

New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination

COVID-19 ワクチン接種後に新たに発生した自己免疫現象

[Yue Chen](#), [Zhiwei Xu](#), [Peng Wang](#), [Xiao-Mei Li](#), [Zong-Wen Shuai](#), [Dong-Qing Ye](#), [Hai-Feng Pan](#)

First published: 27 December 2021

<https://doi.org/10.1111/imm.13443>

Citations: [182](#)

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imm.13443>

資金情報

本研究は National Natural Science Foundation of China(81872687)、Anhui Provincial Natural Science Foundation(2108085Y26,2108085QH361)および Research Fund of Anhui Institute of Translational Medicine(2021zhyx-B04)の支援を受けた。

抄録

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)によって引き起こされた COVID-19(coronavirus disease 2019)のパンデミック(世界的大流行)は、世界経済と健康にかつてない打撃をもたらした。ワクチン接種は、SARS-CoV-2 感染による重症化および死亡を大幅に減少させる上で最も効果的な介入法の 1 つである。予防接種プログラムは世界的に展開されているが、これらのワクチンのほとんどは、その副作用と有効性に関する広範な研究なしに承認されている。最近では、COVID-19 ワクチン接種後に新たに発生した自己免疫現象の報告が増加している(例、免疫性血栓性血小板減少症、自己免疫性肝疾患、ギラン・バレー症候群、IgA 腎症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス)。分子擬態、特定の自己抗体の産生、および特定のワクチンアジュバントの役割は、自己免疫現象に大きく寄与しているようである。しかし、COVID-19 ワクチンと自己免疫症状との関連性が偶発的なものか、因果関係があるのかはまだ解明されていない。ここでは、特定の COVID-19 ワクチンに反応して発生する自己免疫症状に関する新たなエビデンスを要約する。ワクチン接種の結果として生じる自己免疫疾患のリスクに関する情報については議論があるが、ここでは COVID-19 ワクチンに関連する自己免疫症状について現時点での知見を提示するにとどめる。実際、我々は COVID-19 の集団ワクチン接種が COVID-

19 の罹病と死亡の予防にもたらす圧倒的な便益を否定することを目的としているわけではない。これらの報告は、COVID-19 ワクチン接種後の自己免疫症状の臨床的評価および管理の指針として役立つ可能性がある。

Abbreviations

ACE2 angiotensin-converting enzyme inhibitor 2

AIH autoimmune hepatitis

ALP alkaline phosphatase

ALT alanine aminotransferase

ANA antinuclear antibody

ARDS acute respiratory distress syndrome

AST aspartate aminotransferase

COVID-19 coronavirus disease 2019

CT computed tomography

CVST cerebral venous sinus thrombosis

GBS Guillain-Barré syndrome

HIT heparin-induced thrombocytopenia

IL-6 interleukin-6

ITP immune thrombocytopenic purpura

IVIg intravenous immunoglobulin

NF-κB nuclear factor kappa B

NLRP3 NLR pyrin domain containing 3

PBC primary biliary cholangitis

PEG polyethylene glycol

PF4 platelet factor 4

PSC primary sclerosing cholangitis

SARS-CoV-2 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SLE systemic lupus erythematosus

SVT splanchnic vein thrombosis

TLRs Toll-like receptors

VITT vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia

はじめに

2019 年末、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)によって引き起こされたコロナウイルス疾患 2019(COVID-19)が中国の武漢で最初に報告され、世界中に急速に拡大した。Johns Hopkins University の Center for Engineering and Engineering が作成した COVID-19 Open Datasets のデータに基づくと、2021 年 9 月 6 日時点で、COVID-19 による死亡が 57,000,000 例、感染が 221,000,000 例確認されている[1]。システム科学研究センター(Center for Engineering and Engineering at Johns Hopkins University)が作成した COVID-19 Open Datasets のデータによると COVID-19 は、発熱、乾性咳嗽、疲労、頭痛、味覚および嗅覚の消失を引き起こす無症状または感冒様の病態から、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)を発症して機械的人工換気が必要とする呼吸不全に至る重症肺炎まで、幅広い臨床像を特徴とする[2-4]。SARS-CoV-2 によって引き起こされるサイトカインストームは、IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 、マクロファージ炎症性蛋白などの炎症性サイトカインやケモカインの産生を誘導することによって主要な機序に関与しており[5]、最終的には呼吸不全や多臓器不全による死亡に至る[6,7]。さらに、過去の研究では、COVID-19 が内皮機能障害、血小板活性化、および Virchow が記載した血流異常を介して血栓症の危険因子である可能性が示唆されており、妊娠中の COVID-19 患者でも同じシナリオが認められている[8-10]。これまでのところ、COVID-19 の治療は主に対症療法と支持療法が中心である。現在、COVID-19 のパンデミックを緩和するための最も効果的な戦略の 1 つは、世界的なワクチン接種であり、これにより集団間に免疫障壁を形成して、SARS-CoV-2 の伝播の速度と範囲を抑制することができる。2021 年 9 月 6 日現在、世界の人口の 40.4%が少なくとも 1 回は COVID-19 ワクチンの接種を受けており、全世界で 5 450 億回の接種が行われている[11]。mRNA(Pfizer-BioNTech 社と Moderna 社)およびアデノウイルスベクター(Johnson&Johnson 社と AstraZeneca 社)など、現在使用されている最も一般的な 2 つの COVID-19 ワクチンプラットフォームは、強固な液性免疫応答を誘導し、接種を受けた集団の大半で安全性が示されている[12]。

しかしながら、ワクチン接種プログラムが世界的に展開されるにつれて、最近では COVID-19 ワクチンに関連した多くの副作用が報告されるようになってきており[13,14]、その症状は軽度の局所症状(例、注射部位の疼痛)か

ら全身症状(例、発熱や頭痛)にまで及んでいる[15].6回のCOVID-19ワクチン接種後に自己免疫疾患および炎症性リウマチ性疾患の患者で最も多くみられる有害作用は、局所痛、疲労、頭痛、および筋肉痛である[16]。以前の研究では、ヒトパピローマウイルス、B型肝炎、およびインフルエンザのワクチンは、自己免疫を誘導する分子擬態によって自己免疫疾患の発症または増悪を誘発する可能性があることが示されていた[17-19].心筋炎[20],ワクチン誘発性の免疫性血小板減少症(VITT)[21,22],IgA血管炎[23],自己免疫疾患などがCOVID-19ワクチンの影響である可能性を示唆するエビデンスが蓄積されている。注目すべきことに、副作用は患者の年齢や性別によって大きく異なり、男性よりも女性で、高齢者よりも若年者で重度である[24].しかし、COVID-19ワクチンと自己免疫症状との関連性が偶発的なものか、因果関係があるのかはまだ解明されていない。

特定のCOVID-19ワクチンと自己免疫疾患との関連性を示す新たなエビデンスが得られたことを受けて、予防接種によって自己免疫疾患が引き起こされるリスクに対する社会の懸念が高まっている。ここでは、現在使用されている主なCOVID-19ワクチンの種類とその作用機序について考察する。次に、COVID-19ワクチンによって引き起こされる免疫活性化の妥当な機序を仮定する。最後に、COVID-19ワクチンに反応して自己免疫症状(VITT,自己免疫性肝疾患、ギラン・バレー症候群[GBS],IgA腎症、その他の自己免疫症状など)が発生した一連の症例を要約する。これらの報告は、COVID-19ワクチン接種後の自己免疫症状の臨床的評価および管理に関する指針を提示する上で役立つ可能性がある。

探索戦略

MEDLINE/PubMed,Embase および Scopus の電子データベースを用いて、2021年10月31日までに公表されたCOVID-19ワクチン接種および新規発症の自己免疫現象に関する文献を検索した。Mesh用語と関連する自由形式の用語はともに以下のように使用された:(「COVID-19ワクチン*」または「SARS-CoV-2ワクチン*」)AND(「自己免疫疾患」OR「自己免疫」OR「自己免疫性肝炎」OR「血小板減少性特発性紫斑病」OR「ギラン・バレー症候群」OR「全身性エリテマトーデス」OR「IgA系球体腎炎」OR「ワクチン誘発性血栓性血小板減少症」)。表1に文献検索で用いられる用語の詳細を示す。

表1.適格な文献の検索方法

データベース	検索用語	検索方法
PubMed誌	1位「COVID-19ワクチン」[Mesh]または「SARS-CoV-2ワクチン*」	
	#2「自己免疫疾患」[メッシュ]OR「自己免疫」OR「肝炎、自己免疫」[メッシュ]OR「紫斑、血小板減少症、特発性」[メッシュ]OR「ギラン・バレー症候群」[メッシュ]OR「全身性エリテマトーデス、全身性」[メッシュ]OR「系球体腎炎、IGA」[メッシュ]OR「ワクチン誘発性血栓性血小板減少症」	#1 および #2

データベース	検索用語	検索方法
エンベ ース	1 位の「covid-19 ワクチン*」:ab,ti または「sars-cov-2 ワクチン」/exp	
	#2「自己免疫疾患」/exp OR「自己免疫」:ab,ti OR「自己免疫性肝炎」:ab,ti OR 「血小板減少性特発性紫斑病」:ab,ti OR「ギラン・バレー症候群」:ab,ti OR「全 身性エリテマトーデス」:ab,ti OR「IgA 系球体腎炎」:ab,ti OR「ワクチン誘発性 血栓性血小板減少症」:ab,ti	#1 およ び #2
スコ ーパス	#1 TITLE-ABS-KEY(「covid-19 ワクチン*」)または TITLE-ABS-KEY(「SARS- CoV-2 ワクチン*」)	
	#2 TITLE-ABS-KEY(「自己免疫疾患」)OR TITLE-ABS-KEY(「自己免疫」)OR TITLE-ABS-KEY(「自己免疫性肝炎」)OR TITLE-ABS-KEY(「特発性血小板 減少性紫斑病」)OR TITLE-ABS-KEY(「ギラン・バレー症候群」)OR TITLE- ABS-KEY(「全身性エリテマトーデス」)OR TITLE-ABS-KEY(「IgA 系球体腎 炎」)OR TITLE-ABS-KEY(「ワクチン誘発性血栓性血小板減少症」)	#1 およ び #2

COVID-19 ワクチンと有害事象の基礎にある免疫活性化の 機序

主要な COVID-19 ワクチンの簡潔な概要

COVID-19 ワクチンの追跡機関(<https://www.covid-19vaccinetracker.org>)によると、2021 年 9 月 1 日現在、268 のワクチンが開発中、97 のワクチンが臨床試験中、20 のワクチンが使用中である。COVID-19 ワクチンで使用されるプラットフォームには、ウイルスベクター(複製型および非複製型)、タンパク質ベース(タンパク質サブユニット、ウイルス様粒子)、核酸(RNA, DNA)、ウイルス全体(不活化または弱毒化)など、古典的なプラットフォームと新しいプラットフォームがある[25]。現在使用されている最も一般的な 2 つのワクチンには、mRNA ベースのワクチン(Pfizer-BioNTech 社および Moderna 社)とアデノウイルスベクターワクチン(Johnson&Johnson 社および Oxford-AstraZeneca 社)がある。

mRNA ワクチンが注入されると、mRNA は筋細胞に侵入し、リボソームが細胞内翻訳を行ってスパイクタンパクを産生するが、これはウイルス受容体の結合ドメインであり、宿主受容体であるアンジオテンシン変換酵素 2 を

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

認識して結合する。その後、CD8 陽性および CD4 陽性 T 細胞を介した強固な免疫応答が惹起され、最終的には中和抗体の産生とメモリーT 細胞およびメモリーB 細胞の産生が誘導される[26]。アデノウイルスベクターワクチンと同様に、SARS-CoV-2 抗原はウイルスベクターによって細胞内に送達された。ウイルスベクターは物理的または化学的に弱毒化されているため、疾患を引き起こすことはない[27]。宿主細胞内では、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質抗原が発現し、T 細胞性免疫応答を惹起する[28,29]。現在使用されている主要なウイルスベクターワクチンには、Janssen のアデノウイルススペースのワクチンと AstraZeneca のアデノウイルススペースのワクチン(ChAdOx1 nCoV-19)の 2 つがある。現在、17 種類の複製能をもたないウイルスベクター候補 SARS-CoV-2 ワクチンと、2 種類の複製能をもつウイルスベクター候補 SARS-CoV-2 ワクチンが臨床開発中である[30]。前者は世界中の規制当局によって緊急時の使用が承認されている[31]。

しかしながら、SARS-CoV-2 の数十の変異株が世界的に拡大しており、その中にはインド変異株(B.1.617.2)やデルタ変異株(B.1.1.7)、英国アルファ株ウイルス(B.001)などがある。SARS-CoV-2 の変異株の拡大は、ウイルスのスパイクエピトープからの抗体の逸脱と関連しており、これが再感染につながり、全ての種類のワクチンの有効性を減弱させる可能性がある[32,33]。

COVID-19 ワクチンによって引き起こされる免疫活性化の潜在的機序

COVID-19 ワクチン接種後に新たに発症した自己免疫症状が広範に報告されている[34-36]。COVID-19 ワクチンが自己免疫を誘発する主な機序としては、分子擬態、特定の自己抗体の産生、特定のワクチンアジュバントの役割などがある。

過去の研究では、SARS-CoV-2 感染が自己免疫を誘発する可能性があることが明らかにされているが[37]、COVID-19 ワクチンと自己免疫現象との関連性については依然として不明である。呼吸器系は SARS-CoV-2 が最初に侵入した臓器とされ、SARS-CoV-2 のスパイク糖タンパク質と肺サーファクタントタンパク質は 24 種類のペントペプチドのうち 13 種類を共有していたことから、SARS-CoV-2 感染後の免疫応答と肺サーファクタントタンパク質との交差反応に呼吸器系が関与している可能性が示唆された[38]。さらに、SARS-CoV-2 タンパク質と様々な組織抗原との交差反応により、結合組織や心血管系、消化器系、神経系に対する自己免疫が誘導される可能性もある[39]。感染症は環境誘因として作用し、ワクチンによって自己免疫疾患を引き起こす一方、微生物抗原は自己抗原に対する交差反応性免疫応答を誘発する[19]。特定のワクチン成分と特定のヒトタンパク質との類似性によって引き起こされる免疫交差反応により、病原性抗原に対する免疫系が感受性集団の類似タンパク質を攻撃するようになり、分子擬態として知られるプロセスによって自己免疫疾患が引き起こされる可能性がある。インフルエンザ、B 型肝炎およびヒトパピローマウイルスワクチンは、分子擬態を介して自己免疫を誘発すると考えられている[18,39]。さらに、ワクチン接種を受けた被験者でその後自己免疫現象が発現したのはごく少数であったことから、ワクチン誘発性自己免疫の遺伝的素因があることが示唆される。

ワクチンは適応免疫応答を誘発して防御効果を発揮する可能性があり、それにより過剰炎症状態が刺激される可能性がある。ワクチン接種後の健常者では、I 型 IFN の急激な発現増加、酸化ストレス、血中単核球への DNA 損傷の蓄積がみられるほか、効果的な抗 SARS-CoV-2 中和抗体の産生が認められる[40]。Sprenst と King は、COVID-19 ワクチンの副作用は、効果的な免疫応答の誘導と同時に IFN-I 産生が一過性に爆発的に

増加することによる副産物にすぎないと考えている[41]。しかし、特定の自己抗体の産生がこれらの有害事象の原因である可能性がある。VITT イベントは広く報告されており、IgG と FcγR の相互作用を介した血小板因子 4(PF4)の活性化に起因すると考えられている[42]。また、抗 PF 4 抗体によって誘発される補体活性化が VITT に関与しているようである[43]。しかし、Greinacher A らは、ワクチン接種によって誘導された PF4 抗体が SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質と交差反応しないことを明らかにした[44]。さらに、COVID-19 mRNA ワクチンに対するアナフィラキシーは、核酸による接触相関系の活性化、ワクチンを活性化するアレルギー性エフェクター細胞の補体認識、ポリエチレングリコール(PEG)に対する既存の抗体認識、および直接的な肥満細胞活性化が、過敏症に対する潜在的な遺伝的または環境的素因と相まって、説明できる[45]。

ワクチンアジュバントは、NLR パイリンドメイン含有 3(NLRP3)インフラマソームを活性化することにより、ワクチンの免疫原性を付与する可能性がある[46]。mRNA ワクチンに含まれる mRNA は抗原性とアジュバント性の両方で存在し、エンドソームの Toll 様受容体(TLR)と細胞質ゾルのインフラマソーム成分によって同定され、炎症反応と免疫反応を引き起こす[47]。NLRP3 インフラマソームは、自然免疫および適応免疫において極めて重要な役割を果たしているほか、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス(SLE)、シェーグレン症候群、全身性強皮症、強直性脊椎炎などの自己免疫疾患にも関与している[48]。mRNA 含有脂質ナノ粒子(LNP)をベースとするワクチンは、COVID-19 に対する 2 つの主要なワクチンで使用されている有望な新規プラットフォームである。mRNA を分解から保護し、細胞内への輸送とエンドソームからの脱出を助けるために、強力なアジュバント活性をもつ LNP が担体として選択された。LNP は、リン脂質、コレステロール、ペグ化脂質、および陽イオン性またはイオン性脂質の混合物で構成される。同定された原因物質である PEG に関連する IgE 介在性反応が、COVID-19 ワクチン接種後のアナフィラキシー反応に関与している可能性がある[49,50]。AstraZeneca 社のアデノウイルスベースのワクチンに含まれる緩衝/酸化阻害物質(ヒスチジン)や非イオン性界面活性剤(ポリソルベート 80)など、PEG 以外の添加剤も、ワクチン接種後のアナフィラキシーや重篤な過敏反応に関与する可能性がある[51]。マウスモデルでは、LNP が炎症反応を惹起する可能性があり、この炎症反応は、大量の好中球浸潤、多様な炎症経路の活性化、ならびに IL-1β/IL-6、マクロファージ炎症性タンパク質 α およびマクロファージ炎症性タンパク質 β の分泌を含む様々な炎症性サイトカインおよびケモカインの産生を特徴とする[52](図 1)。

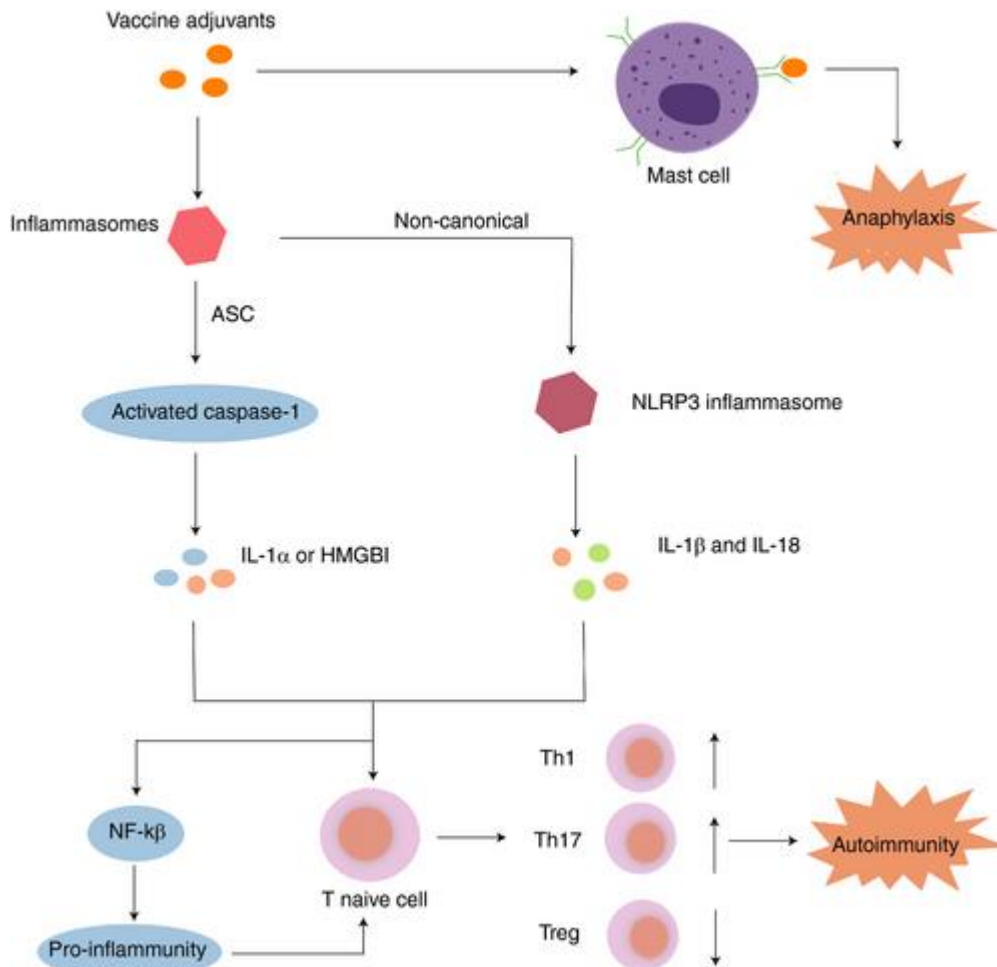


図 1

[ファイギュア viewerPowerPoint で開く](#)

ワクチンのアジュバントを介して自己免疫を誘導する機序の可能性
 ワクチンのアジュバントはインフラマソームを活性化する可能性がある。標準的なインフラマソームは、アダプター分子 ASC を介してカスパーゼ 1 を動員し、カスパーゼ 1 の活性化と IL-1 α または HMGB1 などの炎症性 DAMP の放出をもたらす。非標準的なインフラマソームは NLRP3 インフラマソームを活性化し、これが非標準的な経路を介して IL-1 β および IL-18 の成熟と分泌を間接的に誘導する。この経路は受容体に結合して NF- κ B シグナル伝達経路を活性化し、最終的には NLRP3、pro-IL-1 β および pro-IL-18 のアップレギュレーションにつながる。さらに、ポリエチレングリコール (PEG) に対する既存の抗体認識と直接的な肥満細胞活性化が、過敏症に対する潜在的な遺伝的または環境的素因と相まって、COVID-19 mRNA ワクチンに対するアナフィラキシーの原因となっている。ASC: CARD を含むアポトーシス関連スペック様タンパク質、HMGB1: 高移動度グループボックス 1、IL-1 α : インターロイキン-1 α 、IL-1 β : インターロイキン-1 β 、IL-18: インターロイキン-18、NF- κ B: 核内因子 κ B、PEG: ポリエチレングリコール

COVID-19 ワクチン接種後の自己免疫症状

ワクチン誘発性の血栓性血小板減少症

血小板減少を伴う血栓症症候群としても知られるワクチン誘発性血栓性血小板減少症(VITT)は、ヘパリンへの曝露歴や血栓形成傾向の既知の危険因子がなくても、自己免疫性ヘパリン誘発性血小板減少症(HIT)の特徴と臨床的に類似している。感染した患者は全員が若く、以前は健康であったが、COVID-19 ワクチン接種後に脳静脈洞血栓症(CVST)、内臓静脈血栓症(SVT)、肺塞栓症などの広範な血栓が主に非定型部位に生じ、血小板減少を併発した。予防接種プログラムが世界的に展開される中、COVID-19 ワクチン接種後に有害事象が発生したとの新たなエビデンスが報告されている。

非典型的な部位へのワクチン接種に伴う血小板減少症および血栓症の初期合併症は、主にアデノウイルスベースの COVID-19 ワクチンで認められた。症例は 62 歳の女性で、ChAdOx1 nCoV-19 のワクチン接種後に VITT が発生し、関節痛、中等度の頭痛、点状出血、および血腫が認められた。臨床検査では血小板減少、フィブリノーゲン低値、D ダイマー上昇、血小板因子 4 陽性が認められた。高用量免疫グロブリン静注(IVIg)とプレドニゾロンによる治療によく反応した[53]。症例は 27 歳の健康な男性で、ワクチン接種の 2 日後に間欠的な頭痛、飛蚊症、嘔吐がみられ、加えて D ダイマーの上昇、血小板数およびフィブリノーゲンの減少、PF4 抗体陽性、有意な CVST が認められた[54]。ノルウェーの医療従事者 492 名を対象とした観察研究では、AZD1222 の接種後に血小板減少症と PF 4/ポリアニオン複合体に対する抗体の両方が低頻度で認められたことが報告された[55]。See et al.は、血小板減少を伴う脳静脈洞血栓症患者 12 例について報告しているが、これらの患者はいずれも 60 歳未満の女性で、ワクチン接種から 6~15 日後に症状が発現し、入院が必要となった[56]。最近、Scully らは、急性の血小板減少症と血栓症を発症した患者 22 例の臨床所見と検査所見を詳細に報告した。これら 22 人の患者のうち 14 人は女性で、年齢の範囲は 21-77 歳(年齢中央値 46 歳)で、21 人は D ダイマー値の上昇、PF4 抗体陽性およびフィブリノーゲン値の異常を示した。さらに、22 例中 13 例に CVST が施行され、内訳は肺塞栓症が 4 例、深部静脈血栓症と両側副腎出血が 1 例、中大脳動脈領域の虚血性脳卒中が 2 例、門脈血栓症が 2 例であった[57]。Schultz らは、32-54 歳の患者 5 名がワクチン接種の 7~10 日後に CVST と血小板減少症を発症したと報告した。いずれの患者も PF 4-ポリアニオン抗体が高値であり、ヘパリンの投与歴はなかった[58]。Greinacher らは、オーストリアおよびドイツ出身の 11 症例で COVID-19 ワクチン接種後に血栓症または血小板減少症が発生したことを報告した。患者 11 人中 9 人が女性であり、年齢の中央値は 36 歳であった(範囲は 22-49 歳)。この 11 例の内訳は、CVST が 9 例、SVT が 3 例、肺塞栓症が 3 例、その他の血栓が 4 例であった[59]。静脈血栓塞栓症の既往歴も家族歴もなく、避妊薬の使用歴もない 50 歳の女性が、ワクチン接種の 10 日後に重度の背部痛と頭痛を発症した。臨床検査では、重度の血小板減少症、血清 D ダイマー濃度の上昇、鉄欠乏性貧血が認められた[60]。最初の症例はオーストラリア出身の 44 歳の男性医療従事者であった。発熱、疲労、腹部不快感、および排便回数の増加がみられたため、発症 8 日前に COVID-19 ワクチンの 1 回目の接種を受けていた。臨床検査結果では、血小板数の低値、D ダイマーの著明な上昇、PF4 抗体陽性、門脈および脾静脈の完全閉塞を伴う血栓症が認められた[61]。ワクチン接種後に CVST と血小板減少症が 2 例に発生した。最初の症例では、頭痛、左側協調運動障害、および不全片麻痺がみられた。もう 1 人の患者

は 25 歳の男性で、原発性硬化性胆管炎(PSC)の既往と片頭痛があり、より重度の頭痛、羞明、頸部硬直、視覚障害が発現し、PF4 抗体が陽性であった。両症例とも神経学的に悪化して死亡した[62]。一方、Simpsonらは全国規模の前向きコホートを対象とした研究で、COVID-19 ワクチン接種と血小板減少性、出血性、血栓塞栓性の事象との間に正の相関は認められないことを明らかにした[63]。ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目の接種を受けたデンマークの 148 792 人とノルウェーの 132 472 人で構成されるコホートでは、静脈血栓塞栓症の発生率が一般集団よりも高かった[64]。41 歳の男性が受診の 11 日前に ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目の接種を受けたが、頭痛、重度の血小板減少症、D ダイマーの増加、および全門脈系の広範な血栓症がみられた[65]。健康な 50 歳の白人男性が悪化する頭痛に苦しんでいた。脳の CT では左大脳半球の脳実質内出血が認められ、CT 血管造影では複数の小さな出血部位が認められた[66]。症例は 55 歳の女性で、結膜充血、眼球後痛、複視に加え、著明な血小板減少と IgG 抗血小板抗体陽性が認められた。この患者は両側 SOVT、免疫性血小板減少性紫斑病(ITP)および虚血性脳卒中と診断された[67]。症例は 51 歳の女性で、呼吸困難、疲労、咳嗽に加えて、重度の血小板減少症、D ダイマーおよび C 反応性タンパクの上昇、中枢性肺塞栓症、および静脈血栓が認められた[68]。片頭痛と肥満を併発した 40 歳女性の症例では、突然の頭痛、体の痛み、発熱、悪寒がみられた。臨床検査の結果、血小板減少、D ダイマーの上昇、PF4 抗体陽性、肺塞栓、硬膜静脈静脈洞血栓症が認められた[69]。さらに Muir らは、48 歳の白人女性に軽度の貧血、重度の血小板減少、フィブリノーゲン低値、D ダイマー高値がみられ、広範な血管内凝固様の状態が示唆された症例を報告した。その後の検査で CVST と広範な SVT が判明した[70]。しかし、2 種類のアデノウイルスベクターワクチン(すなわち、Ad26.COV.2.S および ChAdOx1 nCoV-19)接種後の VITT イベントの違いは解明されていない。Hwang らは、Ad26.COV.2 接種後の CVT は ChAdOx1 nCoV-19 接種後よりも遅れて発生し、血栓症および脳出血がより多く、D ダイマーおよび活性化部分トロンボプラスチン時間がより低値であったにもかかわらず、死亡率は同程度であったと結論づけた[71]。

ワクチン接種率の上昇に伴い、アデノウイルスベクターワクチンに加えて、他のワクチンに関連した血栓イベントが発生した。Welsh らは、COVID-19 ワクチン(Moderna 社)を 16 回 260102 回接種した患者で 15 例、COVID-19 ワクチン(Pfizer 社-BIONTECH 社)を 18 回 841,309 回接種した患者で 13 例の血小板減少症が発生したと報告している[72]。39 歳の女性患者が COVID-19 ワクチン BNT162b2 の 2 回目の接種を受けた 3 日前に、疲労、筋肉痛、体幹、下肢、および腕の点状出血、ならびに著明な血小板減少がみられた[73]。Fueyo-Rodriguez らは、41 歳の女性が発熱、頻脈、悪心を訴えて受診する 12 時間前に COVID-19 ワクチン BNT162b2 の接種を受けていたことを報告した。血液検査では、中等度の著明な血小板減少と C 反応性タンパクおよび IgE の上昇が認められた[74]。

COVID-19 ワクチンが免疫性血栓性血小板減少症(ITT)を誘発する機序がいくつか推定されている。まず Greinacher らは、COVID-19 ワクチン接種により、Fcγ 受容体を介して血小板を刺激する PF4 に対する抗体の活性化を介したまれな ITT が発生すると考えた。このまれな有害反応は、ヘパリンへの曝露後に発生する古典的な免疫介在性 HIT 疾患の臨床像と酷似している。驚いたことに、発症前にヘパリン投与を受けていた患者はいなかった[59]。さらに、この過程には分子擬態が関与しているようであるが、この機序は十分に確立されており、複数のウイルスに関連する自己免疫を引き起こす可能性があり、ウイルスの相同成分に対する抗体媒介性応答を誘導することで、自己抗原と交差反応して自己免疫疾患を引き起こす可能性がある[75-78]。しかし、Greinacher A らは、ワクチンにより誘導された PF4 抗体と SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質との間に交差反

応がないことを明らかにし、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に対するワクチンによる免疫応答は VITT によって誘発されたものではないことを示唆した[44].さらに、アデノウイルスの血小板白血球複合体は、p-セレクトインとフォン・ウィルブランド因子を介して血小板を活性化し、肝臓での血小板クリアランスを促進すると考えられ[79],アデノウイルスワクチン接種後に血小板減少症が頻発することが示唆されている[80].血栓形成促進疾患である VITT は通常、ワクチン接種から 1 週間以上経過してから始まる。しかしながら、このウイルスは複製可能ではなく、循環血中のウイルスはワクチン接種から 1-2 週間後には消失する可能性があるため、ウイルスが中枢神経系および腸管に限局した場合にこれらの部位で血栓症が発生する可能性は低い[81].ポリソルベート 80 は、広く利用されている非イオン性界面活性剤および薬物安定化剤であり、ナノ粒子との複合体を形成すると脳の内皮細胞に侵入して血液脳関門を通過する作用があることが知られており[82],血栓を中枢神経系に局在化させて病原性カスケードを始動させる可能性がある[83].しかし、アイシンガーらは、ワクチン接種から 1 週間以上経過して VITT が発現した時点でポリソルベート 80 が検出される可能性は低いと主張している[81].抗リン脂質抗体(APL)は、COVID-19 ワクチン接種後の血栓イベントに部分的に関与している可能性があり、APL 産生に関連する I 型インターフェロン応答を誘発する可能性がある。自然免疫細胞、サイトカイン、および補体カスケード反応が関与する異常に活性化された免疫応答と関連しているようである[84].また、抗 PF 4 抗体によって誘発される補体活性化が VITT に関与しているようである[43](図 2).

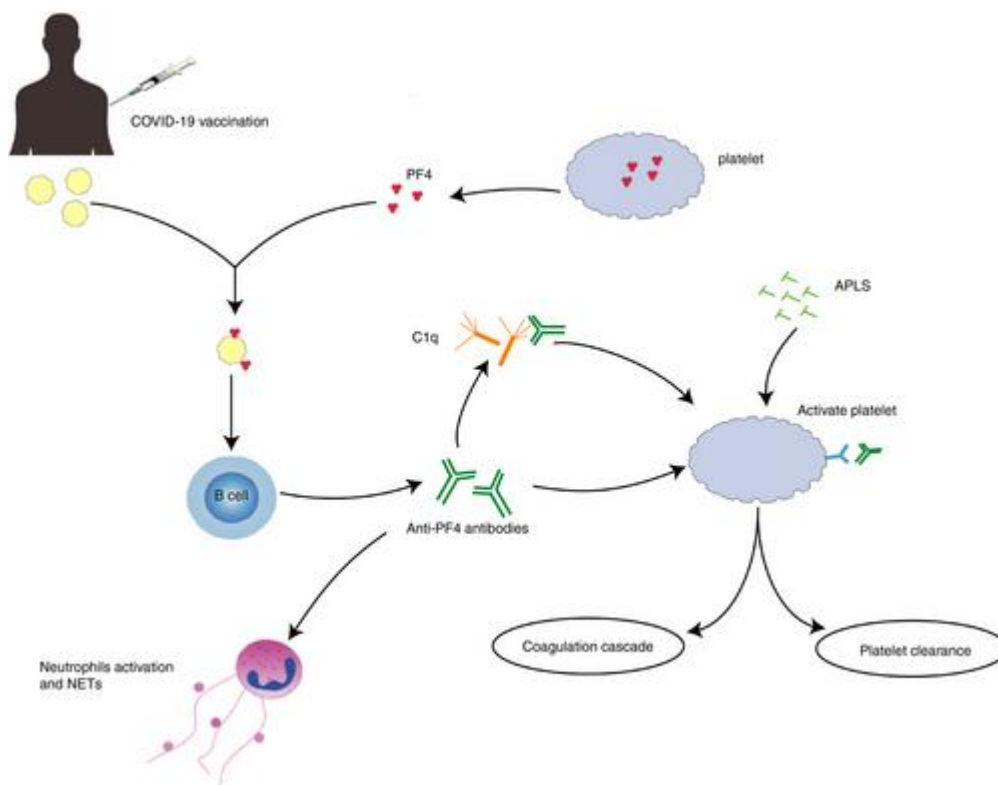


図 2

[フィギュア viewerPowerPoint で開く](#)

COVID-19 ワクチン接種後にワクチン誘発性の免疫性血栓性血小板減少症を誘発する機序の模式図 APL は COVID-19 ワクチン接種後の血栓イベントの危険因子である可能性がある。APL は I 型インターフェロン応答を誘発する。プロテイン C の抗凝固経路を阻害し、血小板に直接結合して凝固カスケードを惹起する可能性がある。自然免疫細胞、サイトカインおよび補体カスケードの関与による免疫応答の異常な活性化に関与しているよ

うである。さらに、COVID-19 ワクチン接種は、Fcγ 受容体を介して血小板を刺激する PF4 に対する活性化抗体によって媒介される免疫性血栓性血小板減少症のまれな発生に寄与する可能性がある。このまれな有害作用は、古典的な免疫介在性 HIT 疾患の臨床像と極めて類似している。抗 PF 4 抗体によって誘発される補体活性化は、VITT に関係しているようである。PF 4 を含む免疫複合体は C1q によって認識され、C1q は IgG 分子の Fc 部分に結合し、それによって C3 の活性化、補体反応の増幅、強力な前炎症性メディエーターとエフェクターの下流生成を引き起こし、ついには血小板炎症の増強をもたらす。APL:抗リン脂質抗体、PF4:血小板因子 4,IgG:免疫グロブリン G,VITT:ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症、HIT:ヘパリン誘発性血小板減少症、COVID-19:coronavirus disease 2019

COVID-19 ワクチン接種後の VITT に関連するエビデンスの大部分を考慮して、以下の臨床的特徴を要約した。第一に、患者の大多数は健康であり、血栓塞栓症の既往歴や家族歴もない。第二に、ワクチン接種から症状出現までの平均期間は 8 日である。あらゆる年齢の男女の患者が罹患する可能性があり、特に若年女性に多く、患者の年齢は主に 27~62 歳である。第三に、ヘパリン投与歴のない患者の大半では、臨床検査で血清 D ダイマーの上昇、フィブリノーゲン濃度の低下および PF4 抗体陽性が認められ、CVST、SVT および肺塞栓症を含む広範な血栓(主に非定型部位)と血小板減少症が併発していた。初期治療の選択肢は、ヘパリンを含まない抗凝固薬の投与と VITT 患者に対する IVIg である[85].

免疫性血小板減少性紫斑病

ITP は、粘膜皮膚出血およびその他の出血を引き起こす血小板数の減少を特徴とする自己免疫疾患である。最近、COVID-19 ワクチン接種後に ITP が新規発症したことを示すエビデンスが増加している。ITP の最初の症例は 28 歳の女性で、AZD1222 の投与後に発熱、疲労、頭痛に加えて体幹、四肢の紫斑および口腔内の出血性病変がみられた[86].もう 1 人の患者は 72 歳の女性で、Moderna 社の COVID-19 ワクチンの接種を 1 日前に受けたが、血小板数の減少、発疹、口腔内出血、頭痛、腕、脚、腹部のびまん性点状出血、および歯肉粘膜の出血性水疱がみられた[87].ワクチン接種の 2 週間後に血小板減少症に関連した点状出血発疹がみられた 26 歳女性。肝機能検査では ITP と急性肝障害が認められた[88].ヒスパニック系の患者(67 歳)で、COVID-19 ワクチン(Pfizer-BioNTech)の 1 回目の接種から 2 週間後に下肢および胸部に点状出血を伴う発疹が出現した。その 2 日前にワクチンの 2 回目の接種を受けたところ、歯肉からの出血、全身の急速な発疹、および右眼の結膜下出血が生じた[89].急性 ITP の 2 症例では、ChAdOx1 の投与後に原因不明の重度の血小板減少症が発現した[90].Perricone らは以前、ワクチン接種に関連した一連の ITP 症例をまとめた。このことは、病原性抗体が血小板や巨核球に結合し、オプソニン化、補体活性化、アポトーシス経路を介して血小板減少症を引き起こすという分子擬態に関与している可能性がある[91].

自己免疫性肝疾患

自己免疫性肝疾患とは、慢性炎症性の肝胆道疾患の総称であり、自己免疫性肝炎(AIH),原発性胆汁性胆管炎(PBC),PSC の 3 つの異なる臨床像を呈する[92,93].環境誘因(例えば、ウイルス、薬物およびハーブ製品)は、肝臓の自己抗原に対する自己寛容の喪失を誘発する可能性がある。過去の研究では、インフルエンザと A 型

肝炎のワクチンが AIH の原因となりうることが示唆されている[94,95].しかしながら、新たなエビデンスにより、COVID-19 ワクチン接種後の自己免疫性肝疾患の発症に関連する症例がいくつか明らかにされている。

最初の症例は 35 歳の白人女性で、分娩後 3 カ月目であった。COVID-19 ワクチンの接種から 13 日後に全身のそう痒、胆汁尿、黄疸がみられ、抗核抗体と二本鎖 DNA 抗体が陽性であった[96].しかし Capacchi PL らは、COVID-19 ワクチンではなく最近の妊娠が AIH 発症に関連する極めて大きな交絡因子であることに疑問を呈した[97].しかしながら、別の男性症例 2 例では、交絡因子として妊娠が除外された。最初の症例はイラク出身の 36 歳の男性医師で、ChAdOx1 nCoV-19 の接種から 26 日後に軽度の発熱反応がみられ、肝機能検査で著明な異常が認められた。肝生検では、リンパ球優位の混合型炎症性細胞浸潤を伴う界面型肝炎が認められたが、有意な線維化は認められなかった。生検後の治療前の Revised Original Score for Autoimmune Hepatitis は 15 である[98].別の症例は 63 歳の男性で、急性重症自己免疫様肝炎を発症する 7 日前に SARS-CoV-2 ワクチンの初回接種を受け、プレドニゾンによる適切な治療を受けており、SARS-CoV-2 の自然感染や自己免疫の既往はなかった。興味深いことに、この患者は PBC に対する防御遺伝子を保有していたが、HLA アレルである DRB1*03 および DRB1*04 の感受性遺伝子は保有していなかった[99].飲酒も喫煙もしていない 80 歳の女性が、BNT162b2 mRNA ワクチンの接種から 1 週間後に肝酵素値の上昇、黄疸、高色素性尿、および界面肝炎を呈し、プレドニゾンによる治療によく反応した。臨床検査では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST),アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT),ビリルビン、アルカリホスファターゼ(ALP), γ -グルタミルトランスフェラーゼ、抗核抗体(ANA)および総 IgG が陽性であった[100].前述の症例と同様に、71 歳の白人女性が COVID-19 mRNA ワクチンの接種から 4 日後に黄疸を発症し、ビリルビン、ALP および ALT が陽性と判定された(マクシェーン et al.,101)。さらに、41 歳の女性が mRNA-1273 ワクチンの接種後に、腹痛と黄疸を伴う心窩部痛、悪心、嘔吐を発症し、最終的にワクチン誘発性 AIH と診断された。臨床検査結果は抗核抗体、抗平滑筋抗体、抗可溶性肝抗原および抗肝サイトゾルに対して陽性であり、高用量プレドニゾン(1 mg/kg)によるコルチコステロイド療法が開始され、肝酵素値は急速に正常化した[102]。76 歳の女性が COVID-19 ワクチンの接種を受けた後に自己免疫性肝炎を発症し、抗平滑筋抗体陽性、免疫グロブリン G 高値、典型的な組織学的所見が認められた[103].Rela らは、COVID-19 ワクチン(Covishield)接種により AIH を発症した患者 2 例を報告した。1 例は 38 歳の女性医療従事者で、重度の黄疸、足の浮腫、暗色尿がみられ、さらに肝機能検査で総ビリルビン、AST,ALT の著明な上昇が認められた。別の症例は 62 歳の糖尿病男性で、ワクチン接種後に発熱、食欲不振、黄疸がみられた。ALT,AST,総ビリルビンの肝機能検査値も上昇していた。肝生検では、門脈-中心動脈架橋の壊死と軽度の門脈線維化が認められ、最終的には肝疾患により死亡した[104].

最近の症例報告に基づくと、自己免疫性肝炎を引き起こすワクチンの種類は、主に Pfizer-BioNTech 社および Moderna 社が製造する mRNA ワクチンである。ワクチン接種後に症状が出現するまでの平均期間は 13 日であり、4~26 日である。主な臨床症状としては、黄疸、インターフェース肝炎、肝機能検査の異常などがある。SARS-CoV-2 ワクチンと AIH との因果関係を明確に確立することはできないが、これらの症例報告から、この関連性は単なる偶然ではない可能性が示唆されている。ワクチン接種と典型的な症状の発症および検査結果との間に妥当なタイムラグがあること、ならびに治療に対する反応が良好であることから、AIH と SARS-CoV-2 ワクチン接種との関連性がさらに確認された。しかしながら、妊娠または薬物使用は、この関連性を誇張する交絡因子として役立つ可能性がある。正確な因果関係をさらに解明するためには、さらなるエビデンスが必要である。

ギラン-バレー症候群

ギラン-バレー症候群(GBS)は、末梢神経および神経根を侵すまれな自己免疫性神経疾患であり、サイトメガロウイルス、エプスタイン-バーウイルス、ジカウイルスなどの特定の感染症によって引き起こされる[105]。以前の研究では、GBSは狂犬病、A型およびB型肝炎、ならびにインフルエンザのワクチンと関連があることが示されている。新たに得られたエビデンスから、COVID-19 ワクチン接種後に GBS が発生する可能性が示唆された。

最初の症例は 82 歳の女性で、ワクチン接種後の最初の 1 週間に全身の不快感と体の痛みがみられた。髄液検査では、アルブミン細胞の分離と馬尾神経神経根の強化が認められ、GBS の診断と一致した[106]。COVID-19 ワクチン接種に関連して、両側顔面の筋力低下が GBS の初発症状である可能性がある[107]。症例は 62 歳の女性で、COVID-19 ワクチンの 1 回目の接種から 11 日後に両下肢に緩徐な筋力低下がみられ、その前に知覚異常としびれがみられ、さらに著明な脱髄性感覚運動性多発神経障害もみられた[108]。73 歳の男性が、COVID-19 ワクチンの 2 回目の接種から 20 日後に進行性の両側性下肢脱力を発症した。両側性の腓腹筋の H 反射障害と蛋白およびアルブミンの上昇がみられ、初期の polymerogenic ニューロパシーと一致する[109]。Patel らは、COVID-19 の ChAdOx1 ワクチンの 1 回目の接種から 3 週間後に上行性の筋力低下と背部痛が急速に進行し、最終的に GBS と診断され、IVIg が奏効した 1 例を報告した[110]。48 歳男性の症例では、ワクチン接種後に左側下位運動ニューロンの顔面筋力低下と重度の背部痛が発生し、多巣性感覚運動性脱髄性多発ニューロパチーを併発した。House Brackmann 分類では両側性の麻痺が III~V 度に進行し、IVIg と経口プレドニゾンによる治療で症状が改善した[111]。Allen らは、SARS-CoV-2 のワクチン接種後に発生した、異常感覚を伴う変異型 GBS による両側顔面の筋力低下の 4 症例を報告した。症状はワクチン接種の 11-22 日後に現れ、ワクチンが最大の免疫応答を引き起こす時点となる[112]。非常によく似た 5 例では、バクシゼブリアの接種から 7-12 日後に四肢の麻痺を伴う両側顔面の筋力低下が発生した[113]。さらに、インドのケララ州の 3 地区では、人口 500 万人当たり 7 人がワクチンの 1 回目の接種から 2 週間以内に重症 GBS を発症しており、発生率は一般集団で予想される発生率の 4-10 倍であった[114]。ワクチン有害事象報告システム (Vaccine Adverse Event Reporting System)によると、2021 年 7 月 24 日現在、Ad26.COV2.S のワクチン接種後に 130 例の GBS と推定される症例が確認されており、18-29 歳を除く全年齢層で観察率から期待率への上昇が認められた[115]。しかし、ヒスパニック系に BNT162b2 mRNA ワクチンを接種した 3,890,250 人のコホートでは、1 回目の接種後 30 日以内に 7 例の GBS が発見されたが、2 回目の接種後には 1 例も発生せず、発生率は 0.18/100,000(投与回数)であったことから、GBS と BNT162b2 ワクチンの関連性は依然として非現実的であることが示唆された[116]。同様に Lunn らは、1 年間で 40 億人を対象とする楽観的な予防接種プログラムを検討したところ、予防接種計画にかかわらず、この期間中に 68,000 万~000 例の GBS 症例が自然発生すると予想されたが、これを原因とみなすことはできないと提唱した[117]。

前述の証拠を考慮すると、GBS 症例の大多数はある種の類似した臨床的特徴を共有していた。第一に、ワクチン接種から症状発現までの期間が 1-3 週間であることは、一時的な因果関係を裏付けるものである。第二に、四肢の感覚脱失を伴う両側顔面の脱力、背部痛、および脱髄性多発神経障害が、ワクチン接種後に発症する GBS の一般的な症状である。最後に、ほとんどの患者は予後良好であり、IVIg によく反応する。

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。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。

IgA 腎症

IgA 腎症は世界で最も多くみられる原発性糸球体腎炎であり、診断から 20 年以内に患者の 20～40%で腎不全が発生する。最近、いくつかの症例報告から、COVID-19 ワクチン接種が IgA 腎症の誘因となりうることが示唆されている。例えば、腎疾患の家族歴のない 30 歳の男性が、ワクチン接種の 1 日後に発熱、頭痛、褐色尿を発症し、同時に血尿と蛋白尿も新たに発症し、最終的に IgA 腎症と診断された[118]。2 人の健常者は、肉眼的血尿が認められる直前に COVID-19 ワクチン接種を受けており、それぞれ IgA 腎症および半月体形成性糸球体腎炎と診断されていた。1 例目では、頭痛、全身性の筋肉痛、新たに肉眼的血尿が発現し、蛋白尿と血清クレアチニン上昇も認められた。腎生検では、線維細胞性および線維性半月体を伴う IgA 腎症が認められた。もう 1 人の患者は 60 歳の女性で、肉眼的血尿、蛋白尿および急性腎障害が認められた。両患者とも IgA 腎症や COVID-19 感染の既往はなかった[119]。さらに、IgA 腎症患者では Pfizer 社の COVID-19 ワクチン接種後に 24 時間未満の肉眼的血尿と肉眼的血尿がみられたことから、COVID-19 ワクチンが既存の自己免疫疾患の再発を悪化させる可能性も示唆されている[120,121]。mRNA ワクチンと IgA 腎症との因果関係は、これまで評価されていない。COVID-19 ワクチンと IgA 腎症との因果関係を早期に結論付けることは依然として不可能である。世界的に症例を登録した多施設共同縦断研究のみが、この関連性を真に検証することができる。

炎症性関節炎

イランでは、スプートニク V 号の COVID-19 ワクチン接種後に 30.3%の人に関節痛が報告されている[122]。リウマチ性疾患および筋骨格系疾患の患者 724 人を対象とした横断研究では、そのうち 4 人が ChAdOx1 または BBV152 のワクチン接種後に関節炎のエピソードを報告した[123]。1 例目は、慢性の関節疾患や SARS-CoV-2 感染の既往がなく、スプートニク V のワクチン接種後に左肘窩と肩肘に中等度の液貯留と小関節の滑膜炎を発症した患者で、関節炎が確認された症例であった[124]。もう 1 人は 23 歳の女性で、CoronaVac ワクチンの接種後に左膝関節に腫脹と疼痛が生じ、反応性関節炎と診断され、化合物ベタメタゾンによる治療によく反応した[125]。3 例目は 38 歳のアジア人女性で、他に誘因となりうるものがなく、スプートニク V 型ワクチンの 1 回目の接種後に両膝関節および肩に疼痛、こわばり、腫脹が生じ、リウマトイド因子陽性、抗シトルリン化タンパク抗体陽性、および C 反応性タンパク陽性であった。この患者は早期関節リウマチと診断され、メトトレキサート、非ステロイド系抗炎症薬、およびメチルプレドニゾロンによる治療を受けた[126]。4 例目は 49 歳の男性で、ワクチンの 1 回目の接種から 3 日後に両側性の手部痛、腫脹、およびこわばりが発生し、ワクチンにより誘発された自己免疫性多関節炎と診断され、プレドニゾンによる治療によく反応し、C 反応性タンパクおよび抗シトルリン化タンパク抗体がわずかに上昇した[127]。同様に、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration:FDA)も、COVID-19 ワクチン接種(mRNA-1273)が関節リウマチの発症に関連している可能性が高いと認識していた[128]。

その他の自己免疫症候

前述の合併症に加えて、SLE、ループス腎炎、グレーヴス病など、他の自己免疫症状が一部の症例で報告されている。症例は 22 歳の女性で、COVID-19 ワクチン接種後 15 日間にわたり右膝関節痛と発熱がみられたが、その 10 日後に多発性関節痛、二足歩行性浮腫、指先の皮疹、下肢の点状出血が出現し、抗核抗体陽性と免疫グロブリン値の上昇も認められた。この患者は SLE と慢性疾患に伴う貧血と診断され、プレドニゾンとヒドロキシクロロキンによる治療によく反応した[129]。症例は 23 歳の女性で、AZD1222(ChAdOx1-S)ワクチンの 1 回目の接種から 1 週間後に突然の眼瞼浮腫、泡沫尿、ネフローゼ症候群がみられ、最終的にクラス V ループス腎炎を伴う SLE と診断された[130]。AZD1222 接種後に SLE に転化した亜急性皮膚エリテマトーデスの 1 症例[131]。いくつかの報告では、SARS-CoV-2 のワクチン接種後にグレーヴス病が発生する可能性があることも明らかにされており、これにはワクチンのアジュバントによって誘発される病原性免疫応答が関与していた可能性が高い[132,133]。また、尋常性白斑と 2 型糖尿病の既往がある症例では、SARS-CoV-2 ワクチンの接種から 4 週間後に発熱、体重減少、無力症、甲状腺中毒症がみられ、グレーヴス病と 1 型糖尿病と診断された[134]。ワクチン接種プログラムが世界的に展開されるにつれて、新たな自己免疫現象が徐々に表面化している。因果関係を評価するためにこれらの関連性に関するデータ収集を確実に行うためには、ワクチン接種後のサーベイランスプログラムと継続的なフォローアップが必要である。

観点

さらに、我々の知る限りでは、COVID-19 ワクチン接種後に新たに発症した自己免疫症状を系統的にレビューしたのは今回が初めてである。ワクチン接種の結果として生じる自己免疫疾患のリスクに関する情報については議論があるが、ここでは単に、COVID-19 ワクチンに関連する自己免疫症状に関する現在の知見を提示するにとどめる。しかし、我々には依然として多くの困難で未解決の問題がある。例えば、1 回目のワクチン接種後に自己免疫症状が発現した患者に対して、その後のワクチン接種を継続するかどうかについては議論の余地がある。さらに、ワクチン誘発性自己免疫疾患の一般的な診断基準はなく、ケースバイケースで評価する必要がある。現在の問題は次のようなものである:第一に、臨床医は 4 つの基本原則を適用して、COVID-19 ワクチンの接種と自己免疫現象との因果関係を評価すべきであり、これには関連性の一貫性、強さ、特異度、時間的關係などが含まれる[19];第二に、ワクチン関連リスクの程度を、集団全体または特定のサブグループにおける対応する自然感染関連リスクと比較すべきである;第三に、正確な因果関係を特定し、根底にある生物学的機序を解明するために、適切な疫学研究と動物モデルの使用が必要である。このような感受性の高い集団では、ワクチン誘発性自己免疫疾患のリスクと SARS-CoV-2 感染への曝露のリスクを比較検討すべきである。上述の情報は、COVID-19 ワクチン接種後の自己免疫症状の臨床的評価および管理の指針となるものであり、予防措置を講じてワクチン接種の躊躇を管理する上で極めて重要である。

結論

上述の情報に照らして、VITT、自己免疫性肝疾患、GBS、IgA 腎症などの自己免疫症状の新たな発症が COVID-19 ワクチンと関連している可能性があることが新たなエビデンスから示されている(表 2)。COVID-19 ワクチンが自己免疫症状を引き起こす妥当な機序としては、分子擬態、特定の自己抗体の産生、特定のワクチンアジュ

バントの役割などがある。基礎にある生物学的機序を解明し、正確な因果関係を同定するためには、さらなる研究が必要である。

表 2.様々な COVID-19 ワクチンの接種後に新たに発症する自己免疫現象は異なる

自己免疫現象	ワクチンの種類
ワクチン誘発性の免疫性血栓性血小板減少症	アデノウイルスベクターワクチンおよび mRNA ワクチン
免疫性血小板減少性紫斑病	mRNA ワクチン
自己免疫性肝疾患	mRNA ワクチンおよびアデノウイルスベクターワクチン
ギラン-バレー症候群	mRNA ワクチンおよびアデノウイルスベクターワクチン
IgA 腎症	mRNA ワクチン
自己免疫性多関節炎	mRNA ワクチン
関節リウマチ	mRNA ワクチンおよびアデノウイルスベクターワクチン
グレーヴス病	mRNA ワクチン
1 型糖尿病	mRNA ワクチン
全身性エリテマトーデス	アデノウイルスベクターワクチン

治療法に関しては、現時点ではワクチンによる自己免疫に対する標準的な治療法は確立されていない。前述のエビデンスに基づき、ある特定の自己免疫疾患の診断が確定したら、対症療法を行うべきであり、具体的にはリウマチ性疾患に対しては DMARD(disease-modifying anti-rheumatic drugs),NSAID(non-steroidal anti-inflammatory drugs)およびグルココルチコイド、ギラン・バレー症候群に対しては免疫グロブリン静注、自己免疫性肝疾患および SLE に対してはプレドニゾンなどを投与する。注意すべきこととして、VITT 患者の治療にはヘパリンを含まない抗凝固薬と免疫グロブリンの静脈内投与も推奨される。

ワクチンに対するアレルギー反応はまれであるが、予防接種プログラムが世界的に展開されているため、ワクチンに関連した多くの副作用が報告されている。重要なことは、COVID-19 のパンデミックを抑制し、COVID-19 の罹病および死亡を予防する上で COVID-19 の集団予防接種がもたらす圧倒的な便益を否定することを目的としているわけではないということである。我々は、世界中の人々の間に免疫障壁を形成するために、COVID-19 ワクチン接種を奨励し、支援する。自己免疫イベントの系統的なモニタリングと継続的なフォローアップは、自己免疫症状と COVID-19 ワクチン接種との潜在的な関連性、具体的な診断機序、および将来のワクチン接種のリスク層別化を特定する上で極めて重要となる。さらに、対象とした文献のほとんどが症例報告または横断研究であり、時間的な関連性のみが示されていた。このレビューには限界があるものの、これらの報告は、COVID-19 ワクチン接種後の自己免疫症状の臨床的評価および管理の指針として役立つ可能性がある。

利益相反

著者らは利益相反がないことを宣言している。

著者の貢献

HFP と DQY はこのレビューを概念化した。PW は文献検索を行った。XML と ZWS が監督を行った。YC と ZX は最初のドラフトを作成し、原稿を編集した。著者全員が以前の原稿についてコメントし、最終原稿を読んで承認した。

参考文献

- 1 COVID-19 Dashboard 2021. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed September 1, 2021.

[Google Scholar](#)

- 2 Guan W-J, Ni Z-Y, Hu YU, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; **382**: 1708–20.



[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 3 Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020; **323**: 1239–42.



[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 4Zhang Q, Wang Z, Lv Y, Zhao J, Dang Q, Xu D, et al. Clinical features and prognostic factors of patients with COVID-19 in Henan Province, China. *Hum Cell*. 2021; **34**: 419–35.



[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 5Huang Q, Wu X, Zheng X, Luo S, Xu S, Weng J. Targeting inflammation and cytokine storm in COVID-19. *Pharmacol Res*. 2020; **159**: 105051.



[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 6Hojyo S, Uchida M, Tanaka K, Hasebe R, Tanaka Y, Murakami M, et al. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm Regen*. 2020; **40**: 37.



[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 7Chen R, Lan Z, Ye J, Pang L, Liu YI, Wu W, et al. Cytokine storm: the primary determinant for the pathophysiological evolution of COVID-19 deterioration. *Front Immunol*. 2021; **12**: 589095.



[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 8Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol*. 2020; **39**: 2529–43.



[PubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 9Carbillon L, Fermat M, Benbara A, Boujenah J. COVID-19, Virchow's triad and thromboembolic risk in obese pregnant women. *Clin Cardiol*. 2021; **44**: 593–4.

[PubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 10Kipshidze N, Dangas G, White CJ, Kipshidze N, Siddiqui F, Lattimer CR, et al. Viral coagulopathy in patients with COVID-19: treatment and care. *Clin Appl Thromb/Hemost.* 2020; **26**: 1076029620936776.

[Google Scholar](#)

- 11Mathieu E, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Roser M, Hasell J, Appel C, et al. A global database of COVID-19 vaccinations. *Nat Hum Behav.* 2021; **5**: 947–53.

[PubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 12Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med.* 2021; **384**: 1412–23.

[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 13Hause AM, Gee J, Baggs J, Abara WE, Marquez P, Thompson D, et al. COVID-19 vaccine safety in adolescents aged 12–17 years - United States, December 14, 2020–July 16, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; **70**: 1053–8.

[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 14Rosenblum HG, Hadler SC, Moulia D, Shimabukuro TT, Su JR, Tepper NK, et al. Use of COVID-19 vaccines after reports of adverse events among adult recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and mRNA COVID-19 vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna): update from the advisory committee on immunization practices - United States, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; **70**: 1094–9.



[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 15McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A, 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.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 16Esquivel-Valerio JA, Skinner-Taylor CM, Moreno-Arquieta IA, Cardenas-de la Garza JA, Garcia-Arellano G, Gonzalez-Garcia PL, et al. Adverse events of six COVID-19 vaccines in patients with autoimmune rheumatic diseases: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2021; **41**: 2105–8.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 17Pellegrino P, Carnovale C, Pozzi M, Antoniazzi S, Perrone V, Salvati D, et al. On the relationship between human papilloma virus vaccine and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2014; **13**: 736–41.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 18Segal Y, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction. *Cell Mol Immunol*. 2018; **15**: 586–94.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 19Wraith DC, Goldman M, Lambert P-H. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *The Lancet*. 2003; **362**: 1659–66.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 20Montgomery J, Ryan M, Engler R, Hoffman D, McClenathan B, Collins L, et al. Myocarditis following immunization with mRNA COVID-19 vaccines in members of the US Military. *JAMA Cardiol.* 2021; **6**: 1202.



[PubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 21Arepally GM, Ortel TL. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: what we know and do not know. *Blood.* 2021; **138**: 293–8.



[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 22Elrashdy F, Tambuwala MM, Hassan SS, Adadi P, Seyran M, Abd El-Aziz TM, et al. Autoimmunity roots of the thrombotic events after COVID-19 vaccination. *Autoimmun Rev.* 2021; **20**: 102941.



[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 23Badier L, Toledano A, Porel T, Dumond S, Jouglen J, Sailler L, et al. IgA vasculitis in adult patient following vaccination by ChadOx1 nCoV-19. *Autoimmun Rev.* 2021; **20**: 102951.



[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 24Bunders MJ, Altfeld M. Implications of sex differences in immunity for SARS-CoV-2 pathogenesis and design of therapeutic interventions. *Immunity.* 2020; **53**: 487–95.



[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 25van Riel D, de Wit E. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. *Nat Mater.* 2020; **19**: 810–2.



[PubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 26Wack S, Patton T, Ferris LK. COVID-19 vaccine safety and efficacy in patients with Immune-Mediated Inflammatory Disease: Review of available evidence. *J Am Acad Dermatol*. 2021; **85**: 1274–84.

**[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)**

- 27Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front Immunol*. 2018; **9**: 1963.

**[PubMedWeb of Science@Google Scholar](#)**

- 28Chen Y, Li L. SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. *Lancet Infect Dis*. 2020; **20**: 515–6.

**[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)**

- 29Ndwandwe D, Wiysonge CS. COVID-19 vaccines. *Curr Opin Immunol*. 2021; **71**: 111–6.

**[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)**

- 30 WHO COVID-19 Vaccine Tracker and Landscape 2021. Available from: <https://www.WHO.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Accessed August 17, 2021.

[Google Scholar](#)

- 31 WHO Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ Evaluation Process 2021. Available from: https://extranet.WHO.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_29une2021. Accessed June 29, 2021.

[Google Scholar](#)

- 32Rehman SU, Rehman SU, Yoo HH. COVID-19 challenges and its therapeutics. *Biomed Pharmacother.* 2021; **142**: 112015.



[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 33McCarthy KR, Rennick LJ, Nambulli S, Robinson-McCarthy LR, Bain WG, Haidar G, et al. Recurrent deletions in the SARS-CoV-2 spike glycoprotein drive antibody escape. *Science.* 2021; **371**: 1139–42.



[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 34Cabanillas B, Novak N. Allergy to COVID-19 vaccines: a current update. *Allergol Int.* 2021; **70**: 313–8.



[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 35Cabanillas B, Akdis CA, Novak N. COVID-19 vaccine anaphylaxis: IgE, complement or what else? A reply to: "COVID-19 vaccine anaphylaxis: PEG or not?". *Allergy.* 2021; **76**: 1938–40.



[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 36Klimek L, Novak N, Cabanillas B, Jutel M, Bousquet J, Akdis CA. Allergenic components of the mRNA-1273 vaccine for COVID-19: Possible involvement of polyethylene glycol and IgG-mediated complement activation. *Allergy.* 2021; **76**: 3307–13.



[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 37Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020; **19**: 102597.



[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 38Kanduc D, Shoenfeld Y. On the molecular determinants of the SARS-CoV-2 attack. *Clin Immunol.* 2020; **215**.

[PubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 39Vojdani 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.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 40Ntouros PA, Vlachogiannis NI, Pappa M, Nezos A, Mavragani CP, Tektonidou MG, et al. Effective DNA damage response after acute but not chronic immune challenge: SARS-CoV-2 vaccine versus Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Immunol.* 2021; **229**: 108765.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 41Sprent J, King C. COVID-19 vaccine side effects: the positives about feeling bad. *Sci Immunol.* 2021; **6**:eabj9256.

[PubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 42Goldman M, Hermans C. Thrombotic thrombocytopenia associated with COVID-19 infection or vaccination: possible paths to platelet factor 4 autoimmunity. *PLoS Medicine.* 2021; **18**:e1003648.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 43Mastellos DC, Skendros P, Lambris JD. Is complement the culprit behind COVID-19 vaccine-related adverse reactions? *J Clin Invest.* 2021; **131**:e151092.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 44 Greinacher A, Selleng K, Mayerle J, Palankar R, Wesche J, Reiche S, et al. Anti-platelet factor 4 antibodies causing VITT do not cross-react with SARS-CoV-2 spike protein. *Blood*. 2021; **138**: 1269–77.

[CASPubMedGoogle Scholar](#)

- 45 Risma KA, Edwards KM, Hummell DS, Little FF, Norton AE, Stallings A, et al. Potential mechanisms of anaphylaxis to COVID-19 mRNA vaccines. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; **147**: 2075–82 e2.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 46 Reinke S, Thakur A, Gartlan C, Bezbradica JS, Milicic A. Inflammasome-mediated immunogenicity of clinical and experimental vaccine adjuvants. *Vaccines*. 2020; **8**: 554.

[CASWeb of Science®Google Scholar](#)

- 47 Teijaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. *Nat Rev Immunol*. 2021; **21**: 195–7.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 48 Li Z, Guo J, Bi L. Role of the NLRP3 inflammasome in autoimmune diseases. *Biomed Pharmacother*. 2020; **130**: 110542.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 49Cabanillas B, Akdis CA, Novak N. Allergic reactions to the first COVID-19 vaccine: a potential role of polyethylene glycol? *Allergy*. 2021; **76**: 1617–8.



[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 50Krantz MS, Liu Y, Phillips EJ, Stone CA Jr. COVID-19 vaccine anaphylaxis: PEG or not? *Allergy*. 2021; **76**: 1934–7.



[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 51Borgsteede SD, Geersing TH, Tempels-Pavlica Ž. Other excipients than PEG might cause serious hypersensitivity reactions in COVID-19 vaccines. *Allergy*. 2021; **76**: 1941–2.



[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 52Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, Bouteau A, Estanbouli H, Igyarto BZ. The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. *iScience*. 2021; **24**: 103479.



[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 53Thaler J, Ay C, Gleixner KV, Hauswirth AW, Cacioppo F, Grafeneder J, et al. Successful treatment of vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT). *J Thromb Haemost*. 2021; **19**: 1819–22.



[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 54Suresh P, Petchey W. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis (CVST). *BMJ Case Rep*. 2021; **14**: e243931.



[PubMedGoogle Scholar](#)

- 55Sørvoll IH, Horvei KD, Ernstsens SL, Lægred IJ, Lund S, Grønli RH, et al. An observational study to identify the prevalence of thrombocytopenia and anti-PF4/polyanion antibodies in Norwegian health care workers after COVID-19 vaccination. *J Thromb Haemost.* 2021; **19**: 1813–8.

[PubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 56See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COVS Vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021; **325**: 2448–56.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 57Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021; **384**: 2202–11.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 58Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021; **384**: 2124–30.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 59Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021; **384**: 2092–101.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 60Guetl K, Gary T, Raggam RB, Schmid J, Wölfler A, Brodmann M. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia treated with immunoglobulin and argatroban. *Lancet*. 2021; **397**:e19.



[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 61Hocking J, Chunilal SD, Chen VM, Brighton T, Nguyen J, Tan J, et al. The first known case of vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia in Australia. *Med J Aust*. 2021; **215**: 19–20.e1.



[PubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 62Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - a report of two UK cases. *Brain Behav Immun*. 2021; **95**: 514–7.



[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 63Simpson CR, Shi T, Vasileiou E, Katikireddi SV, Kerr S, Moore E, et al. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nat Med*. 2021; **27**: 1290–7.



[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 64Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, Dahl J, Andersen M, Hallas J, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ*. 2021; **373**: n1114.

[PubMedGoogle Scholar](#)

- 65Öcal O, Stecher SS, Wildgruber M. Portal vein thrombosis associated with ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021; **6**: 676.

[PubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 66Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenziani I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021; **202**: 182–3.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 67Bayas A, Menacher M, Christ M, Behrens L, Rank A, Naumann M. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Lancet.* 2021; **397**: e11.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 68Muster V, Gary T, Raggam RB, Wölfler A, Brodmann M. Pulmonary embolism and thrombocytopenia following ChAdOx1 vaccination. *Lancet.* 2021; **397**: 1842.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 69Costello A, Pandita A, Devitt J. Case report: thrombotic thrombocytopenia after COVID-19 janssen vaccination. *Am Fam Physician.* 2021; **103**: 646–7.

[PubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 70Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination. *N Engl J Med.* 2021; **384**: 1964–5.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 71Hwang J, Lee SB, Lee SW, Lee MH, Koyanagi AI, Jacob L, et al. Comparison of vaccine-induced thrombotic events between ChAdOx1 nCoV-19 and Ad26.COV.2.S vaccines. *J Autoimmun.* 2021; **122**: 102681.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 72Welsh KJ, 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**: 3329–32.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 73King ER, Towner E. A case of immune thrombocytopenia after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *Am J Case Rep.* 2021; **22**:e931478.

[PubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 74Fueyo-Rodriguez O, Valente-Acosta B, Jimenez-Soto R, Neme-Yunes Y, Inclán-Alarcón SI, Trejo-Gonzalez R, et al. Secondary immune thrombocytopenia supposedly attributable to COVID-19 vaccination. *BMJ Case Rep.* 2021; **14**:e242220.

[PubMedGoogle Scholar](#)

- 75Blank M, Barzilai O, Shoenfeld Y. Molecular mimicry and auto-immunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007; **32**: 111–8.

[PubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 76Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2021; **20**: 102792.

[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 77Kanduc D, Shoenfeld Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. *Immunol Res.* 2020; **68**: 310–3.

[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 78Oldstone MB. Molecular mimicry and immune-mediated diseases. *FASEB J.* 1998; **12**: 1255–65.

[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 79Othman M, Labelle A, Mazzetti I, Elbatarny HS, Lillicrap D. Adenovirus-induced thrombocytopenia: the role of von Willebrand factor and P-selectin in mediating accelerated platelet clearance. *Blood.* 2007; **109**: 2832–9.

[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 80Lai KY, Au SY, Fong KM. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021; **385**:e11.

[PubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 81Eichinger S, Warkentin TE, Greinacher A. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Reply N Engl J Med.* 2021; **385**: e11.

[PubMedGoogle Scholar](#)

- 82Ramge P, Unger RE, Oltrogge JB, Zenker D, Begley D, Kreuter J, et al. Polysorbate-80 coating enhances uptake of polybutylcyanoacrylate (PBCA)-nanoparticles by human and bovine primary brain capillary endothelial cells. *Eur J Neurosci*. 2000; **12**: 1931–40.

[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 83Choi PY. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021; **385**:e11.

[PubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 84Talotta R, Robertson ES. Antiphospholipid antibodies and risk of post-COVID-19 vaccination thrombophilia: the straw that breaks the camel's back? *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021; **60**: 52–60.

[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 85Lentz SR. Cooling down VITT with IVIG. *Blood*. 2021; **138**: 921–2.

[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 86Candelli M, Rossi E, Valletta F, De Stefano V, Franceschi F. Immune thrombocytopenic purpura after SARS-CoV-2 vaccine. *Br J Haematol*. 2021; **194**: 547–9.

[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 87Julian JA, Mathern DR, Fernando D. Idiopathic thrombocytopenic purpura and the Moderna Covid-19 vaccine. *Ann Emerg Med*. 2021; **77**: 654–6.

[PubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 88Hines A, Shen JG, Olazagasti C, Shams S. Immune thrombocytopenic purpura and acute liver injury after COVID-19 vaccine. *BMJ Case Rep*. 2021; **14**:e242678.

[PubMedGoogle Scholar](#)

- 89Jasaraj RB, Shrestha DB, Gaire S, Kassem M. Immune thrombocytopenic purpura following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in an elderly female. *Cureus*. 2021; **13**:e16871.

[PubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 90Wong JSY, Kang JH, Maw KZ. Acute immune thrombocytopenic purpura post first dose of COVID-19 vaccination. *Postgrad Med J*. 2021. doi:[10.1136/postgradmedj-2021-140947](https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2021-140947)

[Web of Science@Google Scholar](#)

- 91Perricone C, Ceccarelli F, Neshar G, Borella E, Odeh Q, Conti F, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases. *Immunol Res*. 2014; **60**(2-3): 226-35.

[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 92Huang C, Xing X, Xiang X, Fan X, Men R, Ye T, et al. MicroRNAs in autoimmune liver diseases: from diagnosis to potential therapeutic targets. *Biomed Pharmacother*. 2020; **130**: 110558.

[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 93Liaskou E, Hirschfield GM, Gershwin ME. Mechanisms of tissue injury in autoimmune liver diseases. *Semin Immunopathol*. 2014; **36**: 553-68.

[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 94Berry PA, Smith-Laing G. Hepatitis A vaccine associated with autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2007; **13**: 2238-9.

[PubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 95Sasaki T, Suzuki Y, Ishida K, Kakisaka K, Abe H, Sugai T, et al. Autoimmune hepatitis following influenza virus vaccination: two case reports. *Medicine*. 2018; **97**:e11621.

[PubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 96Bril F, Al Diffalha S, Dean M, Fettig DM. Autoimmune hepatitis developing after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine: Causality or casualty? *J Hepatol*. 2021; **75**: 222-4.

[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 97Capecci PL, Lazzerini PE, Brillanti S. Comment on "Autoimmune hepatitis developing after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine: Causality or casualty?". *J Hepatol*. 2021; **75**: 994-5.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 98Clayton-Chubb D, Schneider D, Freeman E, Kemp W, Roberts SK. Autoimmune hepatitis developing after the ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) vaccine *J Hepatol.* 2021; **75**: 1249–50.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 99Ghielmetti M, Schaufelberger HD, Mieli-Vergani G, Cerny A, Dayer E, Vergani D, et al. Acute autoimmune-like hepatitis with atypical anti-mitochondrial antibody after mRNA COVID-19 vaccination: a novel clinical entity? *J Autoimmun.* 2021; **123**: 102706.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 100Rocco A, Sgamato C, Compare D, Nardone G. Autoimmune hepatitis following SARS-CoV-2 vaccine: may not be a casualty. *J Hepatol.* 2021; **75**: 728–29.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 101McShane C, Kiat C, Rigby J, Crosbie O. The mRNA COVID-19 vaccine - a rare trigger of Autoimmune Hepatitis? *J Hepatol.* 2021; **75**: 1252–4.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 102Londono MC, Gratacos-Gines J, Saez-Penataro J. Another case of autoimmune hepatitis after SARS-CoV-2 vaccination. Still casualty? *J Hepatol.* 2021; **75**: 1248–9.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 103Vuille-Lessard E, Montani M, Bosch J, Semmo N. Autoimmune hepatitis triggered by SARS-CoV-2 vaccination. *J Autoimmun.* 2021; **123**: 102710.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 104Rela M, Jothimani D, Vij M, Rajakumar A, Rammohan A. Auto-immune hepatitis following COVID vaccination. *J Autoimmun.* 2021; **123**: 102688.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 105Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barre syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2019; **15**: 671–83.

[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 106Waheed S, Bayas A, Hindi F, Rizvi Z, Espinosa PS. Neurological complications of COVID-19: guillain-barre syndrome following pfizer COVID-19 Vaccine. *Cureus*. 2021; **13**:e13426.

[PubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 107McKean N, Chircop C. Guillain-Barré syndrome after COVID-19 vaccination. *BMJ Case Rep*. 2021; **14**:e244125.

[PubMedGoogle Scholar](#)

- 108Hasan T, Khan M, Khan F, Hamza G. Case of Guillain-Barré syndrome following COVID-19 vaccine. *BMJ Case Rep*. 2021; **14**:e243629.

[PubMedGoogle Scholar](#)

- 109Razok A, Shams A, Almeer A, Zahid M. Post-COVID-19 vaccine Guillain-Barre syndrome; first reported case from Qatar. *Ann Med Surg*. 2021; **67**: 102540.

[PubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 110Patel SU, Khurram R, Lakhani A, Quirk B. Guillain-Barre syndrome following the first dose of the chimpanzee adenovirus-vectored COVID-19 vaccine, ChAdOx1. *BMJ Case Rep*. 2021; **14**:e242956.

[PubMedGoogle Scholar](#)

- 111McKean N, Chircop C. Guillain-Barre syndrome after COVID-19 vaccination. *BMJ Case Rep*. 2021; **14**:e244125.

[PubMedGoogle Scholar](#)

- 112Allen CM, Ramsamy S, Tarr AW, Tighe PJ, Irving WL, Tanasescu R, et al. Guillain-barre syndrome variant occurring after SARS-CoV-2 vaccination. *Ann Neurol*. 2021; **90**: 315–8.

[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 113Bonifacio GB, Patel D, Cook S, Purcaru E, Couzins M, Domjan J, et al. Bilateral facial weakness with paraesthesia variant of Guillain-Barré syndrome following Vaxzevria COVID-19 vaccine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021: 327027.

[Web of Science®Google Scholar](#)

- 114Maramattom BV, Krishnan P, Paul R, Padmanabhan S, Cherukudal Vishnu Nampoothiri S, Syed AA, et al. Guillain-Barre syndrome following ChAdOx1-S/nCoV-19 vaccine. *Ann Neurol.* 2021; **90**: 312–4.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 115Woo EJ, Mba-Jonas A, Dimova RB, Alimchandani M, Zinderman CE, Nair N. Association of receipt of the Ad26.COVS.2 COVID-19 vaccine with presumptive Guillain-Barré syndrome, February-July 2021. *JAMA.* 2021; **326**: 1606.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 116Garcia-Grimshaw M, Michel-Chavez A, Vera-Zertuche JM, Galnares-Olalde JA, Hernandez-Vanegas LE, Figueroa-Cucurachi M, et al. Guillain-Barre syndrome is infrequent among recipients of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Clin Immunol.* 2021; **230**: 108818.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 117Lunn MP, Cornblath DR, Jacobs BC, Querol L, van Doorn PA, Hughes RA, et al. COVID-19 vaccine and Guillain-Barré syndrome: let's not leap to associations. *Brain.* 2021; **144**: 357–60.

[PubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 118Abramson M, Mon-Wei YUS, Campbell KN, Chung M, Salem F. IgA nephropathy after SARS-CoV-2 vaccination. *Kidney Med.* 2021; **3**: 860–3.

[PubMedGoogle Scholar](#)

- 119Tan HZ, Tan RY, Choo JC, Lim CC, Tan CS, Loh AHL, et al. Is COVID-19 vaccination unmasking glomerulonephritis? *Kidney Int.* 2021; **100**: 469–71.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 120Hanna C, Herrera Hernandez LP, Bu L, Kizilbash S, Najera L, Rheault MN, et al. IgA nephropathy presenting as macroscopic hematuria in 2 pediatric patients after receiving the Pfizer COVID-19 vaccine. *Kidney Int.* 2021; **100**: 705–6.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 121Rahim SEG, Lin JT, Wang JC. A case of gross hematuria and IgA nephropathy flare-up following SARS-CoV-2 vaccination. *Kidney Int.* 2021; **100**: 238.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 122Babamahmoodi F, Saeedi M, Alizadeh-Navaei R, Hedayatizadeh-Omran A, Mousavi SA, Ovaise G, et al. Side effects and Immunogenicity following administration of the Sputnik V COVID-19 vaccine in health care workers in Iran. *Sci Rep.* 2021; **11**: 21464.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 123Cherian S, Paul A, Ahmed S, Alias B, Manoj M, Santhosh AK, et al. Safety of the ChAdOx1 nCoV-19 and the BBV152 vaccines in 724 patients with rheumatic diseases: a post-vaccination cross-sectional survey. *Rheumatol Int.* 2021; **41**: 1441–5.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 124Baimukhamedov C. Arthritis of the left elbow joint after vaccination against SARS-CoV-2 infection. *Int J Rheum Dis.* 2021; **24**: 1218–20.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 125An QJ, Qin DA, Pei JX. Reactive arthritis after COVID-19 vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2021; **17**: 2954–6.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 126Baimukhamedov C, Makhmudov S, Botabekova A. Seropositive rheumatoid arthritis after vaccination against SARS-CoV-2 infection. *Int J Rheum Dis.* 2021; **24**: 1440–1.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 127Ishay Y, Kenig A, Tsemach-Toren T, Amer R, Rubin L, Hershkovitz Y, et al. Autoimmune phenomena following SARS-CoV-2 vaccination. *Int Immunopharmacol.* 2021; **99**: 107970.

[CASPubMedWeb of Science®Google Scholar](#)

- 128 Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting FDA Briefing Document Moderna COVID-19 Vaccine. 2020.

[Google Scholar](#)

- 129Patil S, Patil A. Systemic lupus erythematosus after COVID-19 vaccination: a case report. *J Cosmet Dermatol*. 2021; **20**: 3103–4.

[PubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 130Zavala-Miranda MF, Gonzalez-Ibarra SG, Perez-Arias AA, Uribe-Uribe NO, Mejia-Vilet JM. New onset systemic lupus erythematosus opening as class V lupus nephritis after COVID-19 vaccination. *Kidney Int*. 2021; **100**: 1340–41.

[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 131Kreuter A, Burmann SN, Burkert B, Oellig F, Michalowitz AL. Transition of cutaneous into systemic lupus erythematosus following adenoviral vector-based SARS-CoV-2 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021; **35**: e733–e5.

[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 132Vera-Lastra O, Navarro AO, Domiguez MPC, Medina G, Valadez TIS, Jara LJ. Two cases of graves' disease following SARS-CoV-2 vaccination: an autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Thyroid*. 2021; **31**: 1436–9.

[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

- 133Pierman 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 Int Med*. 2021; **8**: 002807.

[PubMedGoogle Scholar](#)

- 134Patrizio A, Ferrari SM, Antonelli A, Fallahi P. A case of Graves' disease and type 1 diabetes mellitus following SARS-CoV-2 vaccination. *J Autoimmun*. 2021; **125**: 102738.

[CASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)