

COVID-19 ワクチン接種後に注意すべきことは？

ワクチン関連疾患と副反応の予防策について

栗屋徹, 諸井雅男, 榎本善成, 国正妙子, 中村正人

東邦大学医療センター大橋病院循環器内科

要旨

COVID-19 ワクチンは世界的なパンデミックに対して使用され、有効である一方で、注射部位の痛み、筋肉痛、発熱、動悸、胸部不快感など副反応が報告されている。ワクチン接種後副反応のメカニズムとして、インターロイキン(IL)-6やIL-1 β などの炎症性サイトカインの関与が考えられている。ワクチン接種後に胸部不快感を認める症例は多く、これは心筋炎や急性冠症候群など重篤な副反応と関連する可能性がある。5~11歳におけるワクチン接種や3,4回目のブースター接種にあたり、ワクチン後生じた胸部不快感の鑑別診断や、COVID-19 ワクチン関連疾患について熟知しておくことが重要である。高強度の運動、飲酒、喫煙、入浴はIL-6などの炎症性サイトカインを促進し、接種後の副反応を増悪させる可能性がある。日本のデータではmRNA ワクチン接種後数日間は入浴中の死亡が最も多いことが分かっている。さらに、飲酒と喫煙はワクチン接種後の抗体価を低下することが報告されている。本総説では、ワクチンによる副反応並びに関連疾患を予防するためのいくつかの提言を行うことを目的とした。

1. はじめに

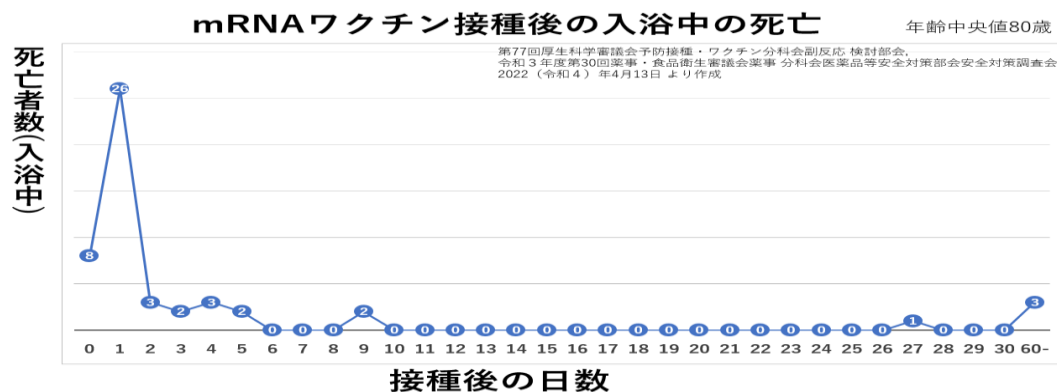
日本では、COVID-19 ワクチンとしてファイザー/ビオンテック (BNT162b2) メッセンジャーRNA (mRNA) ワクチン、モデルナ (mRNA-1273) mRNA ワクチン、オックスフォード/アストラゼネカ (ChAdOx1 nCoV-19) アデノウイルスベクターワクチン、ノババックス (NVXCoV2373) 組み換えスパイクタンパクナノ粒子ワクチンという4種類が認可されている [1, 2]。ワクチン接種後の副反応は1~2日続くことが多く [3]、特に若年者、女性、2回目の接種後、およびCOVID-19の感染歴のある人で多いと報告されている [3, 4]。mRNA ワクチン2回目接種後に、筋肉痛(69.1%)、頭痛(48.7%)、発熱(32.1%)、胸部不快感(3.0%)など

の全身反応が最も多く報告されている [3, 4]. mRNA ワクチンの死亡を含む重篤な副反応の報告率は 100 万回投与あたり死亡 15 例, 凝固障害 14.5 例, 痙攣 9.1 例, 脳卒中 6.5 例, ベル麻痺 6.4 例, アナフィラキシー 5.5 例, 心筋炎 4.4 例, 急性冠症候群 3.7 例, 虫垂炎 1.3 例, ギランバレー症候群 1.0 例であった [5]. Yeo らは, 1 回目の接種 (39.4%) よりも 2 回目の接種後 (60.6%) で死亡例が多いと報告している [6].

ワクチン接種後の副反応に関与する要因として, ①炎症性サイトカインの放出 [7-10], ②自己免疫 [11-19], ③好酸球 [20-25], ④アンジオテンシン変換酵素 2(ACE2)のダウンレギュレーション [26, 27]が示唆されている. mRNA ワクチン内の脂質ナノ粒子(LNP)により, インターロイキン(IL)-6 および IL-1 β を含む炎症性サイトカインが放出される [9]. COVID-19 mRNA ワクチンは SARS-CoV-2 スパイクタンパク質をコードし, スパイクタンパク質自体がマクロファージによる IL-1 β の分泌を誘発する [28]. また mRNA ワクチン接種はインターフェロン(IFN)- γ のような免疫賦活化サイトカインだけでなく, 炎症性サイトカインも放出され, 特に 2 回目に多いとされている [10].

高強度の運動は, 炎症性サイトカインの放出を促進する [29]. 飲酒, 喫煙, 入浴もまた炎症性サイトカインの放出を増加させる [30-32]. シンガポールでは, ワクチン接種後に激しい運動をしないように勧告されており [33], 日本では, mRNA ワクチン接種後 1 週間以内に入浴中の死亡例が多いと報告されている [34, 35] (図 1).

図 1. COVID-19 mRNA ワクチン接種後入浴中の死亡例



本総説では、COVID-19 ワクチンに関連する疾患をまとめ(表 1)、またワクチン接種後の注意事項として、強度の高い運動、飲酒、喫煙、入浴の制限などを推奨した。

表 1. ワクチン関連疾患

<p>1. 心血管疾患</p> <p>狭心症 急性心筋梗塞 (AMI) 心筋炎/心膜炎 心不全 (HF) たこつぼ心筋症 (TCM) 大動脈解離 (AD) 肺血栓塞栓症 (PE) 不整脈</p> <p>2. 呼吸器疾患</p> <p>間質性肺疾患 (ILD) 好酸球性肺炎 (EP) サルコイドーシス 喘息発作 びまん性肺胞出血 (DAH)</p> <p>3. 消化器疾患</p> <p>自己免疫性肝炎 (AIH) 十二指腸出血性潰瘍 膵炎 虫垂炎 腸管膜虚血 腸閉塞/腸穿孔</p> <p>4. 腎疾患</p> <p>IgA 腎症 IgG4 関連腎炎 強皮症腎クリーゼ 血管炎 腎移植後の急性拒絶反応 腎血栓性微小血管障害症 微小変化群 (MCD) 膜性腎症 (MN)</p> <p>5. 神経疾患</p> <p>横断性脊髄炎 顔面神経麻痺 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) 急性出血性脳脊髄炎 (AHEM) ギランバレー症候群 (GBS) くも膜下出血 (SAH) 血栓性静脈炎 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) 神経痛性筋萎縮症 (NA) 重症筋無力症 (MG)</p>	<p>6. 皮膚疾患</p> <p>亜急性皮膚エリテマトーデス (SCLE) 壊疽性膿皮症 (PG) 円形脱毛症 (AA) 乾癬 好酸球性血管浮腫 好酸球性脂肪織炎 (EP) 好酸球性蜂窩織炎 (EC) COVID アーム 蕁麻疹 水疱性類天疱瘡 Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 帯状疱疹 多形紅斑 (EM) 白血球破砕性血管炎</p> <p>7. 内分泌疾患</p> <p>1 型糖尿病 下垂体炎 甲状腺炎 (有痛性, 無痛性, 亜急性) 甲状腺機能低下症 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) バセドウ病</p> <p>8. 膠原病疾患</p> <p>ANCA 関連血管炎 関節リウマチ (RA) 巨細胞性動脈炎 (GCA) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) 抗リン脂質抗体症候群 (APS) 全身性エリテマトーデス (SLE) 全身性強皮症 (SSc) 皮膚筋炎 (DM) リウマチ性多発筋痛症 (PMR)</p> <p>9. 血液疾患</p> <p>血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) 後天性血友病 A (AHA) 再生不良性貧血 (AA) 自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) 免疫性血小板減少症 (ITP) ワクチン起因性血栓性血小板減少症 (VITT)</p> <p>10. その他</p> <p>アナフィラキシー 横紋筋融解症</p>
---	--

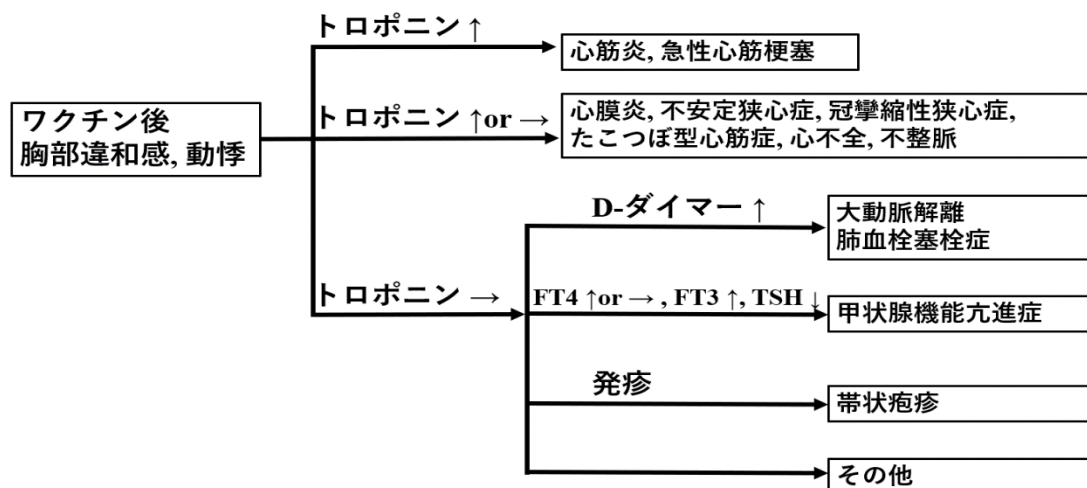
髄膜炎/脳炎 多発性硬化症 (MS) 脳梗塞 (CI) 脳出血 (CH) 脳静脈洞血栓症 (CVST) 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP)	月経不順/不正出血 痛風発作 Vogt-小柳-原田病 リンパ節腫脹 ワクチン接種に関連した肩関節障害 (SIRVA)
---	--

2. COVID-19 ワクチンに関連する疾患

2.1. 心血管疾患

COVID-19 ワクチン後の循環器疾患は多く報告され、心筋炎/心膜炎 [5, 20, 27, 36-41], 急性冠症候群 [5-7, 36], 大動脈解離 [5, 6, 34, 35], 冠攣縮性狭心症[36], たこつぼ型心筋症 [42], 心不全 [5, 7, 27], 不整脈 [5, 14, 27, 39, 43], 肺塞栓症 [5, 44]などがある (表 1). Stark らは、炎症性サイトカインと血栓症の相互作用があると報告している [45]. COVID-19 ワクチンは炎症性サイトカインの放出を促進し [7-10], 心筋炎(炎症)および急性冠症候群(血栓症)等の心血管イベントを引き起こす可能性がある. COVID-19 ワクチン接種後の死因は、心血管疾患が最も多い為 [5, 6], COVID-19 ワクチン接種後の胸部不快感/動悸の鑑別フローチャートを作成した (図 2).

図 2. COVID-19 ワクチン接種後の胸部不快感と動悸の鑑別フローチャート



心筋炎/心膜炎は 2 回目接種後の若い男性に多く見られると報告され、12~15 歳、16~17 歳の男性では、それぞれ 162.2/100 万人、93.0/100 万人の発生率が報

告されている [40]. 心筋炎/心膜炎は、通常ワクチン接種後 24~72 時間で発症する [38]. 一方、急性冠症候群は高齢発症で、通常ワクチン接種後 24 時間前後で発症する [36]. Oster らは、ワクチン接種後の心筋炎症例の 98%がトロポニン値の上昇を示したと報告している [38]. トロポニンは、ワクチン後心筋炎のスクリーニングに有用であるが、ワクチン接種後 12 時間以内または数日後では偽陰性が出る可能性があることも考慮する必要がある [46]. 心電図と経胸壁心エコーは、ワクチン後心筋炎の陽性率が 72%と 17%と低い [46]. したがって、心臓 MRI や経胸壁心エコーによるストレイン測定など、マルチモダリティイメージングによる診断が重要である [37, 41]. マルチモダリティイメージングができず確定診断が困難な症例では、経過観察をしっかりと行うことが重要である. NSAIDs, コルヒチン, ステロイドは、心筋炎/心膜炎の標準的治療である [27]. 重症例では、サイトカイン放出, 自己免疫, 好酸球性心筋炎の予防を考慮するとステロイド治療は有効な可能性がある [20]. IL-1 β (炎症性サイトカイン) に関連する NLRP3 インフラマソームに対する阻害作用をコルヒチンは有しており [47], コルヒチンもワクチンに伴う炎症自体に有効であると考えられる [48].

2.2. 呼吸器疾患

COVID-19 ワクチン接種後の喘息発作 [49], びまん性肺胞出血 [50], 好酸球性肺炎 [21], 間質性肺疾患 [51]及びサルコイドーシス [52]が報告されている (表 1). COVID-19 ワクチンと喘息発作, 間質性肺疾患との因果関係は不明であるが、ワクチン接種後の心停止が報告されている [34, 49]. 呼吸器疾患に伴う死亡は、心血管系, 脳血管系疾患に次いで 3 番目に多い [5]. 呼吸器疾患と心不全は、咳や呼吸困難をいずれも認めるため、両者の鑑別は重要である.

2.3. 消化器疾患

虫垂炎 [5, 53], 自己免疫性肝炎 [11, 13], 出血性十二指腸潰瘍 [6], 腸閉塞/穿孔 [5], 腸間膜虚血 [5]及び膵炎 [54]がワクチン接種後報告されている (表 1). 自己免疫性肝炎の報告例の中には、原発性胆汁性胆管炎などの自己免疫疾患に続発したものもある [55, 56].

2.4. 腎臓疾患

Wuらは、ワクチン接種後の腎疾患では minimal change disease, IgA 腎症, 血管炎が多いことを報告した。その他, 膜性腎症の再燃, 腎移植後の急性拒絶反応, IgG4 関連腎炎の再燃, 新規発症の腎血栓性微小血管障害症, 強皮症腎クリーゼなどがある [11, 12] (表 1)。

2.5. 神経系疾患

Garg et al. [57] は, 急性散在性脳脊髄炎 [58], 急性出血性脳脊髄炎 [59], 自己免疫性脳炎 [60], ベル麻痺 [5, 57], 脳出血 [61], 脳梗塞 [6], 脳静脈洞血栓症 [62], 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (急性期) [63], ギランバレー症候群 [5, 11, 64], 多発性硬化症 [65], 重症筋無力症 [66], 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) [16], 神経痛性筋萎縮症 [67], くも膜下出血 [6, 68], 血栓性静脈炎 [69], 横断性脊髄炎 [70] (表 1)など COVID-19 ワクチン関連疾患を多数報告している。心血管系疾患に次いで多い死因は脳血管系疾患である [5]。IL-6 は, 血液脳関門の機能不全や白血球の遊走亢進を引き起こし [71], 中枢神経系の炎症につながる。さらに, IL-6 は抗アクアポリン 4 抗体の産生にも関与しており, NMOSD では IL-6 が高値であることが報告されている [72]。ワクチン接種後の脳静脈洞血栓症 [68], 血管炎 [61], シェーグレン病を合併したもやもや病 [73]による脳内出血が報告されている。そのため COVID-19 ワクチン接種後の脳出血例では, 血栓症, 血管炎, 自己免疫疾患も考慮する必要がある。

2.6. 皮膚疾患

円形脱毛症 (AA) [74], 水疱性類天疱瘡 [75], COVID アーム (注射部位反応) [76, 77], 好酸球性蜂巣炎 (Wells 症候群) [22], 好酸球性脂肪織炎 [24], 多形紅斑 [78], 帯状疱疹 (皮膚, 口腔内及び顔面神経麻痺含む) [53, 57, 79, 80], 白血球破砕性血管炎 [81], 好酸球性血管浮腫 [23], 乾癬 [82], Stevens-Johnson 症候群 [83], 亜急性皮膚エリテマトーデス [11, 84, 85]および蕁麻疹 [77]などが, COVID-19 ワクチン接種後に報告されている (表 1)。円形脱毛症は自己免疫疾患であり, IFN- γ , IL-6, IL-1 β などの炎症性サイトカインの増加が報告されている [86]。好酸球性蜂巣炎

や好酸球性脂肪織炎は, IL-4 や IL-5 の増加を伴う IV 型過敏性症反応と考えられている [24, 87]. 円形脱毛症, 好酸球性蜂巣炎, 好酸球性脂肪織炎はワクチン接種後だけでなく, SARS-CoV-2 感染後にも報告されている [74, 87]. mRNA ワクチン接種後に帯状疱疹の再活性化が報告されている. これはワクチンによる T 細胞の免疫調節機能異常と考えられている [57].

2.7. 内分泌疾患

COVID-19 ワクチン接種後にバセドウ病 [88, 89], 下垂体炎 [90], 甲状腺機能低下症 [88], 甲状腺炎 (有痛性, 無痛性, 亜急性) [88, 91], 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 [92]及び 1 型糖尿病 [15]が報告されている (表 1). Jafarzadeh らは COVID-19 接種後の甲状腺機能障害を報告し [88], 山本らは甲状腺クリーゼを報告しており [14], ワクチン接種後の甲状腺ホルモンの評価は重要である. バセドウ病や甲状腺機能低下症などの自己免疫疾患には, 交差反応性が関与していると考えられている.これは甲状腺組織抗原と SARS-CoV-2 スパイク蛋白(mRNA ワクチンで産生)は相同性があり,甲状腺抗原に対する自己抗体が産生される [93].

2.8. 膠原病

ANCA 関連血管炎 [94], 抗リン脂質抗体症候群 (APS) [95], 皮膚筋炎 (DM) [96], 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) 再発 [25], 巨細胞性動脈炎 [97], リウマチ性多発筋痛症 [98], 関節リウマチ (RA) [11], 全身性エリテマトーデス (SLE) [99]および全身性強皮症 (SSc) [100]が, COVID-19 ワクチン接種後に報告されている (表 1). ANCA 関連血管炎, DM, RA, SLE, SSc などの自己免疫疾患が報告されている [11, 94, 99, 100]. Jinno らは, 抗リン脂質抗体陽性者において, ワクチン接種後に全身性血栓症が発生した症例を報告している. これはワクチンが APS 発症の引き金 (second hit) になった可能性も示唆されている [95].

2.9. 血液疾患

COVID-19 ワクチン接種後に再生不良性貧血 [101], 後天性血友病 A [102], 自己免疫性溶血性貧血 [103], 血球貪食性リンパ組織球症 [28], 免疫性血小板減少症

[104], ワクチン誘発免疫性血小板減少症[105]が報告され病態としては自己免疫との関与が疑われている (表 1). 貧血の進行や症状出現が遅い場合には診断が困難なこともあるので注意が必要である [103].

2.10. その他

COVID-19 接種後, 月経周期異常 (月経遅延又は出血, 疼痛増加など) [106], アナフィラキシー [44], 痛風発作 [48], リンパ節腫脹 [107, 108], 横紋筋融解症 [109], ワクチン接種に関連した肩の損傷 (SIRVA) [109], Vogt-小柳-原田病 [19]も報告されている (表 1). SIRVA は肩の急性炎症で, 疼痛と可動域制限を引き起こす [109, 110]. ワクチン接種部位である三角筋や腋窩リンパ節の炎症を示唆した PET-CT 画像による FDG 集積も報告されている [107, 108].

3. ワクチン接種後副反応のメカニズムについて

3.1. 炎症性サイトカイン

ワクチン接種後副反応の要因の 1 つは, 炎症性サイトカインの増加である [7-10]. IL-6, IL-1 β などの炎症性サイトカインは, mRNA ワクチンの LNP の成分によって放出される [9]. LNP は, siRNA 治療薬 (パチシラン) の成分でもあり [111], パチシランは点滴投与後に IL-6 と IP10 を増加させることが報告されている [112]. そのためパチシランは前投薬であるデキサメサゾン, H1/H2 ブロッカー, アセトアミノフェンによってサイトカイン放出と投与部位反応を防いでいる [112]. COVID-19 mRNA ワクチンによって産生されたスパイクタンパク質や SARS-CoV-2 自体のスパイクタンパク質は, マクロファージによる IL-1 β の分泌を誘導する [28]. NLRP3 インフラマソームは IL-1 β の分泌に関連している. コルヒチンには NLRP3 インフラマソームの形成を抑制し IL-1 β を低下させる効果があり [47], ワクチン関連の炎症予防に有用であると考えられる [48]. 2 回目接種や SARS-COV-2 既感染者におけるワクチン接種は, 1 回目接種や未感染者と比較して, 免疫賦活化サイトカインを増加させると同時に炎症性サイトカインも強く放出させる [10]. ワクチン接種後の死亡者数は 2 回目接種 (60.6%) が 1 回目接種 (39.4%) より多く [6], この要因の 1 つは, 2 回目接種時に過剰な炎症性

サイトカインが産生されることが示唆されている。

3.2. 自己免疫

ワクチン接種後副反応のもう一つの要因は、自己免疫の関与である [11-19]。自己免疫は、IL-6 の過剰産生と交差反応に起因する可能性がある。IL-6 は、制御性 T 細胞(Treg)の分化を阻害し、炎症性ヘルパーT 細胞(Th17)の分化を促進しすることで自己免疫疾患および炎症性疾患を誘発する [113]。自己免疫性肝炎 [11, 13], 自己免疫性脳炎 [60], 関節リウマチ [11], 全身性エリテマトーデス [99]などを含む自己免疫及び炎症性疾患は、ワクチン後の反応に関与しているとされる。また自己免疫はヒト組織抗原と SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の交差反応に起因することも報告されている [93]。そして COVID-19 mRNA ワクチンによって産生された SARS-CoV-2 スパイクタンパク質と甲状腺組織抗原の組織相同性によって自己抗体が産生される可能性もある。またワクチンによる自己免疫とヒト白血球抗原遺伝子との関連も示唆されている [88]。

3.3. 好酸球増多

好酸球増多は、ワクチン接種後の副反応の原因の 1 つで、好酸球性心筋炎、好酸球性肺炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性蜂巣炎、好酸球性脂肪織炎、好酸球性血管浮腫などが報告されている [20-25]。SARS-CoV-1 ワクチンでも、マウスの肺にて好酸球増加が誘発されることが示されている [114]。Andrew らは SARS-CoV-1/2 スパイクタンパク質が Th2 免疫反応に関連した好酸球増加を引き起こす可能性を報告している [115]。

3.4. ACE2 ダウンレギュレーション

ワクチン接種後の副反応には、ACE2 ダウンレギュレーション関与の可能性もある [26, 27]。ACE2 はアンジオテンシン II (Ang II)を Ang1-7 に変換し、血管拡張と心臓保護につながる [26]。COVID-19 mRNA ワクチンによって産生された SARS-COV-2 spike protein は ACE2 に結合し、ACE2 のダウンレギュレーションを誘導する。ACE2 ダウンレギュレーションは Ang II の増加を引き起こし、Ang1-7 を減少させ、血管収縮と心血管イベントを引き起こす。Ang II の増加

と Ang1-7 の減少は, NF- κ B 経路を誘発し, IL-6 と IL-1 β などを含む炎症性サイトカインの放出を促進する [116]. 心筋炎は女性よりも若い男性に多く, これはエストロゲンによる ACE2 レベルの上昇と関係していると考えられる [117].

4. 運動, 飲酒, 喫煙, 入浴などの予防策について

4.1. 激しい運動は避ける

高強度の運動は, 中強度と比べて NLRP3 遺伝子や炎症性サイトカイン (IL-1 β , IL-18) の発現を増加させる [29]. スポーツ選手には, ワクチン接種時に高強度ではなく, 中強度から低強度のトレーニングが推奨されている [118]. シンガポールでは, ワクチン接種後の心筋炎に対する予防措置として, 小児や青年を含む若年者は, COVID-19 ワクチン接種後 2 週間はランニング, 重量挙げ, 競技スポーツ, 球技などの激しい身体活動を控えることが推奨されている [33]. 一般的に男子高校生は成人男性に比べて運動量が多い傾向があり [119], 心筋炎が 10 代男性に多く発症することからも運動制限が勧められる. mRNA ワクチン接種後 2 日目にリンパ球が減少し [120], 高強度の運動後 3~72 時間は open window 理論により日和見感染症のリスクが高くなる [118]. そのため感染予防の観点からも接種直後の過度な運動は制限する必要がある.

4.2. 飲酒と喫煙を控える

飲酒と喫煙は, 炎症性サイトカインの増加 [30, 31], 冠動脈攣縮 [121], および不整脈 [122] を引き起こす. 飲酒と喫煙は, ワクチン接種後の抗体価の低下因子としても同定されている [123, 124]. 飲酒は心房細動を増加させる [122] 一方で, 飲酒制限によって心房細動の発生率が低下する [122]. したがって, 抗体価を上昇させ, 冠攣縮や不整脈などの副反応を予防するためにも飲酒や喫煙を避けることが重要である.

4.3. 入浴を避け, シャワーだけにする

入浴は睡眠の質, 血管機能, インスリン感受性を向上させる一方で, 突然死は入浴と関連することが多い [125]. 炎症性サイトカイン, 特に IL-6 は入浴直後に増加する [32]. 入浴と COVID-19 ワクチン接種の正確な関係は不明であるが,

日本ではワクチン接種後の入浴中の突然死が多い(50 例中女性 29 例(58%), 男性 21 例(42%), 年齢中央値 80(IQR 73-86) 歳) [34, 35](図 1). 一方で 2019~2020 年のインフルエンザワクチン接種後の入浴に関連した死亡例は報告されていない [126]. 入浴は日本独特の習慣で海外ではあまり普及しておらず日本国内での対処方法を検討する必要がある. 入浴中の死亡例の多くは, ワクチン接種後 1 週間以内(44 / 50 例)に報告されている [34, 35] (図 1). これらの報告例から, ワクチン接種後数日間は入浴を控え, シャワーを浴びるように指導することが望ましいと考えられる.

5. 考察

COVID-19 ワクチン接種後の死亡は通常数日以内に発生する. 米国のデータによると, ワクチン接種後の最も多い死因は心血管イベントであり, 次いで脳血管イベントであった [5]. 同様に, 日本のデータでは, mRNA ワクチン接種後の数日以内に入浴中の死亡が多いことが示されている [34, 35] (図 1). COVID-19 ワクチンは炎症性サイトカインを促進する [7-10]. 炎症性サイトカインによって血栓症が生じることが報告されている [45]. 高強度の運動, 飲酒, 喫煙, 入浴も炎症性サイトカインを増加させ [29-32], ワクチン接種後の心血管イベントを促進する可能性がある. 死亡を含む重篤な副反応予防のためには, COVID-19 接種直後および接種後数日間は, 高強度の運動, 飲酒, 喫煙, 入浴を控えることが推奨される. シンガポールでは, 若年者は mRNA ワクチン接種後 2 週間は激しい運動を控えるよう勧告されているが [33], ワクチン接種後の死亡の多くは高齢者[年齢中央値 76 (IQR 66-86) 歳] で発生している [5]. そのため, COVID-19 ワクチン接種後のすべての年代に高強度の運動制限を推奨する. 飲酒と喫煙はワクチン接種後の抗体価の上昇を妨げる. 同様に, 副腎皮質ホルモンや免疫抑制剤もワクチン効果を低下させる因子である [123, 124]. ワクチン効果を高めるためにも接種直後の飲酒, 喫煙を控えることを推奨する.

副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤の服用者では, COVID-19 感染による増悪のリスクが高い [127]. 特に重症筋無力症を含む呼吸器疾患を併存している症例

では、COVID-19 肺炎を回避するためにワクチン接種を活用することが考えられる [66]. 一方報告は少ないが、ワクチンによって重症筋無力症、ギランバレー症候群、バセドウ病、関節リウマチなどの自己免疫疾患が再燃することも知られている [64, 66, 89, 128]. したがって、自己免疫疾患はワクチン接種前後に慎重な観察が必要である.

COVID-19 既感染者は、非感染者と比較して、ワクチン接種によって IL-6 を含む炎症性サイトカインと免疫賦活性サイトカインの両方がより増加する可能性がある [10]. したがって、COVID-19 感染直後に COVID-19 ワクチンを接種すると、より顕著な炎症 [10]や IL-6 の過剰産生による自己免疫疾患 [113]を引き起こす可能性がある. 日本においては、健常者であれば COVID-19 感染後 3 カ月程度で接種することが推奨されている [129].

結語

COVID-19 ワクチン接種後、炎症性サイトカイン、自己免疫疾患、好酸球増多、ACE2 のダウンレギュレーションによる症状や疾患が報告されている. これらの起こりうる疾患や副反応を認識すること、また接種直後は激しい運動、飲酒、喫煙、入浴は控えるなどの注意が必要である.

References

1. Noor, R., S. Shareen, and M. Billah, *COVID-19 vaccines: their effectiveness against the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and its emerging variants*. Bull Natl Res Cent, **2022**. 46(1): p. 96.
2. Dunkle, L.M., K.L. Kotloff, C.L. Gay, G. Anez, J.M. Adelglass, A.Q. Barrat Hernandez, W.L. Harper, D.M. Duncanson, M.A. McArthur, D.F. Florescu, et al., *Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico*. N Engl J Med, **2022**. 386(6): p. 531-543.
3. Menni, C., K. Klaser, A. May, L. Polidori, J. Capdevila, P. Louca, C.H. Sudre, L.H. Nguyen, D.A. Drew, J. Merino, et al., *Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study*. The Lancet Infectious Diseases, **2021**. 21(7): p. 939-949.

4. Lee, Y.W., S.Y. Lim, J.H. Lee, J.S. Lim, M. Kim, S. Kwon, J. Joo, S.H. Kwak, E.O. Kim, J. Jung, et al., *Adverse Reactions of the Second Dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Healthcare Workers in Korea*. J Korean Med Sci, **2021**. 36(21): p. e153.
5. Rosenblum, H.G., J. Gee, R. Liu, P.L. Marquez, B. Zhang, P. Strid, W.E. Abara, M.M. McNeil, T.R. Myers, A.M. Hause, et al., *Safety of mRNA vaccines administered during the initial 6 months of the US COVID-19 vaccination programme: an observational study of reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System and v-safe*. The Lancet Infectious Diseases, **2022**.
6. Yeo, A., B. Kuek, M. Lau, S.R. Tan, and S. Chan, *Post COVID-19 vaccine deaths - Singapore's early experience*. Forensic Sci Int, **2022**. 332: p. 111199.
7. Liu, T., Y. Liang, and L. Huang, *Development and Delivery Systems of mRNA Vaccines*. Front Bioeng Biotechnol, **2021**. 9: p. 718753.
8. Rauch, S., E. Jasny, K.E. Schmidt, and B. Petsch, *New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations*. Front Immunol, **2018**. 9: p. 1963.
9. Ndeupen, S., Z. Qin, S. Jacobsen, A. Bouteau, H. Estanbouli, and B.Z. Igyarto, *The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory*. iScience, **2021**. 24(12): p. 103479.
10. Bergamaschi, C., E. Terpos, M. Rosati, M. Angel, J. Bear, D. Stellas, S. Karaliota, F. Apostolakou, T. Bagratuni, D. Patseas, et al., *Systemic IL-15, IFN-gamma, and IP-10/CXCL10 signature associated with effective immune response to SARS-CoV-2 in BNT162b2 mRNA vaccine recipients*. Cell Rep, **2021**. 36(6): p. 109504.
11. Chen, Y., Z. Xu, P. Wang, X.M. Li, Z.W. Shuai, D.Q. Ye, and H.F. Pan, *New - onset autoimmune phenomena post - COVID - 19 vaccination*. Immunology, **2022**. 165(4): p. 386-401.
12. Wu, H.H.L., P.A. Kalra, and R. Chinnadurai, *New-Onset and Relapsed Kidney Histopathology Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review*. Vaccines (Basel), **2021**. 9(11): p. 1252.
13. Vuille-Lessard, E., M. Montani, J. Bosch, and N. Semmo, *Autoimmune hepatitis triggered by SARS-CoV-2 vaccination*. J Autoimmun, **2021**. 123: p. 102710.
14. Yamamoto, K., T. Mashiba, K. Takano, T. Suzuki, M. Kami, M. Takita, E. Kusumi, Y. Mizuno, and T. Hamaki, *A Case of Exacerbation of Subclinical Hyperthyroidism after First Administration of BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine*. Vaccines (Basel), **2021**. 9(10): p. 1108.
15. Patrizio, A., S.M. Ferrari, A. Antonelli, and P. Fallahi, *A case of Graves' disease*

- and type 1 diabetes mellitus following SARS-CoV-2 vaccination.* J Autoimmun, **2021**. 125: p. 102738.
16. Chen, S., X.R. Fan, S. He, J.W. Zhang, and S.J. Li, *Watch out for neuromyelitis optica spectrum disorder after inactivated virus vaccination for COVID-19.* Neurol Sci, **2021**. 42(9): p. 3537-3539.
 17. McKean, N. and C. Chircop, *Guillain-Barre syndrome after COVID-19 vaccination.* BMJ Case Rep, **2021**. 14(7): p. e244125.
 18. Scollan, M.E., A. Breneman, N. Kinariwalla, Y. Soliman, S. Youssef, L.A. Bordone, and S.M. Gallitano, *Alopecia areata after SARS-CoV-2 vaccination.* JAAD Case Rep, **2022**. 20: p. 1-5.
 19. Saraceno, J.J.F., G.M. Souza, L.P. Dos Santos Finamor, H.M. Nascimento, and R. Belfort, Jr., *Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome following COVID-19 and ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine.* Int J Retina Vitreous, **2021**. 7(1): p. 49.
 20. Takeda, M., N. Ishio, T. Shoji, N. Mori, M. Matsumoto, and N. Shikama, *Eosinophilic Myocarditis Following Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination.* Circ J, **2021**.
 21. May, J., A. Draper, and R. Aul, *Eosinophilic pneumonia and COVID-19 vaccination.* QJM, **2022**. 115(4): p. 251-252.
 22. Vaccaro, M., L. Bertino, R. Squeri, C. Genovese, S. Isola, G. Spatari, E. Spina, and P. Cutroneo, *Early atypical injection-site reactions to COVID-19 vaccine: a case series.* J Eur Acad Dermatol Venereol, **2022**. 36(1): p. e24-e26.
 23. Ishizuka, K., K. Katayama, Y. Kaji, J. Tawara, and Y. Ohira, *Non-episodic angioedema with eosinophilia after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination.* QJM, **2021**. 114(10): p. 745-746.
 24. Kaikati, J., A. Ghanem, R. El Bahtimi, J. Helou, and R. Tomb, *Eosinophilic panniculitis: a new side effect of Sinopharm COVID-19 vaccine.* J Eur Acad Dermatol Venereol, **2022**.
 25. Costanzo, G., A.G. Ledda, A. Ghisu, M. Vacca, D. Firinu, and S. Del Giacco, *Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Relapse after COVID-19 Vaccination: A Case Report.* Vaccines (Basel), **2021**. 10(1): p. 13.
 26. Kuba, K., Y. Imai, and J.M. Penninger, *Multiple functions of angiotensin-converting enzyme 2 and its relevance in cardiovascular diseases.* Circ J, **2013**. 77(2): p. 301-8.
 27. Jain, S.S., J.M. Steele, B. Fonseca, S. Huang, S. Shah, S.A. Maskatia, S. Buddhe, N. Misra, P. Ramachandran, L. Gaur, et al., *COVID-19 Vaccination-Associated Myocarditis in Adolescents.* Pediatrics, **2021**. 148(5): p. e2021053427.

28. Hieber, M.L., R. Sprute, D.A. Eichenauer, M. Hallek, and R.D. Jachimowicz, *Hemophagocytic lymphohistiocytosis after SARS-CoV-2 vaccination*. *Infection*, **2022**.
29. Khakroo Abkenar, I., F. Rahmani-Nia, and G. Lombardi, *The Effects of Acute and Chronic Aerobic Activity on the Signaling Pathway of the Inflammasome NLRP3 Complex in Young Men*. *Medicina (Kaunas)*, **2019**. 55(4): p. 105.
30. Lee, M.R., K.M. Abshire, M. Farokhnia, F. Akhlaghi, and L. Leggio, *Effect of oral alcohol administration on plasma cytokine concentrations in heavy drinking individuals*. *Drug and Alcohol Dependence*, **2021**. 225: p. 108771.
31. Jain, D., P. Chaudhary, N. Varshney, K.S. Bin Razzak, D. Verma, T.R. Khan Zahra, P. Janmeda, J. Sharifi-Rad, S.D. Dastan, S. Mahmud, et al., *Tobacco Smoking and Liver Cancer Risk: Potential Avenues for Carcinogenesis*. *J Oncol*, **2021**. 2021: p. 5905357.
32. Hoekstra, S.P., N.C. Bishop, S.H. Faulkner, S.J. Bailey, and C.A. Leicht, *Acute and chronic effects of hot water immersion on inflammation and metabolism in sedentary, overweight adults*. *J Appl Physiol* (1985), **2018**. 125(6): p. 2008-2018.
33. Singapore Ministry of Health. *Does the COVID-19 vaccine cause myocarditis or pericarditis?* <https://www.moh.gov.sg/covid-19/vaccination/faqs---children-related-vaccination-matters> (accessed March 13, 2022).
34. Japanese Government Statistics by Ministry of Health, Labour and welfare. <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000928692.pdf> (accessed April 26, 2022, in Japanese).
35. Japanese Government Statistics by Ministry of Health, Labour and welfare. *Japanese Government Statistics by Ministry of Health, Labour and welfare*. <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000928694.pdf> (accessed April 26, 2022, in Japanese). 2022. p. 1.
36. Aye, Y.N., A.S. Mai, A. Zhang, O.Z.H. Lim, N. Lin, C.H. Ng, M.Y. Chan, J. Yip, P.H. Loh, and N.W.S. Chew, *Acute Myocardial Infarction and Myocarditis following COVID-19 Vaccination*. *QJM*, **2021**.
37. Koizumi, T., T. Awaya, K. Yoshioka, S. Kitano, H. Hayama, K. Amemiya, Y. Enomoto, Y. Yazaki, M. Moroi, and M. Nakamura, *Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccines*. *QJM*, **2021**. 114(10): p. 741-743.
38. Oster, M.E., D.K. Shay, J.R. Su, J. Gee, C.B. Creech, K.R. Broder, K. Edwards, J.H. Soslow, J.M. Dendy, E. Schlaudecker, et al., *Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021*. *JAMA*, **2022**. 327(4): p. 331-340.

39. Uesako, H., H. Fujikawa, S. Hashimoto, and T. Wakabayashi, *Prominent J waves and ventricular fibrillation due to myocarditis and pericarditis after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination*. *Can J Cardiol*, **2022**.
40. Krug, A., J. Stevenson, and T.B. Hoeg, *BNT162b2 Vaccine-Associated Myo/Pericarditis in Adolescents: A Stratified Risk-Benefit Analysis*. *Eur J Clin Invest*, **2022**: p. e13759.
41. Bews, H., A. Bryson, T. Bortoluzzi, J.W. Tam, and D.S. Jassal, *COVID-19 vaccination induced myopericarditis: an imager's perspective*. *CJC Open*, **2022**.
42. Toida, R., S. Uezono, H. Komatsu, T. Toida, A. Imamura, S. Fujimoto, and K. Kaikita, *Takotsubo cardiomyopathy after vaccination for coronavirus disease 2019 in a patient on maintenance hemodialysis*. *CEN Case Rep*, **2021**.
43. Lin, Y.T., P.Y. Chen, and Y.J. Su, *Paroxysmal supra-ventricular ventricular tachycardia after AstraZeneca COVID-19 vaccine injection*. *New Microbes New Infect*, **2022**. 45: p. 100965.
44. Klein, N.P., N. Lewis, K. Goddard, B. Fireman, O. Zerbo, K.E. Hanson, J.G. Donahue, E.O. Kharbanda, A. Naleway, J.C. Nelson, et al., *Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination*. *JAMA*, **2021**. 326(14): p. 1390-1399.
45. Stark, K. and S. Massberg, *Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology*. *Nat Rev Cardiol*, **2021**. 18(9): p. 666-682.
46. Sulemankhil, I., M. Abdelrahman, and S.I. Negi, *Temporal association between the COVID-19 Ad26.COVS vaccine and acute myocarditis: A case report and literature review*. *Cardiovasc Revasc Med*, **2021**.
47. Olsen, M.B., I. Gregersen, O. Sandanger, K. Yang, M. Sokolova, B.E. Halvorsen, L. Gullestad, K. Broch, P. Aukrust, and M.C. Louwe, *Targeting the Inflammasome in Cardiovascular Disease*. *JACC Basic Transl Sci*, **2022**. 7(1): p. 84-98.
48. Lu, J., Y. He, R. Terkeltaub, M. Sun, Z. Ran, X. Xu, C. Wang, X. Li, S. Hu, X. Xue, et al., *Colchicine prophylaxis is associated with fewer gout flares after COVID-19 vaccination*. *Ann Rheum Dis*, **2022**.
49. Kawasaki, T., K. Sueyoshi, Y. Nakamura, K. Okamoto, and H. Tanaka, *Can the coronavirus disease-2019 vaccine induce an asthma attack?* *Acute Med Surg*, **2021**. 8(1): p. e714.
50. Sharma, A., B. Upadhyay, R. Banjade, B. Poudel, P. Luitel, and B. Kharel, *A Case of Diffuse Alveolar Hemorrhage With COVID-19 Vaccination*. *Cureus*, **2022**. 14(1): p. e21665.

51. Yoshifuji, A., K. Ishioka, Y. Masuzawa, S. Suda, S. Murata, Y. Uwamino, M. Fujino, H. Miyahara, N. Hasegawa, M. Ryuzaki, et al., *COVID-19 vaccine induced interstitial lung disease*. *J Infect Chemother*, **2022**. 28(1): p. 95-98.
52. Matsuo, T., H. Honda, T. Tanaka, K. Uruguchi, M. Kawahara, and H. Hagiya, *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: p. 23247096221086450.
53. Barda, N., N. Dagan, Y. Ben-Shlomo, E. Kepten, J. Waxman, R. Ohana, M.A. Hernan, M. Lipsitch, I. Kohane, D. Netzer, et al., *Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting*. *N Engl J Med*, **2021**. 385(12): p. 1078-1090.
54. Kantar, A., M. Seminara, M. Odoni, and I. Dalla Verde, *Acute Mild Pancreatitis Following COVID-19 mRNA Vaccine in an Adolescent*. *Children (Basel)*, **2021**. 9(1): p. 29.
55. Zhou, T., F. Fronhoffs, L. Dold, C.P. Strassburg, and T.J. Weismuller, *New-onset autoimmune hepatitis following mRNA COVID-19 vaccination in a 36-year-old woman with primary sclerosing cholangitis - should we be more vigilant?* *J Hepatol*, **2022**. 76(1): p. 218-220.
56. López Romero-Salazar, F., M. Veras Lista, E. Gómez-Domínguez, C. Ibarrola-Andrés, R. Muñoz Gómez, and I. Fernández Vázquez, *SARS-CoV-2 vaccine, a new autoimmune hepatitis trigger?* *Rev Esp Enferm Dig*, **2022**.
57. Garg, R.K. and V.K. Paliwal, *Spectrum of neurological complications following COVID-19 vaccination*. *Neurol Sci*, **2022**. 43(1): p. 3-40.
58. Vogrig, A., F. Janes, G.L. Gigli, F. Curcio, I.D. Negro, S. D'Agostini, M. Fabris, and M. Valente, *Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 vaccination*. *Clin Neurol Neurosurg*, **2021**. 208: p. 106839.
59. Ancau, M., F. Liesche-Starnecker, J. Niederschweiberer, S.M. Krieg, C. Zimmer, C. Lingg, D. Kumpfmuller, B. Ikenberg, M. Ploner, B. Hemmer, et al., *Case Series: Acute Hemorrhagic Encephalomyelitis After SARS-CoV-2 Vaccination*. *Front Neurol*, **2021**. 12: p. 820049.
60. Zlotnik, Y., A. Gadoth, I. Abu-Salameh, A. Horev, R. Novoa, and G. Ifergane, *Case Report: Anti-LGII Encephalitis Following COVID-19 Vaccination*. *Front Immunol*, **2021**. 12: p. 813487.
61. Takeyama, R., K. Fukuda, Y. Kouzaki, T. Koga, S. Hayashi, H. Ohtani, and T. Inoue, *Intracerebral hemorrhage due to vasculitis following COVID-19 vaccination: a case report*. *Acta Neurochir (Wien)*, **2022**. 164(2): p. 543-547.

62. de Gregorio, C., L. Colarusso, G. Calcaterra, P.P. Bassareo, A. Ieni, A.T. Mazzeo, G. Ferrazzo, A. Noto, I. Koniari, J.L. Mehta, et al., *Cerebral Venous Sinus Thrombosis following COVID-19 Vaccination: Analysis of 552 Worldwide Cases*. Vaccines (Basel), **2022**. 10(2): p. 232.
63. Suri, V., S. Pandey, J. Singh, and A. Jena, *Acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after COVID-19 infection and subsequent ChAdOx1 nCoV-19 vaccination*. BMJ Case Rep, **2021**. 14(10): p. e245816.
64. Shapiro Ben David, S., I. Potasman, and D. Rahamim-Cohen, *Rate of Recurrent Guillain-Barré Syndrome After mRNA COVID-19 Vaccine BNT162b2*. JAMA Neurol, **2021**. 78(11): p. 1409-1411.
65. Havla, J., Y. Schultz, H. Zimmermann, R. Hohlfeld, A. Danek, and T. Kumpfel, *First manifestation of multiple sclerosis after immunization with the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine*. J Neurol, **2022**. 269(1): p. 55-58.
66. Lupica, A., V. Di Stefano, S. Iacono, A. Pignolo, M. Quartana, A. Gagliardo, B. Fierro, and F. Brighina, *Impact of COVID-19 in AChR Myasthenia Gravis and the Safety of Vaccines: Data from an Italian Cohort*. Neurology International, **2022**. 14(2): p. 406-416.
67. Mahajan, S., F. Zhang, A. Mahajan, and S. Zimnowodzki, *Parsonage Turner syndrome after COVID-19 vaccination*. Muscle Nerve, **2021**. 64(1): p. E3-E4.
68. Syed, K., H. Chaudhary, and A. Donato, *Central Venous Sinus Thrombosis with Subarachnoid Hemorrhage Following an mRNA COVID-19 Vaccination: Are These Reports Merely Co-Incidental?* Am J Case Rep, **2021**. 22: p. e933397.
69. Ikechi, D., H. Hashimoto, H. Nakano, and K. Nakamura, *A Case of Suspected COVID-19 Vaccine-related Thrombophlebitis*. Internal Medicine, **2022**.
70. Pagenkopf, C. and M. Sudmeyer, *A case of longitudinally extensive transverse myelitis following vaccination against Covid-19*. J Neuroimmunol, **2021**. 358: p. 577606.
71. Takeshita, Y., B. Obermeier, A.C. Cotleur, S.F. Spampinato, F. Shimizu, E. Yamamoto, Y. Sano, T.J. Kryzer, V.A. Lennon, T. Kanda, et al., *Effects of neuromyelitis optica-IgG at the blood-brain barrier in vitro*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, **2017**. 4(1): p. e311.
72. Uzawa, A., M. Mori, K. Arai, Y. Sato, S. Hayakawa, S. Masuda, J. Taniguchi, and S. Kuwabara, *Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: significance of interleukin-6*. Mult Scler, **2010**. 16(12): p. 1443-52.
73. Lin, Y.H., H. Huang, and W.Z. Hwang, *Moyamoya disease with Sjogren disease and autoimmune thyroiditis presenting with left intracranial hemorrhage after*

- messenger RNA-1273 vaccination: A case report.* *Medicine (Baltimore)*, **2022**. 101(6): p. e28756.
74. Bardazzi, F., A. Guglielmo, D. Abbenante, L. Sacchelli, A. Sechi, and M.V.R. Starace, *New insights into alopecia areata during COVID-19 pandemic: When infection or vaccination could play a role.* *J Cosmet Dermatol*, **2022**.
 75. Dell'Antonia, M., S. Anedda, F. Usai, L. Atzori, and C. Ferreli, *Bullous pemphigoid triggered by COVID-19 vaccine: Rapid resolution with corticosteroid therapy.* *Dermatol Ther*, **2022**. 35(1): p. e15208.
 76. Johnston, M.S., A. Galan, K.L. Watsky, and A.J. Little, *Delayed Localized Hypersensitivity Reactions to the Moderna COVID-19 Vaccine: A Case Series.* *JAMA Dermatol*, **2021**. 157(6): p. 716-720.
 77. McMahan, D.E., E. Amerson, M. Rosenbach, J.B. Lipoff, D. Moustafa, A. Tyagi, S.R. Desai, L.E. French, H.W. Lim, B.H. Thiers, 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(1): p. 46-55.
 78. de Las Vecillas, L., J. Lopez, E. Morchon, F. Rodriguez, M. Drake, and M. Martino, *Viral-like Reaction or Hypersensitivity? Erythema Multiforme Minor Reaction and Moderate Eosinophilia After the Pfizer-BioNTech BNT162b2 (mRNA-Based) SARS-CoV-2 Vaccine.* *J Investig Allergol Clin Immunol*, **2021**. 32(1): p. 77-78.
 79. Lee, C., D. Cotter, J. Basa, and H.L. Greenberg, *20 Post-COVID-19 vaccine-related shingles cases seen at the Las Vegas Dermatology clinic and sent to us via social media.* *J Cosmet Dermatol*, **2021**. 20(7): p. 1960-1964.
 80. Fukuoka, H., N. Fukuoka, T. Kibe, R.S. Tubbs, and J. Iwanaga, *Oral Herpes Zoster Infection Following COVID-19 Vaccination: A Report of Five Cases.* *Cureus*, **2021**. 13(11): p. e19433.
 81. Cohen, S.R., L. Prussick, J.S. Kahn, D.X. Gao, A. Radfar, and D. Rosmarin, *Leukocytoclastic vasculitis flare following the COVID-19 vaccine.* *Int J Dermatol*, **2021**. 60(8): p. 1032-1033.
 82. Durmaz, I., D. Turkmen, N. Altunisik, and S.A. Toplu, *Exacerbations of generalized pustular psoriasis, palmoplantar psoriasis, and psoriasis vulgaris after mRNA COVID-19 vaccine: A report of three cases.* *Dermatol Ther*, **2022**. 35(4): p. e15331.
 83. Dash, S., C.S. Sirka, S. Mishra, and P. Viswan, *COVID-19 vaccine-induced Stevens-Johnson syndrome.* *Clin Exp Dermatol*, **2021**. 46(8): p. 1615-1617.
 84. Kreuter, A., M.J. Licciardi-Fernandez, S.N. Burmann, B. Burkert, F. Oellig, and

- A.L. Michalowitz, *Induction and exacerbation of subacute cutaneous lupus erythematosus following mRNA-based or adenoviral vector-based SARS-CoV-2 vaccination*. Clin Exp Dermatol, **2022**. 47(1): p. 161-163.
85. Zengarini, C., A. Pileri, F.P. Salamone, B.M. Piraccini, G. Vitale, and M. La Placa, *Subacute cutaneous lupus erythematosus induction after SARS-CoV-2 vaccine in a patient with primary biliary cholangitis*. J Eur Acad Dermatol Venereol, **2022**. 36(3): p. e179-e180.
86. Tomaszewska, K., M. Kozłowska, A. Kaszuba, A. Lesiak, J. Narbutt, and A. Zalewska-Janowska, *Increased Serum Levels of IFN-gamma, IL-1beta, and IL-6 in Patients with Alopecia Areata and Nonsegmental Vitiligo*. Oxid Med Cell Longev, **2020**. 2020: p. 5693572.
87. Moseley, I., E.J. Yang, R.J. Mathieu, C. Elco, and C.M. Massoud, *Wells syndrome as a presenting sign of COVID-19 in the setting of allergic rhinitis and iron deficiency anemia*. JAAD Case Rep, **2022**. 23: p. 27-30.
88. Jafarzadeh, A., M. Nemati, S. Jafarzadeh, P. Nozari, and S.M.J. Mortazavi, *Thyroid dysfunction following vaccination with COVID-19 vaccines: a basic review of the preliminary evidence*. J Endocrinol Invest, **2022**.
89. Sriphrapradang, C., *Aggravation of hyperthyroidism after heterologous prime-boost immunization with inactivated and adenovirus-vectored SARS-CoV-2 vaccine in a patient with Graves' disease*. Endocrine, **2021**. 74(2): p. 226-227.
90. Murvelashvili, N. and A. Tessnow, *A Case of Hypophysitis Following Immunization With the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine*. J Investig Med High Impact Case Rep, **2021**. 9: p. 23247096211043386.
91. Oyibo, S.O., *Subacute Thyroiditis After Receiving the Adenovirus-Vectored Vaccine for Coronavirus Disease (COVID-19)*. Cureus, **2021**. 13(6): p. e16045.
92. Lindner, G. and B. Ryser, *The syndrome of inappropriate antidiuresis after vaccination against COVID-19: case report*. BMC Infect Dis, **2021**. 21(1): p. 1000.
93. Vojdani, A., E. Vojdani, and D. Kharrazian, *Reaction of Human Monoclonal Antibodies to SARS-CoV-2 Proteins With Tissue Antigens: Implications for Autoimmune Diseases*. Front Immunol, **2020**. 11: p. 617089.
94. Obata, S., S. Hidaka, M. Yamano, M. Yanai, K. Ishioka, and S. Kobayashi, *MPO-ANCA-associated vasculitis after the Pfizer/BioNTech SARS-CoV-2 vaccination*. Clin Kidney J, **2022**. 15(2): p. 357-359.
95. Jinno, S., I. Naka, and T. Nakazawa, *Catastrophic antiphospholipid syndrome complicated with essential thrombocythaemia after COVID-19 vaccination: in*

- search of the underlying mechanism. Rheumatol Adv Pract*, **2021**. 5(3): p. rkab096.
96. Gouda, W., A. Albasri, F. Alsaqabi, H.Y. Al Sabah, M. Alkandari, and H. Abdelnaby, *Dermatomyositis Following BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination*. *J Korean Med Sci*, **2022**. 37(5): p. e32.
 97. Sauret, A., J. Stievenart, P. Smets, L. Olagne, B. Guelon, O. Aumaitre, M. Andre, and L. Trefond, *Case of Giant Cell Arteritis After SARS-CoV-2 Vaccination: A Particular Phenotype?* *J Rheumatol*, **2022**. 49(1): p. 120.
 98. Manzo, C., M. Natale, and A. Castagna, *Polymyalgia rheumatica as uncommon adverse event following immunization with COVID-19 vaccine: A case report and review of literature*. *Aging Med (Milton)*, **2021**. 4(3): p. 234-8.
 99. Patil, S. and A. Patil, *Systemic lupus erythematosus after COVID-19 vaccination: A case report*. *J Cosmet Dermatol*, **2021**. 20(10): p. 3103-3104.
 100. Cole, A., R. Thomas, N. Goldman, K. Howell, K. Chakravarty, C.P. Denton, and V.H. Ong, *Diffuse cutaneous systemic sclerosis following SARS-Co V-2 vaccination*. *J Autoimmun*, **2022**. 128: p. 102812.
 101. Tabata, S., H. Hosoi, S. Murata, S. Takeda, T. Mushino, and T. Sonoki, *Severe aplastic anemia after COVID-19 mRNA vaccination: Causality or coincidence?* *J Autoimmun*, **2022**. 126: p. 102782.
 102. Radwi, M. and S. Farsi, *A case report of acquired hemophilia following COVID-19 vaccine*. *J Thromb Haemost*, **2021**. 19(6): p. 1515-1518.
 103. Fatima, Z., B.R.A. Reece, J.S. Moore, and R.T. Means, Jr., *Autoimmune Hemolytic Anemia After mRNA COVID Vaccine*. *J Investig Med High Impact Case Rep*, **2022**. 10: p. 23247096211073258.
 104. Julian, J.A., D.R. Mathern, and D. Fernando, *Idiopathic Thrombocytopenic Purpura and the Moderna Covid-19 Vaccine*. *Ann Emerg Med*, **2021**. 77(6): p. 654-656.
 105. Greinacher, A., F. Langer, M. Makris, M. Pai, S. Pavord, H. Tran, and T.E. Warkentin, *Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): Update on diagnosis and management considering different resources*. *J Thromb Haemost*, **2022**. 20(1): p. 149-156.
 106. Alghamdi, A.N., M.I. Alotaibi, A.S. Alqahtani, D. Al Aboud, and A.S. Abdel-Moneim, *BNT162b2 and ChAdOx1 SARS-CoV-2 Post-vaccination Side-Effects Among Saudi Vaccinees*. *Front Med (Lausanne)*, **2021**. 8: p. 760047.
 107. Kubota, K., T. Saginoya, K. Ishiwata, T. Nakasato, and H. Munechika, *[(18)F]FDG uptake in axillary lymph nodes and deltoid muscle after COVID-19*

- mRNA vaccination: a cohort study to determine incidence and contributing factors using a multivariate analysis.* Ann Nucl Med, **2022**. 36(4): p. 340-350.
108. Minamimoto, R. and T. Kiyomatsu, *Effects of COVID-19 vaccination on FDG-PET/CT imaging: A literature review.* Glob Health Med, **2021**. 3(3): p. 129-133.
 109. Nassar, M., H. Chung, Y. Dhayaparan, A. Nyein, B.J. Acevedo, C. Chicos, D. Zheng, M. Barras, M. Mohamed, M. Alfshawy, et al., *COVID-19 vaccine induced rhabdomyolysis: Case report with literature review.* Diabetes Metab Syndr, **2021**. 15(4): p. 102170.
 110. Sahu, D. and G. Shetty, *Frozen shoulder after COVID-19 vaccination.* JSES Int, **2022**. 4(3): p. 234-238.
 111. Suzuki, Y. and H. Ishihara, *Difference in the lipid nanoparticle technology employed in three approved siRNA (Patisiran) and mRNA (COVID-19 vaccine) drugs.* Drug Metab Pharmacokinet, **2021**. 41: p. 100424.
 112. Suhr, O.B., T. Coelho, J. Buades, J. Pouget, I. Conceicao, J. Berk, H. Schmidt, M. Waddington-Cruz, J.M. Campistol, B.R. Bettencourt, et al., *Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study.* Orphanet J Rare Dis, **2015**. 10: p. 109.
 113. Kimura, A. and T. Kishimoto, *IL-6: regulator of Treg/Th17 balance.* Eur J Immunol, **2010**. 40(7): p. 1830-5.
 114. Tseng, C.T., E. Sbrana, N. Iwata-Yoshikawa, P.C. Newman, T. Garron, R.L. Atmar, C.J. Peters, and R.B. Couch, *Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus.* PLoS One, **2012**. 7(4): p. e35421.
 115. Lindsley, A.W., J.T. Schwartz, and M.E. Rothenberg, *Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination.* J Allergy Clin Immunol, **2020**. 146(1): p. 1-7.
 116. Ramos, S.G., B. Rattis, G. Ottaviani, M.R.N. Celes, and E.P. Dias, *ACE2 Down-Regulation May Act as a Transient Molecular Disease Causing RAAS Dysregulation and Tissue Damage in the Microcirculatory Environment Among COVID-19 Patients.* Am J Pathol, **2021**. 191(7): p. 1154-1164.
 117. Bukowska, A., L. Spiller, C. Wolke, U. Lendeckel, S. Weinert, J. Hoffmann, P. Bornfleth, I. Kutschka, A. Gardemann, B. Isermann, et al., *Protective regulation of the ACE2/ACE gene expression by estrogen in human atrial tissue from elderly men.* Exp Biol Med (Maywood), **2017**. 242(14): p. 1412-1423.
 118. Agha-Alinejad, H., A.H. Ahmadi Hekmatikar, R.T. Ruhee, M.M. Shamsi, M. Rahmati, K. Khoramipour, and K. Suzuki, *A Guide to Different Intensities of*

- Exercise, Vaccination, and Sports Nutrition in the Course of Preparing Elite Athletes for the Management of Upper Respiratory Infections during the COVID-19 Pandemic: A Narrative Review.* Int J Environ Res Public Health, **2022**. 19(3): p. 1888.
119. Piercy, K.L., R.P. Troiano, R.M. Ballard, S.A. Carlson, J.E. Fulton, D.A. Galuska, S.M. George, and R.D. Olson, *The Physical Activity Guidelines for Americans.* JAMA, **2018**. 320(19): p. 2020-2028.
 120. Sahin, U., A. Muik, E. Derhovanessian, I. Vogler, L.M. Kranz, M. Vormehr, A. Baum, K. Pascal, J. Quandt, D. Maurus, et al., *COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses.* Nature, **2020**. 586(7830): p. 594-599.
 121. Mizuno, Y., S. Hokimoto, E. Harada, K. Kinoshita, M. Yoshimura, and H. Yasue, *Variant Aldehyde Dehydrogenase 2 (ALDH2*2) in East Asians Interactively Exacerbates Tobacco Smoking Risk for Coronary Spasm- Possible Role of Reactive Aldehydes.* Circ J, **2016**. 81(1): p. 96-102.
 122. Voskoboinik, A., J.M. Kalman, A. De Silva, T. Nicholls, B. Costello, S. Nanayakkara, S. Prabhu, D. Stub, S. Azzopardi, D. Vizi, et al., *Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation.* N Engl J Med, **2020**. 382(1): p. 20-28.
 123. Watanabe, M., A. Balena, D. Tuccinardi, R. Tozzi, R. Risi, D. Masi, A. Caputi, R. Rossetti, M.E. Spoltore, V. Filippi, et al., *Central obesity, smoking habit, and hypertension are associated with lower antibody titres in response to COVID-19 mRNA vaccine.* Diabetes Metab Res Rev, **2022**. 38(1): p. e3465.
 124. Kageyama, T., K. Ikeda, S. Tanaka, T. Taniguchi, H. Igari, Y. Onouchi, A. Kaneda, K. Matsushita, H. Hanaoka, T.A. Nakada, et al., *Antibody responses to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and their predictors among healthcare workers in a tertiary referral hospital in Japan.* Clin Microbiol Infect, **2021**. 27(12): p. 1861 e1-1861 e5.
 125. Tochiwara, Y., *A review of Japanese-style bathing: its demerits and merits.* J Physiol Anthropol, **2022**. 41(1): p. 5.
 126. *Japanese Government Statistics by Ministry of Health, Labour and welfare.* <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000675088.pdf>. (accessed April 26, 2022, in Japanese).
 127. *US Centers for Disease Control and Prevention. Science Brief: Evidence Used to Update the List of Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19.* <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019->

- [ncov/science/science-briefs/underlying-evidence-table.html](#) (accessed May 20, 2022).
128. Machado, P.M., S. Lawson-Tovey, A. Strangfeld, E.F. Mateus, K.L. Hyrich, L. Gossec, L. Carmona, A. Rodrigues, B. Raffeiner, C. Duarte, et al., *Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry*. *Ann Rheum Dis*, **2022**. 81(5): p. 695-709.
129. **Japanese Government Statistics by Ministry of Health, Labour and welfare**. <https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/0028.html> (accessed May 20, 2022, in Japanese).