

## COVID-19 ワクチン接種後に新規発病する自己免疫現象

陈悦、徐志偉、彭王、李小美、帅宗文、葉東清、潘海峰

### 概要

重度の急性呼吸器症候群コロナウイルス2型(SARS-CoV-2)によって引き起こされるコロナウイルス感染症 2019(COVID-19)は、世界中の経済と健康に前例のない打撃をもたらした。ワクチン接種は、SARS-CoV-2 感染による重度の疾患や死亡を大幅に減少させる最も効果的な介入手段の一つである。ワクチン接種プログラムは世界中で展開されているが、これらのワクチンの多くは、副作用や有効性について十分な研究なしに認可されている。近年、COVID-19 ワクチン接種後に新規発病する自己免疫現象の報告が増加している(例えば、免疫性血小板減少症、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、特定のワクチン・アジュバントの役割が、自己免疫現象に大きく寄与しているように思える。しかし、COVID-19 ワクチンと自己免疫症状との関連性が偶然によるものなのか因果関係なのかは、まだ解明されていない。ここで私たちは、特定の COVID-19 ワクチンに応答する自己免疫症状の発現に関する新たな証拠をまとめる。ワクチン接種の帰結としての自己免疫疾患のリスクに関する情報は議論的だが、私たちは、COVID-19 ワクチンに関連する自己免疫症状の現在の理解を提案するに留める。実際、私たちは COVID-19 の罹患率や死亡率を抑えるにあたり、大規模な COVID-19 ワクチン接種の圧倒的な便益を否定するつもりはない。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評価と管理を導く助けとなり得るだろう。

### 導入

2019 年末、中国の武漢で、重症の急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 型(SARS-CoV-2)によって引き起こされるコロナウイルス感染症 2019(COVID-19)が初めて報告され、世界中に急速に広がった。2021 年 9 月 6 日時点で、ジョンズ・ホプキンス大学システム科学・工学センターは、COVID-19 オープン・データセットをベースにして、457 万人の死亡者と 2 億 2,100 万人の感染者数を確定した。COVID-19 は、無症状または発熱、乾咳、疲労、頭痛、味覚・嗅覚の喪失を引き起こすインフルエンザ様の症状から、後に機械的換気を必要とする呼吸不全を伴う急性呼吸窮迫症候群(ARDS)を引き起こす重度の肺炎まで、幅広い症状を特徴とする。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、主要なメカニズムに関与し、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-18、TNF- $\alpha$ 、マクロファージ炎症性タンパク質といった炎症促進サイトカインやケモカインの産生を誘導し、最終的には多臓器不全による呼吸不全や死亡に至る。更に、過去の研究では、フィルヒョウが述べた血管内皮機能障害、血小板活性化、異常な血流を通じて COVID-19 が血栓症のリスク因子であるように見えることが

示唆されており、妊娠中の COVID-19 患者でも同様の筋書きが見出された。これまでの COVID-19 の治療は、主に標的対処療法と支持療法だった。現在、COVID-19 パンデミックを緩和する最も効果的な戦略の一つは、SARS-CoV-2 の感染速度と範囲を緩和するために、集団の間に免疫バリアを作ることのできる世界規模のワクチン接種である。2021 年 9 月 6 日時点で、世界の人口の 40.4%が少なくとも 1 回の COVID-19 ワクチン接種を受けており、世界で 54 億 5,000 万回分の接種が行われている。現在使用されている最も一般的な、mRNA(例えば、ファイザー・バイオンテック製とモデルナ製)とアデノウイルス・ベクター(ジョンソン・エンド・ジョンソン製とアストラゼネカ製)を含む 2 つの COVID-19 ワクチン・プラットフォームは、ロバストな液性応答を引き出し、ワクチンを接種した大多数の集団で安全性を示している。

しかし、ワクチン接種プログラムが世界規模で展開されるにつれて、COVID-19 ワクチン関連の、軽度の局所症状(例えば、注射部位の痛み)から全身症状(例えば、発熱および/または頭痛)まで幅広い副作用が最近、多く報告されている。局所的な痛み、疲労、頭痛、筋肉痛は、6 回の COVID-19 ワクチン接種後に自己免疫性および炎症性リウマチ疾患の患者で最も多く見られる副作用である。過去の研究では、ヒト・パピローマウイルス、B 型肝炎、インフルエンザのワクチンが、自己免疫を誘発する分子擬態によって自己免疫疾患の発病や増悪を引き起こすかもしれないことが示されている。増え続ける証拠により、心筋炎、ワクチン誘発性免疫性血小板減少症(VITT)、IgA 血管炎、自己免疫疾患などが COVID-19 ワクチンの潜在的な結果であるかもしれないことが示されている。注目すべきは、副作用は、感染者の年齢や性別に従って大きく異なり、男性より女性の方が、高齢者より若年者の方が重篤な副作用に見舞われる。しかし、COVID-19 ワクチンと自己免疫症状との関連性が偶然によるものなのか因果関係なのかは、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間の新たな証拠を踏まえ、予防接種によって引き起こされる自己免疫疾患のリスクが世間の懸念を呼んでいる。ここで私たちは、現在使用されている主要な COVID-19 ワクチンの種類とその作用機序について議論する。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尤もらしいメカニズムを仮定する。最後に、COVID-19 ワクチンに応答して発症する、VITT、自己免疫肝疾患、ギラン・バレー症候群(GBS)、IgA 腎症、その他の自己免疫症状を含む自己免疫症状を伴って現れる症例群をまとめる。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評価と管理に対する指針を提供できるだろう。

### 検索戦略

MEDLINE/PubMed、Embase、Scopus の電子データベースを用いて、2021 年 10 月 31 日までに発表された COVID-19 ワクチン接種および新規発病の自己免疫現象に関する文献を検索した。使用された Mesh および関連するフリーテキスト用語は、以下のとおりである。(「COVID-19 ワクチン\*」または「SARS-CoV-2 ワクチン\*」)および(「自己免疫疾患」ま

表 1 適格な文献の検索戦略

データベース	検索用語	検索戦略
PubMed	#1 「COVID-19 ワクチン」 [Mesh]または「SARS-CoV-2 ワクチン*」 #2 「自己免疫疾患」 [Mesh]または「自己免疫」または「肝炎、自己免疫性」 [Mesh]または「紫斑病、血小板減少性、特発性」 [Mesh]または「ギラン・バレー症候群」 [Mesh]または「全身性エリテマトーデス」 [Mesh]または「腎症、IGA」 [Mesh]または「ワクチン誘発性血小板減少症」	#1 かつ#2
Embase	#1 「covid-19 ワクチン*」:概要、タイトル、または「sars-cov-2 ワクチン」/下位語も含む #2 「自己免疫疾患」/下位語も含む、または「自己免疫」:概要、タイトル、または「自己免疫性肝炎」:概要、タイトル、または「特発性血小板減少性紫斑病」:概要、タイトル、または「ギラン・バレー症候群」:概要、タイトル、または「全身性エリテマトーデス」:概要、タイトル、または「IgA 腎症」:概要、タイトル、または「ワクチン誘発性血小板減少症」:概要、タイトル	#1 かつ#2
Scopus	#1 タイトル-概要-キーワード(「covid-19 ワクチン*」)またはタイトル-概要-キーワード(「SARS-CoV-2 ワクチン*」) #2 タイトル-概要-キーワード(「自己免疫疾患」)またはタイトル-概要-キーワード(「自己免疫」)またはタイトル-概要-キーワード(「自己免疫性肝炎」)またはタイトル-概要-キーワード(「特発性血小板減少性紫斑病」)またはタイトル-概要-キーワード(「ギラン・バレー症候群」)またはタイトル-概要-キーワード(「全身性エリテマトーデス」)またはタイトル-概要-キーワード(「IgA 腎症」)またはタイトル-概要-キーワード(「ワクチン誘発性血小板減少症」)	#1 かつ#2

たは「自己免疫」または「自己免疫性肝炎」または「特発性血小板減少性紫斑病」または「ギラン・バレー症候群」または「全身性エリテマトーデス」または「IgA 腎症」または「ワクチン誘発性血小板減少症」)。表 1 は文献検索で使用された用語の詳細を示す。

### COVID-19 ワクチンと、有害事象の根底にある免疫活性化メカニズム

#### 主要な COVID-19 ワクチンの概要

[COVID-19 ワクチン・トラッカー](#)によると、2021 年 9 月 1 日時点で 268 のワクチンが開発中、97 が臨床試験中、20 が実用化されている。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)、全ウイルス(不活化または弱毒化)といった古典的プラットフォームと新規プラットフォームが含まれる。現在最も一般的に使われている 2 つのワクチンは、mRNA ベース・ワクチン(ファイザー・バイオンテック製とモデルナ製)とアデノウイルス・ベクター・ワクチン(ジョンソン・エンド・ジョンソン製

とオックスフォード・アストラゼネカ製)を含む。

mRNA ワクチンをひとたび注射すると、mRNA は筋肉細胞に入り、リボソームが細胞翻訳を行い、宿主受容体アンジオテンシン変換酵素 2 を認識して結合するウイルス受容体結合ドメインであるスパイク・タンパク質を産生する。その後、ロバストな CD8+ と CD4+T 細胞介在性応答が引き起こされ、最終的には中和抗体やメモリーT 細胞と B 細胞の産生を誘発する。アデノウイルス・ベクター・ワクチンについては、ウイルス・ベクターが SARS-CoV-2 抗原を輸送し、細胞を侵す。ウイルス・ベクターは物理的または化学的に弱体化されているため、病気を引き起こすことはない。宿主細胞内で、SARS-CoV-2 スパイク・タンパク質抗原が発現し、T 細胞介在性免疫応答を引き起こす。現在使用されている主要な 2 つのウイルス・ベクター・ワクチンは、ヤンセン製アデノウイルス・ベース・ワクチンとアストラゼネカ製アデノウイルス・ベース・ワクチン(ChAdOx1 nCoV-19)を含む。現在、17 の非複製型ウイルス・ベクターと 2 つの複製型ウイルス・ベクターを候補とする SARS-CoV-2 ワクチンが臨床開発中である。前者は世界中の規制当局によって緊急使用の認可を受けている。

しかし、インド株またはデルタ株(B.1.617.2)や、イギリス株またはアルファ株(B.1.1.7)を含む数 10 種類の異なる SARS-CoV-2 変異株が世界的に広がっている。SARS-CoV-2 変異株の流行は、ウイルス・スパイク・エピトープからの抗体脱出と関連しており、再感染を引き起こし、すべてのワクチンの効果を低下させる可能性がある。

### **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なメカニズム**

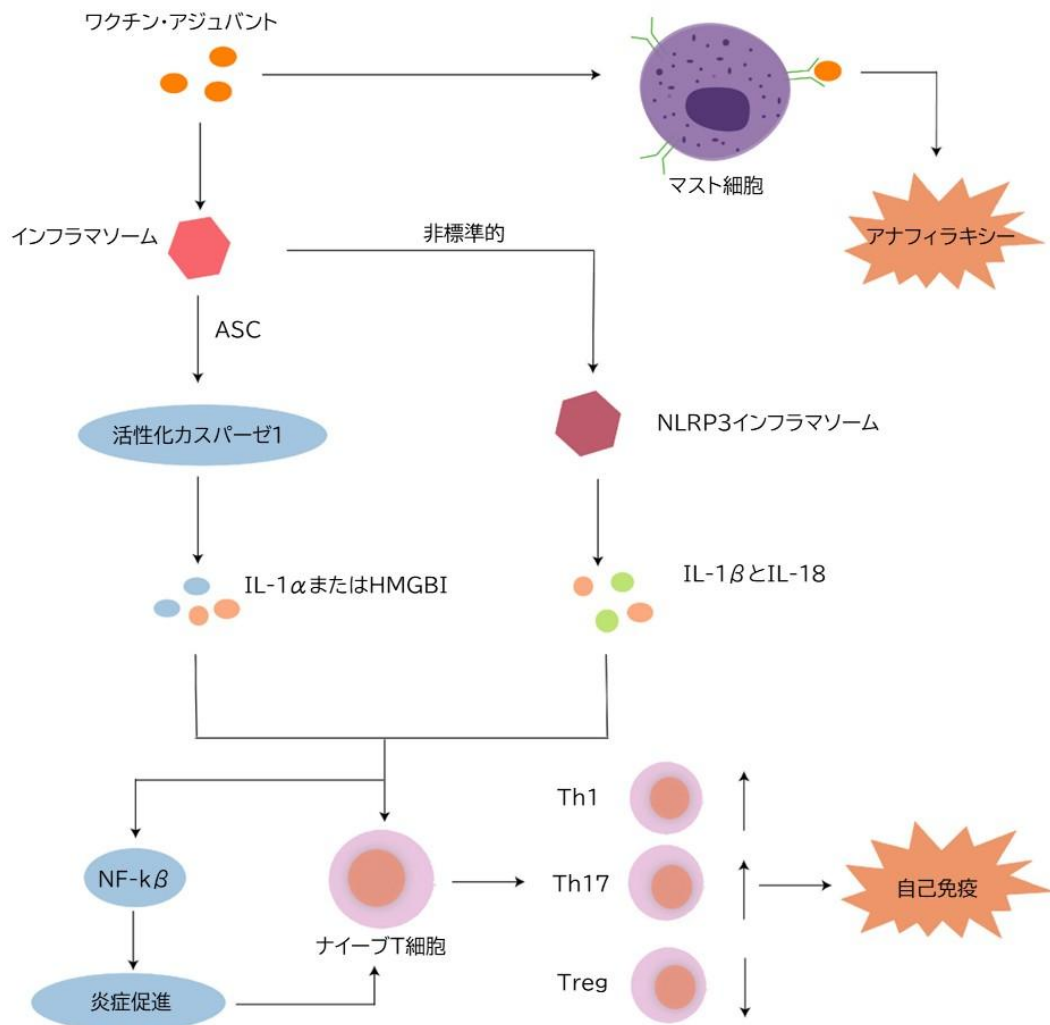
COVID-19 ワクチン接種後に新規発病する自己免疫症状が広く報告されている。COVID-19 ワクチンが自己免疫を引き起こす主なメカニズムには、分子擬態、特定の自己抗体の産生、特定のワクチン・アジュバントの役割が含まれる。

過去の研究で、SARS-CoV-2 感染が自己免疫を引き起こす可能性があることが明らかになっているが、COVID-19 ワクチンと自己免疫現象との関連性は依然として曖昧である。呼吸器系は、SARS-CoV-2 が侵入する最初の器官として示されており、SARS-CoV-2 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 のペントペプチドのうち 13 を共有しているため、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関与しているかもしれない。更に、SARS-CoV-2 タンパク質と様々な組織抗原との交差反応は、結合組織や心血管、消化器系や神経系に対する自己免疫を引き起こす可能性がある。感染は環境的トリガーとして振る舞い、ワクチンによって引き起こされる自己免疫疾患の原因となるが、微生物抗原は、自己抗原に対する交差反応性免疫応答を引き起こす可能性がある。ある種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は、感染しやすい集団において、類似タンパク質を攻撃するよう病原性抗原に対する免疫系を仕向け、分子擬態として知られているプロセスである自己免疫疾患へと導く可能性がある。インフルエンザ・ワクチン、B 型肝炎ワクチン、ヒト・パピローマウ

ウイルス・ワクチンは、分子擬態を通じて自己免疫を引き起こすと疑われている。更に、ワクチン接種を受けた被験者のうち、後になって自己免疫現象を発症したのはごく少数であり、このことは、ワクチン誘発性自己免疫に対する遺伝的素因を示している。

ワクチンは適応免疫反応を引き起こし、過剰炎症状態を刺激するかもしれない保護効果を示す可能性がある。ワクチン接種後の健康な個体は、効果的な抗 SARS-CoV-2 中和抗体産生と相俟って、血液単核細胞内で I 型 IFN の発現、酸化ストレス、DNA 損傷の蓄積、の急激な増加を呈す。スプレントとキングは、COVID-19 ワクチンの副作用は、効果的な免疫応答の誘発に付随する一時的な IFN-I 生成の副産物に過ぎない、と考えている。しかし、特定の自己抗体の産生は、これらの有害事象の原因となるかもしれない。VITT 事象は広く報告されており、IgG-Fc $\gamma$ R 相互作用を通じて血小板因子 4(PF4)抗体を介在する血小板活性化に起因する、とすることが尤もらしい。また、抗 PF4 抗体によって引き起こされる補体活性化も、VITT に関与しているように思える。しかし、グライナツハーらは、ワクチン接種によって誘発された PF4 抗体は SARS-CoV-2 スパイク・タンパク質と交差反応しないことを発見した。更に、過敏症への遺伝的または環境的な潜在的素因と相俟って、核酸による接触系の活性化、ワクチン活性化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)の既存の抗体認識、マスト細胞の直接的な活性化、が COVID-19 mRNA ワクチンに対するアナフィラキシーの原因となる。

ワクチン・アジュバントは、NLR ピリンドメイン含有タンパク質 3(NLRP3)インフラマソームを動作させることで、ワクチンに免疫原性を与える可能性がある。mRNA ワクチンに含有される mRNA は、抗原およびアジュバントとして存在し、炎症と免疫を引き起こすエンドソーム Toll 様受容体(TLR)や細胞質インフラマソーム構成要素によって同定される。NLRP3 インフラマソームは、自然免疫系および適応免疫系において重要な役割を示すほか、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、全身性硬皮症、強直性脊椎炎を含む、いくつかの自己免疫疾患への関与も示す。mRNA 含有脂質ナノ粒子(LNP)に基づくワクチンは、COVID-19 に対する 2 つの主要なワクチンで利用されている有望な新しいプラットフォームである。強力なアジュバント活性を持つ LNP は、mRNA の分解を防ぎ、細胞内輸送とエンドソーム脱出を助けるキャリア媒体として選ばれた。LNP は、リン脂質、コレステロール、PEG 化脂質、陽イオン性脂質またはイオン化脂質、の混合物から成る。PEG に関連する IgE 媒介反応は、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かもしれない。アデノウイルス・ベースのアストラゼネカ製ワクチンに含まれる、バッファー/酸化阻害剤(ヒスチジン)や非イオン界面活性剤(ポリソルベート 80)といった、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潜在的な役割を演じている可能性がある。マウス・モデルでは、LNP は、①大量の好中球浸潤、②多様な炎症経路の活性化、③IL-1 $\beta$ /IL-6、マクロファージ炎症性タンパク質  $\alpha$ 、マクロファージ炎症性タンパク質  $\beta$  の分泌を含む様々な炎症性サイトカインやケモカインの産生、を特徴とする炎症応答を引き起こす可能性がある(図 1)。



**図1 ワクチン・アジュバントを通じて自己免疫を誘発する潜在的なメカニズム**

ワクチン・アジュバントは炎症を活性化させることができる。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 を補強し、カスパーゼ 1 の活性化、および IL-1 $\alpha$  や HMGB1 といった炎症促進型 DAMP の放出、へと導く。非標準的なインフラマソームは、受容体に結合して、NF- $\kappa$ B シグナル伝達経路を活性化し、最終的に NLRP3、プロ IL-1 $\beta$ 、プロ IL-18 の上方調節へと導く非標準的な経路を介して、IL-1 $\beta$  と IL-18 の成熟と分泌を間接的に誘導する NLRP3 インフラマソームを活性化する。更に、過敏症への遺伝的または環境的な潜在的素因と相俟って、ポリエチレン・グリコール(PEG)による既存の抗体認識と、マスト細胞の直接的な活性化が、COVID-19 mRNA ワクチンに対するアナフィラキシーの原因となる。ASC:CARD 含有アポトーシス関連スベック様タンパク質、HMGB1:高移動度群ボックス 1、IL-1 $\alpha$ :インターロイキン-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ :インターロイキン-1 $\beta$ 、IL-18:インターロイキン-18、NF- $\kappa$ B:核因子カッパ 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

### ワクチン誘発性血小板減少症

血小板減少症を伴う血栓症としても知られるワクチン誘発性血小板減少症(VITT)は臨床的に、ヘパリン曝露の既往歴や血栓形成傾向の既知のリスク因子を持たない自己免疫性ヘパリン誘発性血小板減少症(HIT)の特徴に似ている。影響を受けた患者はすべて若年で、過去は健康であり、COVID-19 ワクチン接種後に、大部分は非定型部位で、脳静脈洞血栓症(CVST)、門脈血栓症(SVT)、血小板減少症に合併した肺塞栓症、を含む広範囲の血栓を伴う。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、新たな証拠が、COVID-19 ワクチン後の有害事象を報告している。

非定型部位におけるワクチン接種に関連する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 COVID-19 ワクチンで見られた。62歳の女性の症例は、ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種後に VITT を発症し、関節痛、中等度の頭痛、点状出血、血腫を呈した。臨床検査では、血小板減少症、低フィブリノゲン、Dダイマー上昇、血小板因子4陽性、が認められた。彼女は、高用量静脈内免疫グロブリン(IVIg)とプレドニゾロンによる治療に良好に奏効した。27歳の健康な男性は、ワクチン接種の2日後に、Dダイマー上昇、血小板減少と低フィブリノゲン、PF4抗体陽性、著しいCVSTと相俟って、間欠的頭痛、飛蚊症、嘔吐を呈した。ノルウェーの492人の医療従事者を対象とした観察研究では、AZD1222 ワクチン接種後、血小板減少症の有病率も、PF4/ポリアニオン複合体に対する抗体の有病率も低くなることが報告された。シーらは、血小板減少症を伴う脳静脈洞血栓症の患者12人について報告しているが、これらの患者は全員女性で、60歳未満であり、ワクチン接種後6~15日の範囲で入院を要する症状の発病を呈した。最近、スカリーらは、急性血小板減少症と血栓症を発症した22人の患者の臨床プロファイルと検査プロファイルを詳細に記述した。これら22人の患者のうち14症例は、年齢が21~77歳(年齢中央値46歳)の範囲の女性で、21人はDダイマー値上昇、PF4抗体陽性、異常なフィブリノゲン・レベルだった。更に、これら22人の患者のうち13人がCVSTを有していた。4症例は肺塞栓症、1症例は深部静脈血栓症と両側副腎出血、2症例は中大脳動脈領域に影響を及ぼす虚血性脳卒中、2症例は門脈血栓症だった。シュルツらは、32~54歳の5人の患者がワクチン接種の7~10日後にCVSTと血小板減少症を発症した、と報告した。すべての患者は、以前にヘパリンに曝露したことがなく、PF4-ポリアニオン抗体のレベルが高かった。グライナツハーらは、オーストリア系とドイツ系の11症例がCOVID-19 ワクチン後に血栓症または血小板減少症を発症した、と報告した。11人の患者のうち9人は、年齢中央値が36歳(22~49歳の範囲)の女性だった。この11人の患者のうち、9症例がCVST、3症例がSVT、3症例が肺塞栓症、4症例がその他の血栓を有していた。個人または家族に静脈血栓塞栓症や避妊の既往歴がない50歳の女性は、ワクチン接種の10日後に激しい腰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。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だった。彼は、発

熱、疲労、腹部不快感、排便頻度の増加を伴い、受診より 8 日前に COVID-19 ワクチンの初回接種を受けた。臨床検査結果では、血小板数の低下、D ダイマーの著しい上昇、PF4 抗体陽性、門脈と脾静脈の完全な閉塞を伴う血栓症、が認められた。ワクチン接種後に CVST と血小板減少症という 2 つの症例があった。最初の症例は頭痛、左半身の協調不全、片側不全麻痺を伴った。別の患者は、過去に原発性硬化性胆管炎(PSC)と片頭痛を患う 25 歳の男性で、より重度の頭痛、羞明、頸部強直、視覚障害を発症し、PF4 抗体は陽性だった。どちらの症例も神経学的悪化に見舞われ、死亡した。一方で、シン普森らは、全国的な前向きコホートに基づき、COVID-19 ワクチン接種は、血小板減少事象、出血性事象、血栓塞栓症事象と正の関連性が認められないことを見出した。ChAdOx1 nCoV-19 の初回投与を受けた、デンマークの 148,792 人とノルウェーの 132,472 人を含むコホートは、一般集団よりも静脈血栓塞栓症事象の発生率が高いことが認められた。41 歳の男性が、頭痛、重度の血小板減少症、D ダイマー増加、門脈系全体の広範な血栓症で受診するより 11 日前に ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンの初回接種を受けた。健康な 50 歳の白人男性は、悪化する頭痛に悩まされた。脳の CT スキャンで左大脳半球に脳実質内出血が見つかり、CT 血管造影では複数の小さな出血箇所が見つかった。55 歳の女性は、著しい血小板減少症と IgG 抗血小板抗体陽性と相俟って、結膜充血、眼窩後部痛、複視を患った。彼女は両側性 SOVT、免疫性血小板減少性紫斑病(ITP)、虚血性脳卒中と診断された。51 歳の女性は、重度の血小板減少、D ダイマーと C 反応性タンパク質の上昇、中枢性肺塞栓症、静脈血栓と相俟って、呼吸困難、疲労、咳を発症した。片頭痛と肥満を抱える 40 歳の女性の症例では、突然の頭痛、身体の痛み、発熱、寒気を伴った。臨床検査結果では、血小板減少症、D ダイマー上昇、PF4 抗体陽性、肺塞栓症、硬膜静脈洞血栓症が認められた。更に、ミュアらは、播種性血管内凝固症候群様の状態を連想させる、軽度の貧血、重度の血小板減少、低フィブリノゲン・レベル、D ダイマー上昇を発症した 48 歳の白人女性の症例を報告した。追加の検査で、CVST と広範な SVT が確認された。しかし、2 つのアデノウイルス・ベクター・ワクチン(すなわち Ad26.COV.2.S と ChAdOx1 nCoV-19)後の VITT 事象の区別は、まだ明らかにされていない。ファンらは、Ad26.COV.2 ワクチン接種後の CVT は、ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種よりも遅れて発生し、血栓や脳出血が多く、D ダイマーや部分トロンボプラスチン時間レベルが低いにも拘らず、死亡率が類似している、と結論づけた。

アデノウイルス・ベクター・ワクチンに加え、ワクチン接種範囲の拡大に伴い、他のワクチンに関連する血栓症事象が発生した。ウェルシュらは、16,260,102 回の COVID-19 ワクチン(モデルナ製)接種と、18,841,309 回の COVID-19 ワクチン(ファイザー・バイオンテック製)接種のうち、それぞれ 15 症例と 13 症例の血小板減少症を報告した。39 歳の女性患者は、疲労感、筋肉痛、胴体、脚、腕の点状出血発疹、重度の血小板減少症を発病する 3 日前に、BNT162b2 COVID-19 ワクチンの 2 回目の接種を受けた。フューヨ・ロドリゲスらは、41 歳の女性が、発熱、頻脈、吐き気を伴い、受診より 12 時間前に BNT162b2 COVID-19 ワクチンを接種した、と報告した。血液検査では、中等度の血小板減少、C 反応性タンパク質

および IgE の上昇が目立った。

COVID-19 ワクチンが免疫性血小板減少症(ITT)を引き起こすいくつかの推定されるメカニズムが存在する。第一に、グライナッハーと共同研究者らは、COVID-19 ワクチン接種が、PF4 に対する抗体—Fc $\gamma$  受容体を通じて血小板を刺激する—の活性化によって媒介される、稀な ITT を引き起こす、と考えた。この稀な副反応は、ヘパリン曝露の後に起こる古典的な免疫介在性 HIT 疾患の臨床症状に非常によく似ている。驚くべきことに、これらの患者はいずれも、発病前にヘパリンに曝露されていなかった。更に、このプロセスは、複数のウイルスに関連した自己免疫を引き起こした挙句、自己抗原と交差して、自己免疫疾患を引き起こすかもしれない、ウイルスの相同成分に対する抗体介在性応答を誘発するかもしれない、確立されたメカニズムである、分子擬態にも関与しているように見える。しかし、グライナッハーらは、ワクチン誘発性 PF4 抗体と SARS-CoV-2 スパイク・タンパク質との交差反応性を見出せず、このことは、SARS-CoV-2 スパイク・タンパク質に対するワクチン誘発性免疫応答が VITT によって引き起こされないことを示唆する。更に、アデノウイルス-血小板-白血球複合体は、p-セレクチンとフォン・ヴィレブランド因子を媒介した血小板活性化を引き起こし、結果として肝臓での血小板除去を加速させるかもしれない、このことは、アデノウイルス・ワクチン接種後に血小板減少症が頻繁に起こることを示唆する。血栓誘発疾患 VITT は通常、ワクチン接種の少なくとも 1 週間後に始まる。しかし、ウイルスは複製できないので、循環ウイルスはワクチン接種後 1~2 週間で消失するかもしれない、中枢神経系や腸にウイルスが定着しても、これらの部位で血栓症を引き起こす可能性は低い。ナノ粒子と複合すると、脳内皮細胞への侵入や血脳関門への通過の際に効果的であることが知られている、一般的に使用されている非イオン界面活性剤および薬物安定剤であるポリソルベート 80 は、血栓を中枢神経系に局在させ、病原性カスケードを引き起こす可能性がある。しかし、アイヒンガーらは、VITT が発生した際、ワクチン接種の 1 週間以上後にポリソルベート 80 が存在する可能性は低い、と主張した。抗リン脂質抗体(APL)は、COVID-19 ワクチン接種後の血栓症事象に一部関与しているかもしれない、APL の産生に関連するタイプ I インターフェロン応答を引き起こすかもしれない。これは、自然免疫細胞、サイトカイン、補体カスケード反応を含む、異常に活性化した免疫応答と関連しているように思える。また、抗 PF4 抗体によって引き起こされる補体活性化も、VITT に関与しているように思える(図 2)。

COVID-19 ワクチン接種後の VITT に関する多くの証拠を踏まえ、私たちは、以下のように臨床的特徴をまとめた。第一に、患者の大多数は健康であり、個人や家族に血栓塞栓症事象の既往歴がない。第二に、ワクチン接種後に症状を発病する平均期間は 8 日である。性別によらず、あらゆる年齢の患者、特に若い女性の個体に影響を及ぼすかもしれない、これらの患者の年齢は主に 27~62 歳の範囲である。第三に、過去にヘパリン曝露を経験していない患者の多くは、臨床検査で血清 D ダイマーの上昇、低フィブリノゲン・レベル、PF4 抗体陽性を呈し、大部分は非定型部位で、CVST、SVT、血小板減少症に合併した肺塞栓症を含

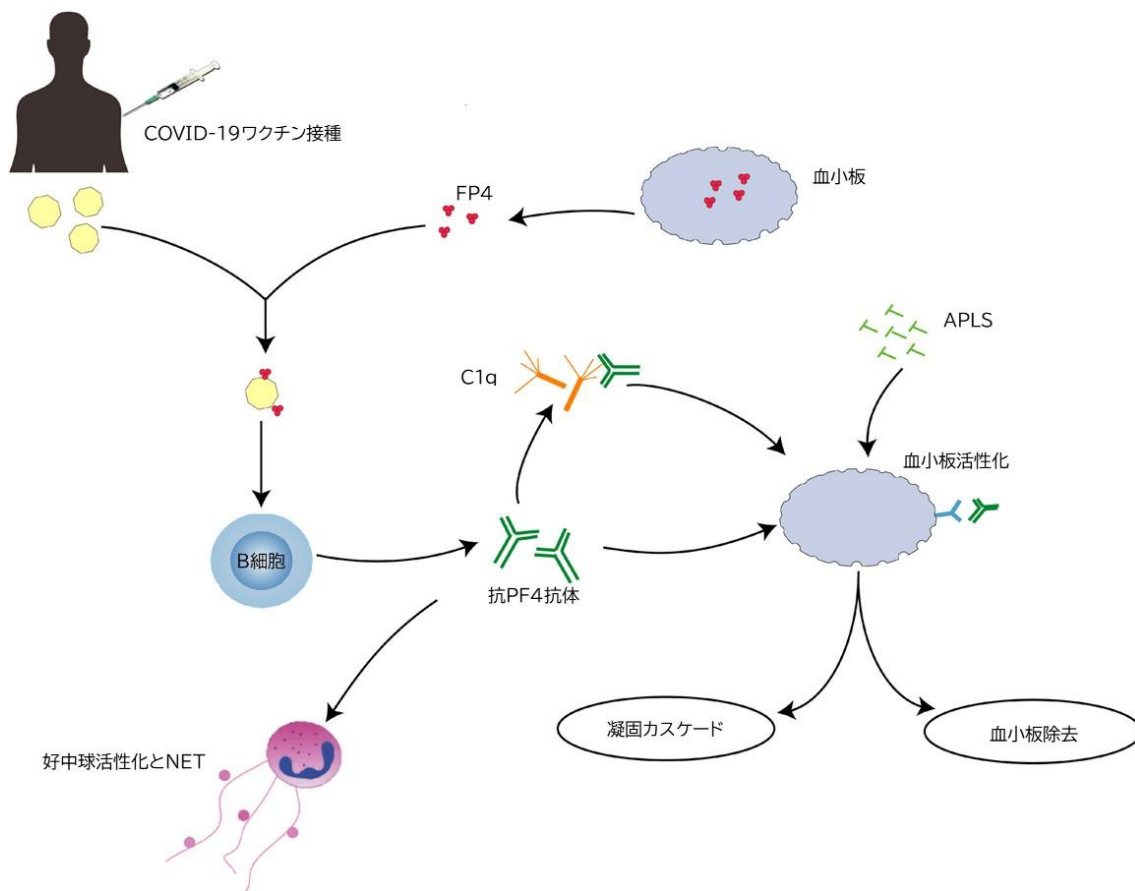


図2 COVID-19 ワクチン接種後にワクチン誘発性免疫性血小板減少症を誘発するメカニズムの概略図

APL は、COVID-19 ワクチン接種後の血栓症事象のリスク因子となるかもしれない。APL は、タイプ I インターフェロン応答を引き起こす。タンパク質 C の抗凝血経路を阻害し、血小板に直接結合して、凝固カスケードを引き起こすかもしれない。これは、自然免疫細胞、サイトカイン、補体カスケードが参加する免疫応答の異常な活性化に関与していると思われる。更に、COVID-19 ワクチン接種が、PF4 に対する抗体 —Fc $\gamma$  受容体を通じて血小板を刺激する— の活性化によって媒介される免疫性血小板減少症の稀少な発症に寄与している可能性がある。この稀な副作用は、古典的な免疫介在性 HIT 障害の臨床症状に非常によく似ている。抗 PF4 抗体によって引き起こされる補体活性化が VITT に関与していると思われる。IgG 分子の Fc 部分に結合し、ひいては、C3 を活性化し、補体応答を増幅し、下流で強力な炎症促進メディエーターとエフェクターを生成し、最後に血栓炎症の強化をもたらす PF4 含有免疫複合体は、C1q によって認識される可能性がある。ALP: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小板減少症、HIT:ヘパリン誘発性血小板減少症、COVID-19:コロナウイルス感染症 2019

む、広範囲にわたる血栓を伴う。VITT 患者に対する第一治療のオプションは、ヘパリンなし抗凝血剤と IVIg である。

### 免疫性血小板減少性紫斑症

ITP は、皮膚粘膜出血やその他の出血を引き起こす血小板レベルの低下を特徴とする自己免疫疾患である。最近、COVID-19 ワクチン接種後に新規発病する ITP が発生するという証拠が増えている。ITP の最初の症例は 28 歳の女性で、AZD1222 接種後に、胴体、四肢、口腔内の出血病変を伴う紫斑と相俟って、発熱、疲労、頭痛を呈した。2 人目の患者は 72 歳の女性で、血小板減少、発疹、自発的な口腔出血、頭痛、腕、脚、腹部に広がる瀰漫性点状出血、歯肉粘膜の出血性水疱で受診するより 1 日前に、モデルナ製 COVID-19 ワクチンを接種した。26 歳の女性は、ワクチン接種の 2 週間後に血小板減少症に関連する点状出血を呈した。彼女の肝機能検査では、ITP と急性肝損傷が確認された。67 歳のヒスパニック系患者は、COVID-19 ワクチン(ファイザー・バイオンテック製)の初回接種の 2 週間後に、脚と胸部に点状出血を呈した。その後、彼女は、歯茎の出血、全身を覆う急激な発疹、右眼の結膜下出血を発症する 2 日前に、2 回目のワクチン接種を受けた。急性 ITP の 2 症例では、ChAdOx1 接種後、原因不明の重度の血小板減少症を発症した。ペリコーネらは以前、ワクチン接種に関連する一連の ITP 症例をまとめた。これは、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、を通じて血小板減少症を引き起こす分子擬態に関与しているかもしれない。

### 自己免疫性肝疾患

自己免疫性肝疾患は、自己免疫性肝炎(AIH)、原発性胆汁性胆管炎(PBC)、PSC という 3 つの異なる臨床症状を含む慢性炎症性肝胆道疾患群を示す。環境的な誘因(例えば、ウイルス、薬物、ハーブ製品)は、肝臓の自己抗原に対する自己耐性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・ワクチンや A 型肝炎ワクチンが AIH を引き起こす可能性のあることが示唆されている。しかし、COVID-19 ワクチン接種後に自己免疫性肝疾患を発病することに関するいくつかの症例が明らかになった。

最初の症例は、産後 3 ヶ月目の 35 歳の白人女性だった。彼女は、COVID-19 ワクチン接種の 13 日後に、抗核抗体陽性、二本鎖 DNA 抗体と相俟って、全身性掻痒症、黄疸尿、黄疸を発症した。しかし、カベッキらは、COVID-19 ワクチンより寧ろ、最近の妊娠の方が AIH の発症に関連する大きな交絡因子を示している、と疑問を呈した。しかし、追加の男性の 2 症例は、交絡因子としての妊娠を除外した。最初の症例はイラク出身の 36 歳の男性医師で、ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種の 26 日後に、軽度の発熱反応と顕著な肝機能検査異常を呈した。肝生検では、顕著な線維症を伴わない、リンパ球が優勢な混合炎症性細胞浸潤を伴う界面性肝炎が認められた。自己免疫性肝炎の生検前治療後改訂オリジナル・スコアは 15 である。別の症例は 63 歳の男性で、急性で重症な自己免疫様の肝炎で受診するより 7 日前

に SARS-CoV-2 ワクチンの初回接種を受け、プレドニゾンで良好に治療されたが、SARS-CoV-2 の自然感染や自己免疫の既往歴はなかった。興味深いことに、この患者は PBC に対する保護遺伝子を持ち、HLA 対立遺伝子 DRB1\*03 および DRB1\*04 の感受性遺伝子は持っていなかった。アルコール使用や喫煙をしていない 80 歳の女性は、BNT162b2 mRNA ワクチン接種の 1 週間後に肝酵素値の上昇、黄疸、色素の強い尿、界面性肝炎を呈し、プレドニゾンによる治療に良好に奏効した。臨床検査所見では、アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST)、アラニン・アミノ基転移酵素 (ALT)、ビリルビン、アルカリ・ホスファターゼ (ALP)、ガンマ・グルタミル・トランスフェラーゼ、抗核抗体 (ANA)、総 IgG、が陽性であることが示された。前述の症例と同様に、71 歳の白人女性は、COVID-19 mRNA ワクチン接種の 4 日後に黄疸を発症し、ビリルビン、ALP、ALT 陽性を示した (マクシェインら)。更に、41 歳の女性は、mRNA-1273 ワクチン接種後に、黄疸尿と黄疸を伴う上腹部痛、吐き気、嘔吐を発症し、最終的にワクチン誘発性 AIH と診断された。臨床検査結果では、ANA 抗体、抗平滑筋抗体、抗可溶性肝抗原、抗肝細胞質が陽性であり、高用量プレドニゾン (1mg/kg) による副腎皮質ステロイド治療を、肝酵素の急速な正常化とともに開始した。76 歳の女性は、抗平滑筋抗体陽性と免疫グロブリン G の上昇、典型的な組織学的所見、を伴う自己免疫性肝炎で受診するより前に COVID-19 ワクチン接種を受けた。レラらは、COVID ワクチン (コビシールド) 接種によって引き起こされた AIH の患者 2 人について報告した。1 症例は 38 歳の女性の医療従事者で、肝機能検査での総ビリルビン、AST、ALT の著しい上昇と相俟って、深部黄疸、足浮腫、褐色尿を発症した。別の症例は 62 歳の糖尿病患者で、ワクチン接種後に発熱、食欲不振、黄疸を発症した。ALT、AST、総ビリルビンといった肝機能検査値も上昇した。肝生検では、門脈・中心静脈間架橋壊死と軽度の門脈線維症が認められ、彼は、最終的に肝疾患により亡くなった。

現在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、主にファイザー・バイオンテックとモデルナが製造する mRNA ワクチンである。ワクチン接種後に症状が発病するまでの平均期間は 13 日で、4~26 日の範囲である。主な臨床症状には、黄疸、界面性肝炎、肝機能検査異常が含まれる。SARS-CoV-2 ワクチンと AIH との因果関係を決定的に立証することはできていないが、これらの症例報告は、この関連性が単なる偶然以上のものであり得ることを示唆する。ワクチン接種を、典型的な症状の発病や臨床検査結果と繋げる合理的なタイム・ラグ、並びに、治療に対する良好な奏効は、AIH と SARS-CoV-2 ワクチン接種との関連性を更に裏づけている。しかし、妊娠や薬物使用は、この関連性を誇張する交絡因子として振る舞うかもしれない。正確な因果関係を更に解明するためには、更なる証拠が当然である。

### ギラン・バレー症候群

ギラン・バレー症候群 (GBS) は、サイトメガロウイルス、エプスタイン・バール・ウイルス、ジカ・ウイルスといった特定の感染症によって誘発される、末梢神経や神経根に影響を及ぼ

す稀な自己免疫性神経疾患である。過去の研究では、GBS は、狂犬病、A 型肝炎、B 型肝炎、インフルエンザに対するワクチンと関連していることが示されている。新たな証拠は、GBS が COVID-19 ワクチン接種後に発症する可能性があることを示している。

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身体の痛みを呈した。脳脊髄液の分析により、アルブミン細胞の分離と馬尾神経根の強化が認められ、GBS の診断と適合した。COVID-19 ワクチン接種のコンテキストにおいて、両顔面神経麻痺は GBS の初期症状かもしれない。62 歳の女性は、COVID-19 ワクチンの初回接種の 11 日後に、顕著な脱髄性感覚運動多発神経炎と相俟って、知覚異常と無感覚より始まる両側下肢の段階的な衰弱を発症した。73 歳の男性は、COVID-19 ワクチンの 2 回目の接種の 20 日後に、進行性の両側下肢の衰弱を発症した。両側性 H 反射は、腓腹筋の欠損と、タンパク質およびアルブミンの上昇を反映しており、初期の高分子遺伝子ニューロパチーと一致する。パテルらは、COVID-19 ChAdOx1 ワクチンの初回接種の 3 週間後に、急速に進行する上行筋力の衰弱と腰痛を呈し、最終的に GBS と診断され、IVIg に良好に奏効した症例を報告した。48 歳男性の症例では、ワクチン接種後に、多巣性感覚運動脱髄性多発神経炎を伴う、左側下位運動ニューロン顔面神経麻痺と重度の腰痛を発症した。ハウス・ブラックマン・グレードが、III から V の両側麻痺に進行し、その症状は、IVIg と経口プレドニゾロンによる治療で改善した。アレンらは、SARS-CoV-2 ワクチン接種後に発症した、感覚異常変異型 GBS を伴う両顔面神経麻痺の 4 症例を報告した。症状は、ワクチンが最大の免疫反応を生み出すポイントである、ワクチン接種の 11~22 日後に起こる。非常に類似した 5 症例は、バキスゼブリアのワクチン接種の 7~12 日後に、四肢の感覚異常を伴う顔面神経麻痺を発症した。更に、インド・ケララ州の 3 つの地区にいる 150 万人のうち 7 人が、ワクチンの初回接種後 2 週間以内に重度の GBS に罹り、人口に対して予想されたよりも 1.4~10 倍の発生率だった。ワクチン有害事象報告システムによると、2021 年 7 月 24 日時点で、Ad26.COV2.S ワクチン接種後に GBS と推定された 130 症例が確認され、18~29 歳の個体を除くすべての年齢層で、実測対期待比率が増加した。しかし、BNT162b2 mRNA ワクチンを接種した 3,890,250 人のヒスパニック系ワクチン接種者のコホートの場合、初回のワクチン接種後の 30 日以内に 7 症例の GBS が確認され、2 回目の接種後だと、観察された発生率が 10 万回の接種あたり 0.18 だったので、GBS の症例は 1 つも発生しておらず、このことは、GBS と BNT162b2 ワクチンとの関連性は依然としてありそうにないことを示唆する。同様に、ランらは、1 年間で 40 億人を対象としたより楽観的な予防接種プログラムを考慮すると、いかなる予防接種計画にも拘らず、GBS の 68,000 症例が、この期間中に自然に発生すると予想されるので、これを因果関係と考えることはできない、と提案した。

前述の証拠を踏まえると、GBS の大多数の症例は、ある種の類似した臨床的特徴を共有していた。第一に、ワクチン接種と症状の発病との間隔が 1~3 週間であることは、一時的な因果関係を支持する。第二に、四肢の感覚異常、腰痛、脱髄性多発性神経炎を伴う両顔面神経麻痺は、ワクチン接種後に GBS を発病する一般的な兆候である。最後に、殆どの患者は

予後が良好で、IVIg に良好に奏効している。

## IgA 腎症

IgA 腎症は世界的に最も一般的な原発性糸球体腎炎の形態であり、診断後 20 年以内に患者の 20%~40%で腎不全を引き起こす。最近、いくつかの症例報告で、COVID-19 ワクチン接種が IgA 腎症の引き金となるかもしれないことが示唆されている。例えば、家族に腎疾患の既往歴がない 30 歳の男性は、ワクチン接種の 1 日後に、新規発病した血尿と相俟って、発熱、頭痛、茶色の尿を発症し、最終的に IgA 腎症と診断された。健康な 2 人の個体は、肉眼的血尿で受診する直前に COVID-19 ワクチン接種を受けており、それぞれ IgA 腎症と半月体形成性糸球体腎炎と診断された。最初の症例は、タンパク質尿と血清クレアチニンの上昇と相俟って、頭痛、全身性筋肉痛、新規発病した肉眼的血尿を呈した。腎生検では、線維細胞性半月体と線維性半月体を伴う IgA 腎症が認められた。もう一人の患者は 60 歳の女性で、肉眼的血尿、タンパク質尿、急性腎障害を呈した。どちらの患者も、IgA 腎症と COVID-19 感染の既往歴はなかった。更に、IgA 腎症の患者は、ファイザー製 COVID-19 ワクチン接種後に肉眼的出血<24 時間および巨視的血尿を患い、このことは、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かもしれないことを示唆する。mRNA ワクチンと IgA 腎症との因果関係はこれまで評価されたことがない。COVID-19 ワクチンと IgA 腎症との因果関係は、時期尚早で、まだ結論づけることができない。この関連性を真に検証できるのは、世界的に症例を登録する多施設、縦断研究のみである。

## 炎症性関節炎

イランでは、スプートニク V COVID-19 ワクチン接種後の 30.3%の人において、関節痛が報告されている。リウマチ疾患と筋骨格疾患の患者 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 ワクチン接種後に関節炎のエピソードを報告したことが示された。1 人目は、慢性関節疾患と SARS-CoV-2 感染の既往歴がない患者における関節炎の確定症例であり、スプートニク V ワクチン接種後に左肘窩と肩肘に中等度の滲出液と小さな関節滑膜炎を呈した。2 人目は 23 歳の女性で、コロナ・バック・ワクチン接種後に左膝関節の浮腫と痛みを発症し、反応性関節炎と診断され、複合ベタメタゾンによる治療に良好に奏効した。3 人目は 38 歳のアジア系女性で、潜在的な他の誘因がなく、スプートニク V ワクチンの初回接種後、両膝関節と肩に痛み、強張り、浮腫を発症し、と同時に、リウマチ因子、抗シトルリン化タンパク質抗体、C 反応性タンパク質が陽性だった。彼女は早期の関節リウマチと診断され、メトトレキサート、非ステロイド抗炎症薬、メチルプレドニゾロンで治療された。4 人目は 49 歳の男性で、ワクチン初回接種の 3 日後に両手の痛み、浮腫、強張りを発症し、ワクチンによって引き起こされた自己免疫性多発性関節炎と診断され、プレドニゾンによる治療に良好に奏効し、C 反応性タンパク質と抗シトルリン化タンパク質抗体がわずかに上昇した。同様に、米国食品医薬品局(FDA)も、COVID-19 ワクチン

接種(mRNA-1273)が関節リウマチの発病と関連していることを把握している。

### その他の自己免疫症状

上記の合併症に加え、SLE、ループス腎炎、バセドウ病といった他の自己免疫症状が、いくつかの症例で報告されている。22歳の女性は、COVID-19 ワクチン接種後15日間、右膝の痛みと発熱を呈し、それに続いて10日後に、抗核抗体陽性と免疫グロブリン値の上昇と相俟って、多発関節痛、両下肢浮腫、指先の皮膚疹、下肢の点状出血を発症した。彼女はSLEと慢性疾患の貧血と診断され、プレドニゾンとヒドロキシクロロキンによる治療に良好に奏効しなかった。23歳の女性は、AZD1222(ChAdOx1-S)ワクチンの初回接種の1週間後に、突然のまぶたの浮腫、泡状の尿、ネフローゼ症候群を呈し、最終的にSLEとクラスVループス腎炎と診断された。亜急性皮膚エリテマトーデスの症例は、AZD1222接種後にSLEに変質した。また、いくつかの報告では、SARS-CoV-2 ワクチン接種後にバセドウ病を発症する可能性があり、ワクチン・アジュバントによって引き起こされる病原性免疫反応に関与していることが明らかになった。更に、尋常性白斑と2型糖尿病の既往歴のある症例は、SARS-CoV-2 ワクチン接種の4週間後に、発熱、体重減少、無力症、甲状腺中毒症に罹り、バセドウ病および1型糖尿病と診断された。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。これらの関連性についてのデータ収集を確実にし、因果関係を評価するにあたって、ワクチン接種後の観察プログラムと継続的な経過観察は当然である。

### 全体像

更に、私たちの知る限り、COVID-19 ワクチン後に新規発病する自己免疫症状を体系的にレビューするのは、これが初めてである。ワクチン接種の結果としての自己免疫疾患のリスクに関する情報は議論の余地があるものの、私たちは、COVID-19 ワクチンに関連する自己免疫症状に関する現在の理解を提案しているに過ぎない。しかし、まだ多くの難しく未解決の問題が残っている。例えば、ワクチンの初回接種後に自己免疫症状を発症した患者に対して、その後のワクチン接種を継続するかどうかは議論の余地がある。更に、ワクチン誘発性自己免疫疾患の診断には一般的な基準がなく、症例ごとのバイアスを織り込んで評価しなければならない。現在の課題は以下のとおりである。第一に、臨床医は、COVID-19 ワクチン接種と自己免疫現象との因果関係を評価するために、一貫性、強さ、その関係性の特異性、時間的關係を含む4つの基本原則を適用すべきである。第二に、私たちは、ワクチン関連リスクの程度を、全集団または特定のサブグループについて、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、正しい因果関係を特定し、根底にある生物学的メカニズムを明らかにするにあたって、適切な疫学的研究と動物モデルは当然である。これらの感染しやすい集団に対して、ワクチン誘発性自己免疫疾患のリスクとSARS-CoV-2感染への曝露リスクを比較検討すべきである。上で議論した情報は、COVID-19 ワクチン接種後の自己

**表 2 多様な COVID-19 ワクチン後に新規発病した異なる自己免疫現象**

自己免疫現象	ワクチン・タイプ
ワクチン誘発性免疫性血小板減少症	アデノウイルス・ベクター・ワクチンと 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 ワクチンとアデノウイルス・ベクター・ワクチン
ギラン・バレー症候群	mRNA ワクチンとアデノウイルス・ベクター・ワクチン
IgA 腎症	mRNA ワクチン
自己免疫性多発性関節炎	mRNA ワクチン
関節リウマチ	mRNA ワクチンとアデノウイルス・ベクター・ワクチン
バセドウ病	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

免疫症状の臨床評価と管理の指針となり、予防措置を講じ、ワクチンへの躊躇を管理する際に、極めて重要である。

### 結論

上で議論した情報に照らし、VITT、自己免疫性肝疾患、GBS、IgA 腎症を含む、新規発病の自己免疫症状の発症が、COVID-19 ワクチンと関連しているように思えることが、新たな証拠により示されている(表 2)。COVID-19 ワクチンが自己免疫症状を引き起こす、と尤もらしく考えられるメカニズムには、分子擬態、特定の自己抗体の産生、ある種のワクチン・アジュバントの役割、が含まれる。根底にある生物学的メカニズムを明らかにし、正確な因果関係を特定するには、更なる研究が当然である。

治療法に関して、ワクチン誘発性自己免疫に対する標準的な治療法は現時点で定義されていない。前述の証拠に基づき、ある特定の自己免疫疾患の診断がひとたび確定したら、リウマチ疾患に対する疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)、非ステロイド抗炎症薬(NSAID)、糖質コルチコイド、ギラン・バレー症候群に対する静脈内免疫グロブリン、自己免疫性肝疾患と SLE に対するプレドニゾンといった、症状の治療を施すべきである。尚、VITT の患者に対して、非ヘパリン抗凝固薬と静脈内免疫グロブリンの使用も推奨されている。

ワクチンに対するアレルギー反応は稀だが、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、多くのワクチン関連の副作用が報告されている。重要なことに、私たちは、COVID-19 パンデミックを制御し、COVID-19 の発症率と死亡率を阻止する際に、大規模なワクチン接種の圧倒的な便益を否定するつもりはない。私たちは、集団の中に免疫バリアを構築するため、世界中の COVID-19 ワクチン接種を推奨し、支持する。自己免疫事象の体系的な観察と継続的な経過観察は、自己免疫症状と COVID-19 ワクチン接種との潜在的な関連性、診断の特定のメカニズム、将来のワクチン接種のためのリスク階層化、を特定するうえで極めて重要だろう。更に、含まれた文献の多くは、時間的な関連性のみを示す症例

報告や横断研究だった。本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評価と管理を導く助けとなり得るだろう。