccination-Coincidence or Causality? *Vaccines.* 2021;9:1313. doi: 10.3390/vaccines9111313. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
131. Eslam M., Avila A., Lam W. M039 RINGING SHOT: TINNITUS AS A POSSIBLE SIDE EFFECT TO THE NEW COVID19 MRNA VACCINE. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2021;127:S69. doi: 10.1016/j.anai.2021.08.213. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

132. 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.* 2022;61:526–529. doi: 10.1080/14992027.2021.1931969. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
133. Ahmed S.H., Waseem S., Shaikh T.G., Qadir N.A., Siddiqui S.A., Ullah I., Waris A., Yousaf Z. SARS-CoV-2 Vaccine-Associated-Tinnitus: A Review. *Ann. Med. Surg.* 2022;75:103293. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103293. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
134. Wichova H., Miller M.E., Derebery M.J. Otologic Manifestations after COVID-19 Vaccination: The House Ear Clinic Experience. *Otol. Neurotol.* 2021;42:e1213–e1218. doi: 10.1097/MAO.0000000000003275. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
135. Jeong J. Vestibular Neuritis after COVID-19 Vaccination. *Hum. Vaccines Immunother.* 2021;17:5126–5128. doi: 10.1080/21645515.2021.2013085. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
136. Di Mauro P., La Mantia I., Cocuzza S., Sciancalepore P.I., Rasà D., Maniaci A., Ferlito S., Tundo I., Anzivino R. Acute Vertigo after COVID-19 Vaccination: Case Series and Literature Review. *Front. Med.* 2022;8:2766. doi: 10.3389/fmed.2021.790931. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
137. Yanir Y., Doweck I., Shibli R., Najjar-Debbiny R., Saliba W. Association between the BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine and the Risk of Sudden Sensorineural Hearing Loss. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2022;148:299–306. doi: 10.1001/jamaoto.2021.4278. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
138. 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;147:674–676. doi: 10.1001/jamaoto.2021.0869. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
139. Rabinovitch T., Ben-Arie-Weintrob Y., Hareuveni-Blum T., Shaer B., Vishnevskia-Dai V., Shulman S., Newman H., Biadys M., Masarwa D., Fischer N., et al. Uveitis after the Bnt162b2 Mrna Vaccination against SARS-CoV-2 Infection: A Possible Association. *Retina.* 2021;41:2462–2471. doi: 10.1097/IAE.0000000000003277. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
140. Sacconi R., Simona F., Forte P., Querques G. Retinal Vein Occlusion Following Two Doses of MRNA-1237 (Moderna) Immunization for SARS-CoV-2: A Case Report. *Ophthalmol. Ther.* 2022;11:453–458. doi: 10.1007/s40123-021-00441-3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
141. Girbardt C., Busch C., Al-Sheikh M., Gunzinger J.M., Invernizzi A., Xhepa A., Unterlauff J.D., Rehak M. Retinal Vascular Events after MRNA and Adenoviral-Vectored COVID-19 Vaccines—A Case Series. *Vaccines.* 2021;9:1349. doi: 10.3390/vaccines9111349. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
142. Koong L.R., Chee W.K., Toh Z.H., Ng X.L., Agrawal R., Ho S.L. Vogt-Koyanagi-Harada Disease Associated with COVID-19 MRNA Vaccine. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2021;29:1212–1215. doi: 10.1080/09273948.2021.1974492. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
143. Goyal M., Murthy S.I., Annum S. Bilateral Multifocal Choroiditis Following COVID-19 Vaccination. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2021;29:753–757. doi: 10.1080/09273948.2021.1957123. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
144. Ng X.L., Betzler B.K., Testi I., Ho S.L., Tien M., Ngo W.K., Zierhut M., Chee S.P., Gupta V., Pavesio C.E., et al. Ocular Adverse Events After COVID-19 Vaccination. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2021;29:1216–1224. doi: 10.1080/09273948.2021.1976221. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

145. Eleiwa T.K., Gaier E.D., Haseeb A., ElSheikh R.H., Sallam A.B., Elhuseiny A.M. Adverse Ocular Events Following COVID-19 Vaccination. *Inflamm. Res.* 2021;70:1005–1009. doi: 10.1007/s00011-021-01506-6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
146. Kubota T., Hasegawa T., Ikeda K., Aoki M. Case Report: Isolated, unilateral oculomotor palsy with anti-GQ1b antibody following COVID-19 vaccination [version 1; peer review: 1 approved, 1 approved with reservations] *F1000Research*. 2021;10:1142. doi: 10.12688/f1000research.74299.1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
147. Maleki A., Look-Why S., Manhapra A., Foster C.S. COVID-19 Recombinant mRNA Vaccines and Serious Ocular Inflammatory Side Effects: Real or Coincidence? *J. Ophthalmic Vis. Res.* 2021;16:490–501. doi: 10.18502/jovr.v16i3.9443. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
148. Dutta S., Kaur R., Charan J., Bhardwaj P., Ambwani S.R., Babu S., Goyal J.P., Haque M. Analysis of Neurological Adverse Events Reported in Vigibase from COVID-19 Vaccines. *Cureus*. 2022;14:e21376. doi: 10.7759/cureus.21376. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
149. Šin R., Štruncová D. Status Epilepticus as a Complication after COVID-19 mRNA-1273 Vaccine: A Case Report. *World J. Clin. Cases*. 2021;9:7218–7223. doi: 10.12998/wjcc.v9.i24.7218. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
150. Perez B., Sims H.S., Mularczyk C. Vocal Cord Paresis: A Case Report on a Novel Complication of the mRNA COVID-19 Vaccine. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2021;165:242 [[Google Scholar](#)]
151. Renoud L., Khouri C., Revol B., Lepelley M., Perez J., Roustit M., Cracowski J.-L. Association of Facial Paralysis with mRNA COVID-19 Vaccines: A Disproportionality Analysis Using the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *JAMA Intern. Med.* 2021;181:1243–1245. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.2219. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
152. Finsterer J., Korn M. Aphasia Seven Days after Second Dose of an mRNA-Based SARS-CoV-2 Vaccine. *Brain Hemorrhages*. 2021;2:165–167. doi: 10.1016/j.hest.2021.06.001. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
153. Schulz J.B., Berlit P., Diener H., Gerloff C., Greinacher A., Klein C., Petzold G.C., Piccininni M., Poli S., Röhrig R., et al. COVID -19 Vaccine-Associated Cerebral Venous Thrombosis in Germany. *Ann. Neurol.* 2021;90:627–639. doi: 10.1002/ana.26172. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
154. Yagi Y., Asami Y., Kyoya M., Yokota T. Cerebral Venous Sinus Thrombosis after mRNA-Based COVID-19 Vaccination. *Neurol. Sci.* 2022;43:41–43. doi: 10.1007/s10072-021-05714-0. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
155. Garg R.K., Paliwal V.K. Spectrum of Neurological Complications Following COVID-19 Vaccination. *Neurol. Sci.* 2022;43:3–40. doi: 10.1007/s10072-021-05662-9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
156. Torrealba-Acosta G., Martin J.C., Huttenbach Y., Garcia C.R., Sohail M.R., Agarwal S.K., Wasko C., Bershad E.M., Hirzallah M.I. Acute Encephalitis, Myoclonus and Sweet Syndrome after mRNA-1273 Vaccine. *BMJ Case Rep.* 2021;14:e243173. doi: 10.1136/bcr-2021-243173. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
157. Luca A., Squillaci R., Terravecchia C., Contrafatto F., Reggio E., Nicoletti A., Zappia M. Pure Sensitive Chronic Inflammatory Axonal Polyneuropathy Following Pfizer COVID-19 Vaccine. *Neurol. Sci.* 2022;43:1431–1433.

- doi: 10.1007/s10072-021-05696-z. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
158. Khayat-Khoei M., Bhattacharyya S., Katz J., Harrison D., Tauhid S., Brusio P., Houtchens M.K., Edwards K.R., Bakshi R. COVID-19 mRNA Vaccination Leading to CNS Inflammation: A Case Series. *J. Neurol.* 2022;269:1093–1106. doi: 10.1007/s00415-021-10780-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
159. Kataria S., Rogers S., Bilal U., Baktashi H., Singh R. Multiple Sclerosis Relapse Following COVID-19 Vaccination: A Case Report and Literature Review. *Cureus.* 2022;14:e21374. doi: 10.7759/cureus.21374. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
160. Filippo M.D., Cordioli C., Malucchi S., Annovazzi P., Cavalla P., Clerici V.T., Ragonese P., Nociti V., Radaelli M., Laroni A., et al. mRNA COVID-19 Vaccines Do Not Increase the Short-Term Risk of Clinical Relapses in Multiple Sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2022;93:448–450. doi: 10.1136/jnnp-2021-327200. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
161. Matsumoto Y., Ohyama A., Kubota T., Ikeda K., Kaneko K., Takai Y., Warita H., Takahashi T., Misu T., Aoki M. MOG Antibody-Associated Disorders Following SARS-CoV-2 Vaccination: A Case Report and Literature Review. *Front. Neurol.* 2022;13:845755. doi: 10.3389/fneur.2022.845755. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
162. Razok A., Shams A., Almeer A., Zahid M. Post-COVID-19 Vaccine Guillain-Barré Syndrome; First Reported Case from Qatar. *Ann. Med. Surg.* 2021;67:102540. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102540. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
163. Contaldi E., Comi C., Cantello R., Magistrelli L. Motor and Non-Motor Symptom Improvement after mRNA-1273 Vaccine in a Parkinson's Disease Patient. *Neurol. Sci.* 2022;43:1447–1448. doi: 10.1007/s10072-021-05753-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
164. Chavez A., Pougner C. A Case of COVID-19 Vaccine Associated New Diagnosis Myasthenia Gravis. *J. Prim. Care Community Health.* 2021;12:215013272110519. doi: 10.1177/21501327211051933. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
165. Kang H.S., Kim J.E., Yoo J.R., Oh H., Kim M., Kim Y.R., Heo S.T. Aseptic Meningitis Following Second Dose of an mRNA Coronavirus Disease 2019 Vaccine in a Healthy Male: Case Report and Literature Review. *Infect. Chemother.* 2022;54:189. doi: 10.3947/ic.2021.0131. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
166. Nagamine T. Neuroleptic Malignant Syndrome Associated with COVID-19 Vaccination. *Can. J. Emerg. Med.* 2021;24:349–350. doi: 10.1007/s43678-021-00254-0. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
167. Yesilkaya U.H., Sen M., Tasdemir B.G. A Novel Adverse Effect of the BNT162b2 mRNA Vaccine: First Episode of Acute Mania with Psychotic Features. *Brain Behav. Immun. Health.* 2021;18:100363. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100363. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
168. Reinfeld S., Cáceda R., Gil R., Strom H., Chacko M. Can New Onset Psychosis Occur after mRNA Based COVID-19 Vaccine Administration? A Case Report. *Psychiatry Res.* 2021;304:114165. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114165. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
169. Mariette C., Lavaud J., Descamps V. Stress Induced by Messenger Ribonucleic Acid (RNA) Vaccination May Reveal Acute Adrenal Insufficiency. *Endocrine.* 2022;75:659–660. doi: 10.1007/s12020-021-02878-9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
170. Al-Mashdali A.F., Ata Y.M., Sadik N. Post-COVID-19 vaccine acute hyperactive encephalopathy with dramatic response to methylprednisolone: A case report. *Ann. Med. Surg.* 2021;69:102803. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102803. [[PMC free](#)



[article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

171. Zavala-Jonguitud L.F., Pérez-García C.C. Delirium Triggered by COVID-19 Vaccine in an Elderly Patient. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2021;21:540. doi: 10.1111/ggi.14163. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

172. MODULE 3. Adverse Events Following Immunization. [(accessed on 31 March 2022)]. Available online: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tech\\_support/Part-3.pdf?ua=1](https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tech_support/Part-3.pdf?ua=1)

173. McNeil M.M., Weintraub E.S., Duffy J., Sukumaran L., Jacobsen S.J., Klein N.P., Hambidge S.J., Lee G.M., Jackson L.A., Irving S.A., et al. Risk of Anaphylaxis after Vaccination in Children and Adults. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;137:868–878. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.048. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

174. Bahl K., Senn J.J., Yuzhakov O., Bulychev A., Brito L.A., Hassett K.J., Laska M.E., Smith M., Almarsson O., Thompson J., et al. Preclinical and Clinical Demonstration of Immunogenicity by mRNA Vaccines against H10N8 and H7N9 Influenza Viruses. *Mol. Ther.* 2017;25:1316–1327. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.03.035. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

175. Ndeupen S., Qin Z., Jacobsen S., Bouteau A., Estanbouli H., Igyártó B.Z. The mRNA-LNP Platform's Lipid Nanoparticle Component Used in Preclinical Vaccine Studies Is Highly Inflammatory. *iScience.* 2021;24:103479. doi: 10.1016/j.isci.2021.103479. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

176. Hong L., Wang Z., Wei X., Shi J., Li C. Antibodies against Polyethylene Glycol in Human Blood: A Literature Review. *J. Pharm. Toxicol. Methods.* 2020;102:106678. doi: 10.1016/j.vascn.2020.106678. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

177. Banerji A., Wickner P.G., Saff R., Stone C.A., Robinson L.B., Long A.A., Wolfson A.R., Williams P., Khan D.A., Phillips E., et al. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021;9:1423–1437. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.047. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

178. Klimek L., Novak N., Cabanillas B., Jutel M., Bousquet J., Akdis C.A. Allergenic Components of the mRNA-1273 Vaccine for COVID-19: Possible Involvement of Polyethylene Glycol and IgG-Mediated Complement Activation. *Allergy.* 2021;76:3307–3313. doi: 10.1111/all.14794. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

179. Moghimi S.M. Allergic Reactions and Anaphylaxis to LNP-Based COVID-19 Vaccines. *Mol. Ther.* 2021;29:898–900. doi: 10.1016/j.ymthe.2021.01.030. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

180. Kauffman K.J., Mir F.F., Jhunjhunwala S., Kaczmarek J.C., Hurtado J.E., Yang J.H., Webber M.J., Kowalski P.S., Heartlein M.W., DeRosa F., et al. Efficacy and Immunogenicity of Unmodified and Pseudouridine-Modified mRNA Delivered Systemically with Lipid Nanoparticles in Vivo. *Biomaterials.* 2016;109:78–87. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.09.006. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

181. Maugeri M., Nawaz M., Papadimitriou A., Angerfors A., Camponeschi A., Na M., Hölttä M., Skantze P., Johansson S., Sundqvist M., et al. Linkage between Endosomal Escape of LNP-mRNA and Loading into EVs for Transport to Other Cells. *Nat. Commun.* 2019;10:4333. doi: 10.1038/s41467-019-12275-6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

182. Doulberis M., Papaefthymiou A., Kotronis G., Gialamprinou D., Soteriades E.S., Kyriakopoulos A., Chatzimichael E., Kafayllidou K., Liatsos C., Chatzistefanou I., et al. Does COVID-19 Vaccination Warrant the Classical Principle “Ofelein i Mi Vlaptin”? *Medicina.* 2021;57:253. doi: 10.3390/medicina57030253. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

183. Lu L., Li J., Moussaoui M., Boix E. Immune Modulation by Human Secreted RNases at the Extracellular Space. *Front. Immunol.* 2018;9:1012. doi: 10.3389/fimmu.2018.01012. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
184. Bakaysa S.L., Potter J.A., Hoang M., Han C.S., Guller S., Norwitz E.R., Abrahams V.M. Single- and Double-Stranded Viral RNA Generate Distinct Cytokine and Antiviral Responses in Human Fetal Membranes. *Mol. Hum. Reprod.* 2014;20:701–708. doi: 10.1093/molehr/gau028. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
185. Nance K.D., Meier J.L. Modifications in an Emergency: The Role of N1-Methylpseudouridine in COVID-19 Vaccines. *ACS Cent. Sci.* 2021;7:748–756. doi: 10.1021/acscentsci.1c00197. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
186. 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” *Clin. Immunol.* 2021;224:108665. doi: 10.1016/j.clim.2021.108665. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
187. Aldén M., Olofsson Falla F., Yang D., Barghouth M., Luan C., Rasmussen M., De Marinis Y. Intracellular Reverse Transcription of Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 In Vitro in Human Liver Cell Line. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2022;44:1115–1126. doi: 10.3390/cimb44030073. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
188. Fang E., Liu X., Li M., Zhang Z., Song L., Zhu B., Wu X., Liu J., Zhao D., Li Y. Advances in COVID-19 mRNA Vaccine Development. *Signal Transduct. Target Ther.* 2022;7:1–31. doi: 10.1038/s41392-022-00950-y. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
189. Fung T.S., Liu D.X. Coronavirus Infection, ER Stress, Apoptosis and Innate Immunity. *Front. Microbiol.* 2014;5:296. doi: 10.3389/fmicb.2014.00296. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
190. Ogata A.F., Cheng C.-A., Desjardins M., Senussi Y., Sherman A.C., Powell M., Novack L., Von S., Li X., Baden L.R., et al. Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2022;74:715–718. doi: 10.1093/cid/ciab465. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
191. Röltgen K., Nielsen S.C.A., Silva O., Younes S.F., Zaslavsky M., Costales C., Yang F., Wirz O.F., Solis D., Hoh R.A., et al. Immune Imprinting, Breadth of Variant Recognition, and Germinal Center Response in Human SARS-CoV-2 Infection and Vaccination. *Cell.* 2022;185:1025–1040.e14. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.018. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
192. Selvaraj G., Kalamurthi S., Peslherbe G.H., Wei D.-Q. Are the Allergic Reactions of COVID-19 Vaccines Caused by mRNA Constructs or Nanocarriers? Immunological Insights. *Interdiscip. Sci. Comput. Life Sci.* 2021;13:344–347. doi: 10.1007/s12539-021-00438-3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
193. Nuovo G.J., Magro C., Shaffer T., Awad H., Suster D., Mikhail S., He B., Michaille J.-J., Liechty B., Tili E. Endothelial Cell Damage Is the Central Part of COVID-19 and a Mouse Model Induced by Injection of the S1 Subunit of the Spike Protein. *Ann. Diagn. Pathol.* 2021;51:151682. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151682. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
194. Rhea E.M., Logsdon A.F., Hansen K.M., Williams L.M., Reed M.J., Baumann K.K., Holden S.J., Raber J., Banks W.A., Erickson M.A. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nat. Neurosci.* 2021;24:368–378. doi: 10.1038/s41593-020-00771-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

195. Salamanna F., Maglio M., Landini M.P., Fini M. Body Localization of ACE-2: On the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2. *Front. Med.* 2020;7:594495. doi: 10.3389/fmed.2020.594495. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
196. Lechuga G.C., Souza-Silva F., Sacramento C.Q., Trugilho M.R.O., Valente R.H., Napoleão-Pêgo P., Dias S.S.G., Fintelman-Rodrigues N., Temerozo J.R., Carels N., et al. SARS-CoV-2 Proteins Bind to Hemoglobin and Its Metabolites. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:9035. doi: 10.3390/ijms22169035. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
197. Balestrieri E., Minutolo A., Petrone V., Fanelli M., Iannetta M., Malagnino V., Zordan M., Vitale P., Charvet B., Horvat B., et al. Evidence of the Pathogenic HERV-W Envelope Expression in T Lymphocytes in Association with the Respiratory Outcome of COVID-19 Patients. *eBioMedicine.* 2021;66:103341. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103341. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
198. Zhou Y., Xu J., Hou Y., Leverenz J.B., Kallianpur A., Mehra R., Liu Y., Yu H., Pieper A.A., Jehi L., et al. Network Medicine Links SARS-CoV-2/COVID-19 Infection to Brain Microvascular Injury and Neuroinflammation in Dementia-like Cognitive Impairment. *Alzheimer's Res. Ther.* 2021;13:110. doi: 10.1186/s13195-021-00850-3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
199. Idrees D., Kumar V. SARS-CoV-2 Spike Protein Interactions with Amyloidogenic Proteins: Potential Clues to Neurodegeneration. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021;554:94–98. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.03.100. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
200. Choudhury A., Mukherjee S. In Silico Studies on the Comparative Characterization of the Interactions of SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein with ACE-2 Receptor Homologs and Human TLRs. *J. Med. Virol.* 2020;92:2105–2113. doi: 10.1002/jmv.25987. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
201. Vojdani A., Kharrazian D. Potential Antigenic Cross-Reactivity between SARS-CoV-2 and Human Tissue with a Possible Link to an Increase in Autoimmune Diseases. *Clin. Immunol.* 2020;217:108480. doi: 10.1016/j.clim.2020.108480. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
202. Yapici-Eser H., Koroglu Y.E., Oztop-Cakmak O., Keskin O., Gursoy A., Gursoy-Ozdemir Y. Neuropsychiatric Symptoms of COVID-19 Explained by SARS-CoV-2 Proteins' Mimicry of Human Protein Interactions. *Front. Hum. Neurosci.* 2021;15:656313. doi: 10.3389/fnhum.2021.656313. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
203. Schneider J., Sottmann L., Greinacher A., Hagen M., Kasper H.-U., Kuhnen C., Schlepper S., Schmidt S., Schulz R., Thiele T., et al. Postmortem Investigation of Fatalities Following Vaccination with COVID-19 Vaccines. *Int. J. Leg. Med.* 2021;135:2335–2345. doi: 10.1007/s00414-021-02706-9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
204. Guruprasad K. Mutations in Human SARS-CoV-2 Spike Proteins, Potential Drug Binding and Epitope Sites for COVID-19 Therapeutics Development. *Curr. Res. Struct. Biol.* 2022;4:41–50. doi: 10.1016/j.crstbi.2022.01.002. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
205. Xu L., Ma Z., Li Y., Pang Z., Xiao S. Antibody Dependent Enhancement: Unavoidable Problems in Vaccine Development. *Adv. Immunol.* 2021;151:99–133. doi: 10.1016/bs.ai.2021.08.003. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

---

Articles from Diagnostics are provided here courtesy of **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**