

1 COVID-19 ワクチンの初回投与後および SARS-CoV-2 感染後の神経系合併症

- Martina Patone
- らひる Handunnetthi
- Defne Saatci
- Jiafeng Pan 氏
- Srinivasa Vittal Katikireddi
- Saif Razvi 氏
- デービッド・ハント
- Xue W.MeI 氏
- シャロン・ディクソン
- Francesco Zaccardi
- カムレシュクンティ
- ピーター・ワトキンソン
- Carol A.C.Coupland 氏
- James Doidge 氏
- David A.Harrison 氏
- ロンメル Ravanan
- Aziz Sheikh 氏
- Chris Robertson&
- Julia Hippisley-Cox

Nature Medicine,vol.27,p.2144-2153(2021)この記事引用する

- 176k アクセス
- 28 引用文献
- 1837 altmetric 試験
- [Metricsdetails](#)

2021 年 11 月 29 日に本記事の改訂版が公表された。

この記事は更新されている。

2 抄録

COVID-19 の感染とワクチン接種に関連したまれな神経系合併症が新たに報告されており、規制当局、臨床、および公衆衛生上の懸念につながっている。我々は、ChAdOx1nCoV-19(n=20417752)または BNT162b2(n=12134782)の 1 回目の接種から 28 日後と SARS-CoV-2 陽性(n=2005280)後に発生した神経系合併症による入院について検討するため、自己対照症例集積研究を実施した。ChAdOx1nCoV-19 ではギラン・バレー症候群(IRR 2.90;95%CI:ワクチン接種後 15-21 日目で 2.15-3.92)とベル麻痺(IRR 1.29;95%CI:15-21 日目で 1.08-1.56)のリスクが上昇し、BNT162b2 ではギラン・バレー症候群(IRR 1.38;95%CI:15-21 日目で 1.12-1.71)のリスクが上昇していた。独立したスコットランドのコホートにより、ChAdOx1nCoV-2 とギラン・バレー症候群(IRR 2.32;95%CI:1-28 日目で 1.08-5.02)を含む SARS-CoV-2 検査陽性から 28 日後の全ての神経学的転帰のリスクが大幅に上昇していたことがさらに裏付けられた。全体として、ChAdOx1nCoV-19 接種者 1000 万人当たりのギラン・バレー症候群の超過症例数は 38 例、SARS-CoV-2 検査陽性後 1000 万人当たりの超過症例数は 145 例と推定された。要約すると、COVID-19 接種者では神経系合併症のリスクが上昇するものの、SARS-CoV-2 検査陽性後はこれらの合併症のリスクがより高くなる。5.25 009

3 主症状

COVID-19(coronavirus disease 19)のパンデミック(世界的大流行)を受けて、かつてないほどのスピードと規模でワクチンの開発と普及が進んでいる。ChAdOx1nCoV-19 や BNT162b2 などいくつかのワクチンが複数の国で使用が承認されており、ランダム化比較試験や実臨床での有効性研究¹²³⁴⁵⁶では、これらのワクチンが COVID-19 の感染、伝播、入院、死亡を減少させることが示されている。しかしながら、これらの臨床試験では、これらのワクチンのリスク・ベネフィットを継続的に評価したり、ワクチン接種後の臨床業務に情報を提供したりする上で重要となるまれな有害事象^{3,4}を検出するには検出力が不十分であったため、そのようなまれな有害事象を特定することは、現在では世界的な科学的優先事項となっている。

ChAdOx1nCoV-19 ワクチン接種後の脳静脈洞血栓症リスクの上昇は、まれな神経有害事象の一例である^{7,8}。これらの知見を受けて、英国、欧州のいくつかの国およびカナダの2つの州では、ChAdOx1nCoV-19 ワクチンの使用を制限するか、感染による重度の転帰のリスクが低い患者についてさらなるリスク・ベネフィット解析が行われるまでその使用を制限する措置が講じられた。さらに、ChAdOx1nCoV-19 の臨床試験³において治療群で横断性脊髄炎が2例確認されたことから、英国の Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency(MHRA)による慎重な規制当局の審査を含めて、試験が一時的に中断された。横断性脊髄炎の1例はワクチンとの因果関係がある可能性があると考えられ、まれな神経炎症性副作用と ChAdOx1nCoV-19 との関連性は除外できなかった。

世界中で大規模なワクチンプログラムが開始されて以降、ギラン・バレー症候群⁹¹⁰¹¹など、他の神経系有害事象と COVID-19 ワクチン接種との関連が新たに報告されている。さらに、サーベイランス研究では、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)感染とギラン・バレー症候群や脊髄炎¹²¹³などの神経系事象との関連が示唆されている。しかしながら、症例数が少ないことや選択バイアスや記録バイアスの可能性があることから、症例報告やサーベイランス研究には限界があり、COVID-19 ワクチンと感染に関連して発生する可能性のある神経系有害事象を詳細に評価することが緊急に必要とされている。

COVID-19 ワクチン接種に関する English National Immunization(NIMS)Database of COVID-19 vaccination には、ワクチン接種者全員のワクチンの種類、接種日、接種回数に関するデータが含まれてい

る。NIMS を個々の患者レベルで全国の死亡、入院、SARS-CoV-2 感染データのデータと関連付けて、ChAdOx1nCoV-19 または BNT162b2 ワクチンの 1 回目の接種と神経系合併症(急性中枢神経系脱髄事象、脳炎髄膜炎および脊髄炎、ギラン・バレー症候群、ベル麻痺、筋無力症疾患、出血性脳卒中およびくも膜下出血)との関連性を検討した。同じ集団を用いて、二次曝露としての SARS-CoV-2 検査で陽性となった場合と同じ神経疾患との関連性を調査した。発生率比(IRR),すなわち、ワクチン接種後または陽性検査後のリスク期間における各神経学的転帰による入院率または死亡率をベースライン期間と比較して推定した 1415 年の自己対照症例集積研究(SCCS)の方法論を用いて(図 2),1 を超える相対発生率はワクチン接種後または SARS-CoV-2 陽性検査後のリスク上昇を示す。また、SCCS デザインを用いて、スコットランドの全国コホートにおける神経学的転帰のリスクに関する独立した再現研究も実施した。

4 結果

2020 年 12 月 1 日から 2021 年 5 月 31 日までの間に、全体で 32552534 人が新型コロナウイルス感染症ワクチン(ChAdOx1nCoV-19,n=20417752;BNT162b2,n=12134782)の 1 回目の接種を受けた。ワクチン接種者のうち 2005280 人(約 6%)が SARS-CoV-2 検査で陽性と判定され、陽性者のうち 1838628 人(約 91%)がワクチン接種前に SARS-CoV-2 検査を受けていた。試験対象集団のベースライン特性を表 1 に示す。

表 1 2020 年 12 月 1 日から 2021 年 5 月 31 日までの間にイングランドで ChAdOx1nCoV-19 または BNT162b2 のいずれかのワクチンの接種を受けた人と SARS-CoV-2 検査で陽性と判定された人(いずれかのワクチンの接種を受けた人)のベースラインの人口統計学的特性

フルサイズのテーブル

各曝露(ChAdOx1nCoV-19,BNT162b2,BNT b 2 および SARS-CoV-2 検査陽性)の結果は、事前に設定された期間(0 日、1-7 日、8-14 日、15-21 日および 22-28 日)と 1-28 日の合計で得られた。これらの神経学的転帰が認められた被験者のベースライン特性を表 2 に示し、各曝露の直前および直後のリスク期間における各転帰の IRR を表 3 および図 1 に示す。

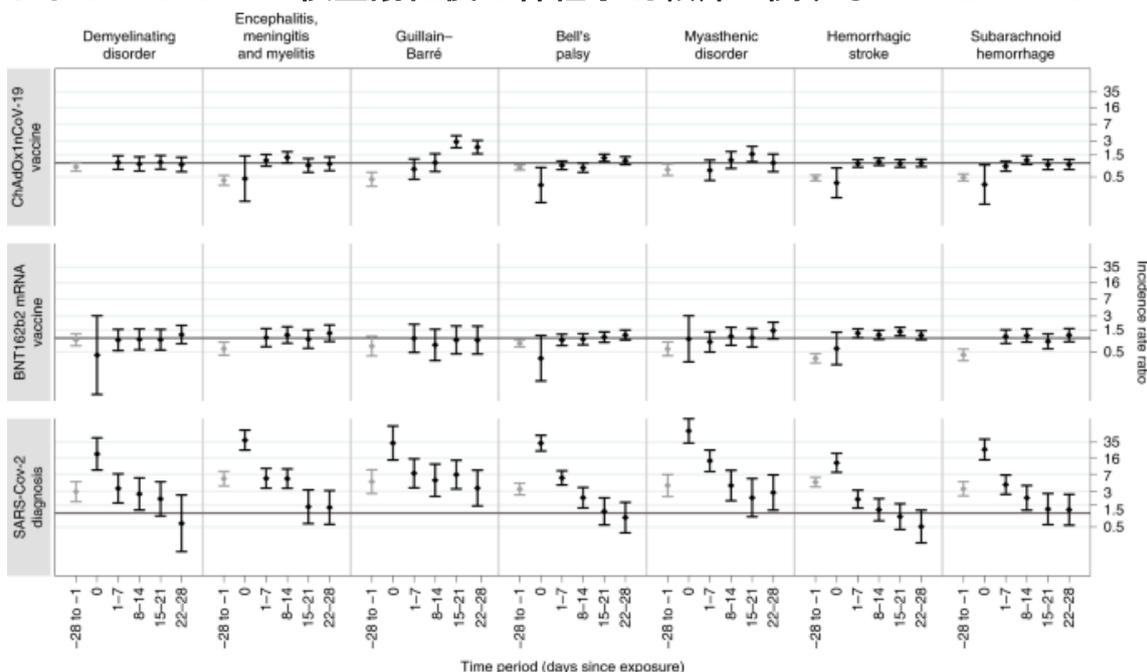
表 2 2020 年 12 月 1 日から 2021 年 5 月 31 日までの間にイングランドのワクチン接種集団において、COVID-19 ワクチンの初回投与後または SARS-CoV-2 感染後 28 日以内に個別の転帰が得られた患者の人口統計学的特性

[フルサイズのテーブル](#)

表 3 ワクチン接種直前および曝露直後と SARS-CoV-2 検査陽性前後の事前に定義されたリスク期間における個々の転帰の IRR と 95%CI(2020 年 12 月 1 日から 2021 年 5 月 31 日までのカレンダー時間で調整)

[フルサイズのテーブル](#)

図 1:ChAdOx1nCoV-19 ワクチン接種後、BNT162b2 ワクチン接種後、および SARS-CoV-2 検査陽性後の神経学的転帰に関する IRR と 95%CI



IRR は、各曝露後の事前に設定されたリスク期間(0、1-7、8-14、15-21 及び 22-28 日)及びリスク前の期間(曝露前 28 日)について示されており、32553534 例のワクチン接種者からなる集団を用いて算出された。横の太線は IRR 1 を示している。

[フルサイズの画像](#)

5 神経学的転帰

6 中枢神経系の急性脱髄イベント

計 1105 人が中枢神経系の急性脱髄イベントで入院した。このうち 131 人 (11.9%) が SARS-CoV-2 検査で陽性と判定され、うち 121 人 (10.9%) がワクチン接種前に陽性と判定され、全体での死亡者数は 5 人未満であった。ChAdOx1nCoV-19 または BNT162b2 のワクチン接種と急性中枢神経系脱髄イベントによる入院との間には、事前に定めた 7 日間のリスク期間のいずれにおいても関連性は認められなかった。SARS-CoV-2 検査で陽性と判定された当日 (IRR 19.34; 95% CI: 8.63-43.38)、陽性判定後 1-7 日 (IRR 3.45; 95% CI: 1.67-7.14) および 8-14 日 (IRR 2.61; 95% CI: 1.17-5.84) では、急性中枢神経系脱髄イベントによる入院または死亡のリスク上昇が認められた。曝露後 1-28 日では ChAdOx1nCoV-19 (IRR 0.97; 95% CI: 0.78-1.22) または BNT162b2 (IRR 1.02; 95% CI: 0.75-1.40) との間に関連性は認められなかったが、SARS-CoV-2 感染との関連性の可能性が認められた (IRR 1.67; 95% CI: 0.93-3.00)。

7 脳炎、髄膜炎、および脊髄炎

脳炎、髄膜炎および脊髄炎に関連した入院は 1285 人に発生した。このうち 255 人 (19.8%) が SARS-CoV-2 陽性であり、うち 213 人 (16.6%) がワクチン接種前に陽性であった。39 人が死亡した (うち 6 人が陽性)。ChAdOx1nCoV-19 ワクチン接種後には脳炎、髄膜炎および脊髄炎のリスクが高まる傾向がみられ (8-14 日目の IRR 1.32; 95% CI: 0.99-1.76)、7 日間のリスク期間のいずれにおいても BNT162b2 ワクチンとの関連は認められなかった。この転帰については、SARS-CoV-2 陽性の検査当日 (IRR 38.57; 95% CI: 23.41-63.56)、陽性の検査後 1-7 日 (IRR 5.71; 95% CI: 3.49-9.32)、8-14 日 (IRR 5.63; 95% CI: 3.64-9.15) に入院または死亡のリスクが上昇した。曝露後 1-28 日の時点では、ChAdOx1nCoV-19 (IRR 1.07; 95% CI: 0.87-1.31) と BNT162b2 (IRR 1.14; 95% CI: 0.86-1.51) との関連性は認められなかったが、SARS-CoV-2 感染との関連性が確認された (IRR 2.07; 95% CI: 1.78-4.11)。

8 (guillain-Barrésyndrome)ギラン-バレー症候群(guillain-Barré

ギラン-バレー症候群に関連した入院は 622 人に発生した。このうち 110 人 (17.7%) が SARS-CoV-2 検査で陽性と判定され、うち 99 人 (15.9%) がワクチン接種前に陽性と判定され、11 人が死亡した (SARS-CoV-2 検査はいずれも陽性ではなかった)。ChAdOx1nCoV-19 の 1 回目接種後 15-21 日目 (IRR, 2.90; 95% CI: 2.15-3.92) および 22-28 日目 (IRR, 2.21; 95% CI: 1.59-3.09)

では、ギラン・バレー症候群による入院または死亡のリスク上昇が認められた。BNT162b2 ワクチンとの関連は認められなかった。SARS-CoV-2 検査で陽性と判定された後にギラン・バレー症候群のリスク上昇が認められた(0 日目の IRR 33.37;95%CI:14-21-78.36;1-7 日目の IRR 7.36;95%CI:3-57-15.18;8-14 日目の IRR 5.19;95%CI:2-31-11.65;15-22 日目の IRR 6.89;95%CI:3-37-14.09;22-28 日目の IRR 3.51;95%CI:1-44-8.57)。ワクチン接種後 1-28 日目には、ChAdOx1nCoV-19 ワクチン接種後にギラン・バレー症候群のリスク上昇が認められたが(IRR 2.04;95%CI:1-60-2-60),BNT162b2 ワクチン接種後には認められなかった(IRR 0.86;95%CI:0-54-1-36)。また、SARS-CoV-2 検査で陽性と判定された後 1-28 日間(IRR 5.25;95%CI:3-009-18)にギラン・バレー症候群のリスク上昇が認められた。

9 ベル麻痺

3249 人がベル麻痺で入院した。このうち 391 人(12.0%)が SARS-CoV-2 検査で陽性と判定され、うち 334 人(10.3%)がワクチン接種前に陽性と判定された。死亡例はなかった。ChAdOx1nCoV-19 の 1 回目の接種から 15-21 日後にベル麻痺による入院リスクの上昇が認められた(IRR,1.29;95%CI:0.8-1-1-56)。BNT162b2 ワクチンとの関連は認められなかった。SARS-CoV-2 検査で陽性と判定された後にベル麻痺リスクの上昇が認められた(IRR,33.23;95%CI:0 日目の 22,57-48.94;IRR,5.84;95%CI:1-7 日目の 4,09-8.33;IRR,2.17;95%CI:8-14 日目の 1,30-3.63)。曝露後 1-28 日の期間中に ChAdOx1nCoV-19(IRR,1.07;95%CI:0.94-1.21),BNT162b2(IRR,1.06;95%CI:0.90-1.26)または SARS-CoV-2 感染(IRR,1.34;95%CI:0.91-1.97)との関連は認められなかった。ベル麻痺患者のコホートでは、少数の患者(6%)で同時に脳硬塞が疑われた。これらの対象者を除外して事後的な感度分析を実施したが、結果は主解析から変化しなかった(補足表 1)。

10 筋無力症

831 人が筋無力症のために入院した。そのうち 137 人(16.5%)が SARS-CoV-2 検査で陽性と判定され、うち 110 人(13.2%)がワクチン接種前に陽性と判定され、30 人が死亡した(うち 10 人が SARS-CoV-2 検査で陽性と判定された)。ChAdOx1nCoV-19 の 1 回目の接種から 15-21 日後には、筋無力症による入院または死亡のリスク上昇が認められた(IRR,1.57;95%CI:1-07-2-30)。BNT162b2 ワクチンとの関連は認められなかった。SARS-CoV-2 検

査で陽性と判定された後には、筋無力症による入院または死亡のリスク上昇が認められた(0日目のIRR 61.32;95%CI:33-43-112.50;1-7日目のIRR 13.74;95%CI:8-07 23-41;8-14日目のIRR 3.98;95%CI:1.86-8.52;22-28日目のIRR 2.81;95%CI:1.16-6.79)。曝露後1-28日の期間では、ChAdOx1nCoV-19(IRR 1.23;95%CI:0.94-1.62)またはBNT162b2(IRR 1.18;95%CI:0.88-1.59)との関連は認められなかったが、SARS-CoV-2検査で陽性と判定された後にはリスク上昇が認められた(IRR 3.01;95%CI:1.70-5.36)。

11 出血性脳卒中

出血性脳卒中による入院は3503件あり、そのうち483人(13.8%)がSARS-CoV-2検査で陽性と判定され、うち392人(11.2%)がワクチン接種前に陽性と判定され、803人が死亡した(83人のうちSARS-CoV-2検査で陽性と判定された)。事前に規定された期間のいずれにおいても、ChAdOx1nCoV-19ワクチンとの関連は認められなかった。BNT162b2の1回目の接種から1-7日後(IRR 1.27;95%CI:1.02-1.59)および15-21日後(IRR 1.38;95%CI:1.12-1.71)に出血性脳卒中による入院または死亡のリスク上昇が認められた。SARS-CoV-2検査で陽性と判定されてから最長7日後(IRR 12.42;95%CI:0.73-19.95;IRR 2.01;95%CI:1-7日目の1.29-3.15)に出血性脳卒中のリスク上昇が認められた。ワクチン接種後1-28日間ではChAdOx1nCoV-19との関連は認められなかったが(IRR 0.91;95%CI:0.88-0.94)、BNT162b2ワクチンとの関連は認められた(IRR 1.24;95%CI:1.07-1.43)。SARS-CoV-2検査で陽性と判定されてから1-28日後のSARS-CoV-2感染との関連は認められなかった(IRR 0.85;95%CI:0.57-1.26)。

12 くも膜下出血

くも膜下出血による入院は2055件あり、そのうち262人(12.7%)がSARS-CoV-2検査で陽性と判定され、うち220人(10.7%)がワクチン接種前に陽性と判定され、273人が死亡した(このうち27人がSARS-CoV-2検査で陽性と判定された)。ChAdOx1nCoV-19およびBNT162b2ワクチンとくも膜下出血との間に関連は認められなかった。また、SARS-CoV-2陽性判定当日(IRR 24.22;95%CI:14.50-40.45)と、陽性判定から1-7日後(IRR 4.17;95%CI:2.59-6.71)および8-14日後(IRR 2.15;95%CI:1.16-3.99)に、くも膜下出血による入院または死亡のリスク上昇が認められた。曝露後1-28日間ではChAdOx1nCoV-19(IRR 1.01;95%CI:0.86-1.18)またはBNT162b2(IRR

1.05;95%CI:0.84-1.30)との間に関連は認められなかったが、SARS-CoV-2 感染後の潜在的なリスク上昇(IRR 1.51;95%CI:0.96-2.36)が認められた。

13 ギラン-バレー症候群およびベル麻痺:複合アウトカム

顔面筋の筋力低下がギラン・バレー症候群のスペクトラムに含まれる可能性があることから、本研究では、ChAdOx1nCoV-19 および BNT162b2 のワクチン接種の前後で同一被験者を対象として、ベル麻痺とギラン・バレー症候群の同時発生による入院または死亡のリスクを検討した。ベル麻痺とギラン・バレー症候群の両方で入院した患者は 34 人であった。このうち 27 人は両疾患で同日に入院したが、7 人はベル麻痺、その後ギラン・バレー症候群で入院した。ChAdOx1nCoV-19 のワクチン接種後 15-21 日 (IRR,28.86;95%CI:5~45-152~74)および 22-28 日 (IRR,13.35;95%CI:2~48-72~92)でベル麻痺とギラン・バレー症候群の同時発生のリスクが上昇することが明らかにされ(Supplementary Table 2),ワクチン接種後 1-28 日間では ChAdOx1nCoV-19 ワクチンとの間に正の相関(IRR,12.66;95%CI:2~70-59~21)が認められたが、BNT162b2 ワクチンとの間には相関は認められなかった(Supplementary Table 2)。SARS-CoV-2 検査が陽性であった患者ではイベント数が少なかったため、SARS-CoV-2 感染に関連する IRR は推定されなかった。

14 スコットランドの全国データ

スコットランドでは、2020 年 12 月 1 日から 2021 年 5 月 31 日までの間に、1982678 人が ChAdOx1nCoV-19 ワクチンの 1 回目の接種を受け(イングランドの約 10%),1077626 人が BNT162b2 ワクチンの 1 回目の接種を受け(イングランドの約 10%),接種者のうち 117554 人(約 3%)が接種前または接種後のいずれかで SARS-CoV-2 陽性と判定された。接種者の年齢分布および何らかの既往疾患を有する接種者の割合は、スコットランド人集団と英国人集団で同様であった(補足表 3a)。

ワクチン接種後 1-28 日間における ChAdOx1nCoV-19 とギラン・バレー症候群との関連は、補足表 3b に示すように、スコットランドでも再現された (IRR,2.31;95%CI:1.025-24)。このリスク上昇のタイミングは、イングランドでみられた結果(IRR,8-14 日間で 2.15[95%CI:0.63-7.31],15-21 日間で 4.79[95%CI:1.72-13.38],22-28 日間で 3.60[95%CI:1.11-11.0.65])と一致して

いた(補足表 3c)。ワクチン接種後 1-28 日間における BNT162b2 と出血性脳卒中との関連は認められなかった(IRR,0.65;95%CI:0.35-1.20)。SARS-CoV-2 検査陽性の結果は英国のデータと類似しており、陽性となった後に神経学的転帰のリスクが上昇するという結果であったが、母集団が小さく感染率が低かったため、推定値は概して不正確であった。

15 年齢群及び性別による部分集団解析

ワクチン接種と年齢群(50 歳以上 50 歳以下)および性別との交互作用を検討した結果、ワクチン接種後のリスク上昇が認められた。補足表 4a に交互作用検定の結果を示した。交互作用項が統計学的に有意であった場合、年齢群または性別による部分集団解析の IRR が補足表 4b に報告されている。年齢群と ChAdOx1nCoV-19 ワクチンに関連する筋無力症のリスクとの間に有意な交互作用($P=0.016$)が認められた($P=0.007$)。50 歳以下の集団では、年齢群と ChAdOx1nCoV-19 ワクチンに関連する筋無力症のリスクとの間に有意な交互作用($P=0.162$)が認められた($P=0.075$)。BNT162b2 ワクチンに関連する出血性脳卒中のリスク上昇は女性参加者で有意に高かった($P=0.014$):女性参加者の出血性脳卒中の IRR は 1-7 日目では 0.96(95%CI:0.70-1.34),15-21 日目では 1.84(95%CI:1.34-2.54)であったのに対し、男性参加者では 1-7 日目で 1.13(95%CI:0.82-1.57),15-21 日目では 0.98(95%CI:0.70-1.38)であった。40-2 15-21 2.44

16 曝露による過剰なイベント

1 回の超過イベントに必要な曝露回数と各アウトカムに対する曝露 1000 万件当たりの超過イベント数を推定した(Supplementary Table 5)。例えば、ChAdOx1nCoV-19 では、ワクチン接種後 1-28 日間で接種者 1000 万人当たり 38 件のギラン・バレー症候群超過イベントが発生した。BNT162b2 では、ワクチン接種後 1-28 日間で接種者 1000 万人当たり 60 件の出血性脳卒中の増加がみられた。SARS-CoV-2 感染では、陽性判定後 1-28 日間で、陽性判定者 1000 万人当たり 123 件の脳炎・髄膜炎および脊髄炎の増加、145 件のギラン・バレー症候群の増加がみられた。

17 陰性対照および陽性対照のアウトカムとの関連

曝露と陰性対照のアウトカムとしてのセリアック病および陽性対照のアウトカムとしてのアナフィラキシーとの関連を検討したところ、ワクチン曝露についてあらかじめ設定された期間を通じてセリアック病(陰性対照)のリスク上昇は認められなかったが、ワクチン接種当日のリスクは低下していたことが判明した。アナフィラキシー(陽性対照)では、両ワクチンともに1回目接種後0-7日間は予想されたリスク上昇が認められたが、それ以降の期間では認められなかった(補足表6)。

18 感度分析

結果の頑健性を確認するために、いくつかの感度解析を実施した。全体として、主な結果は、死亡(出血性脳卒中を除く)、2回目のワクチン接種を受けた患者の除外、記録の遅延の可能性の調整による打ち切りに対する感度が低かった。これらの感度解析の結果を補足表7a及び拡大データ図1及び図2に示す。また、28日間のリスク期間の適合性を検証し、診断の遅れによるイベントの見逃しを回避するため、曝露リスク期間を5週間に延長した。結果は主解析(補足表7b)と同様であった。ChAdOx1nCoV-19 ワクチン接種後29-35日間にギラン・バレー症候群リスクの上昇が認められた(IRR,1.55;95%CI:0.3-2-1.34)。

さらに、解析対象をワクチン接種前にSARS-CoV-2検査で陽性と判定された患者に限定したが、結果はSARS-CoV-2検査の曝露に関する主解析から変化しなかったことから(補足表7c),SARS-CoV-2検査で陽性と判定された後に神経系合併症のリスクが高まることが示唆された。ワクチン接種後の感染者数が少なすぎたため、意味のある追加解析を行うことはできなかった。また、解析対象をSARS-CoV-2検査で陽性と判定されなかった患者に限定したところ、いずれのワクチン曝露についても主解析と同様の結果が得られた(補足表7d)。

19 討論

32,000,000人以上を対象としたこの大規模な集団ベースの研究では、ChAdOx1nCoV-19およびBNT162b2ワクチンならびにSARS-CoV-2感染に関連した神経学的有害事象が調査された。その結果時宜を得た重要な知見がいくつか特定された。第1に、ChAdOx1nCoV-19ワクチン接種者では、ギラン・バレー症候群(15-21日および22-28日)、ベル麻痺(15-21日)、お

よび筋無力症(15-21日)による入院リスクの上昇が認められた。第2に、BNT162b2 ワクチン接種者では、出血性脳卒中(1-7日および15-21日)による入院リスクの上昇が認められた。最後に、SARS-CoV-2 検査陽性後の神経学的転帰(中枢神経系の急性脱髄イベント、脳炎髄膜炎および脊髄炎、ギラン・バレー症候群、ベル麻痺、筋無力症、出血性脳卒中およびくも膜下出血など)のリスクが大幅に上昇したことが確認された。出血性脳卒中以外の結果は感度解析に対して頑健であり、アウトカムはその後の曝露に影響を及ぼさないという仮定を評価した結果から、我々の結果に信憑性がもたらされた。

ChAdOx1nCoV-19 ワクチンの接種を受けた患者では、1-28日間のリスク期間に曝露した1000万人当たり38例のギラン・バレー症候群の超過症例が推定されたが、BNT162b2 ワクチンの接種を受けた患者ではギラン・バレー症候群のリスク上昇は認められなかった。3,000,000人以上のスコットランド出身の独立した全国コホートを用いてこれらの知見を再現したところ、ChAdOx1nCoV-19 ワクチンとギラン・バレー症候群との関連性が強く裏付けられた。研究デザインと感度分析では、固定共変量による交絡、季節性、ワクチン接種前後の素因となる感染への様々な曝露など、この関連性に関連するいくつかの重要な問題が検討された。ChAdOx1nCoV-19 ワクチンがギラン・バレー症候群の病因に寄与すると考えられる一方でBNT162b2 ワクチンが寄与しない理由は依然として不明である。アデノウイルスベクターをベースとするChAdOx1nCoV-19に対する抗体が末梢神経の構成要素と交差反応できるかどうかを評価するにはさらなる研究が必要であり、さらにChAdOx1nCoV-19 ワクチンの接種を受けた患者でギラン・バレー症候群とベル麻痺が併発することが明らかにされた。臨床的には、これはギラン・バレー症候群の亜型である可能性が高く、ChAdOx1nCoV-19 ワクチン1617後に顔面の筋力低下を伴うギラン・バレー症候群型の症例報告が新たに報告されていることと一致する。

BNT162b2 ワクチンの接種を受けた患者については、接種後28日間に曝露した1000万人当たり60例の出血性脳卒中の超過症例を推定したところ、ChAdOx1nCoV-19 ワクチンの接種を受けた患者では、出血性脳卒中のリスク上昇は認められなかった。しかしながら、BNT162b2 と出血性脳卒中との関連性の大きさは、致死的事象を考慮に入れた感度解析では低下していた。興味深いことに、BNT162b2に関連する出血性脳卒中のリスク上昇は男性よりも女性の方がかなり高かったことから、性別がこのリスクをさらに

修飾する可能性が示唆された。この2つのワクチン間のリスクの不均衡の根底にある機序は明らかではないが、mRNA ワクチン 1819 の接種を受けた個人で免疫性血小板減少性紫斑病のリスクが上昇することがいくつかの報告で示唆されており、これが大出血イベントの一因となる可能性がある。BNT162b2 ワクチンと出血性脳卒中との関連性がスコットランドのデータを用いて再現されなかったことは注目に値するところであり、この知見についてはさらなる検証が必要である。

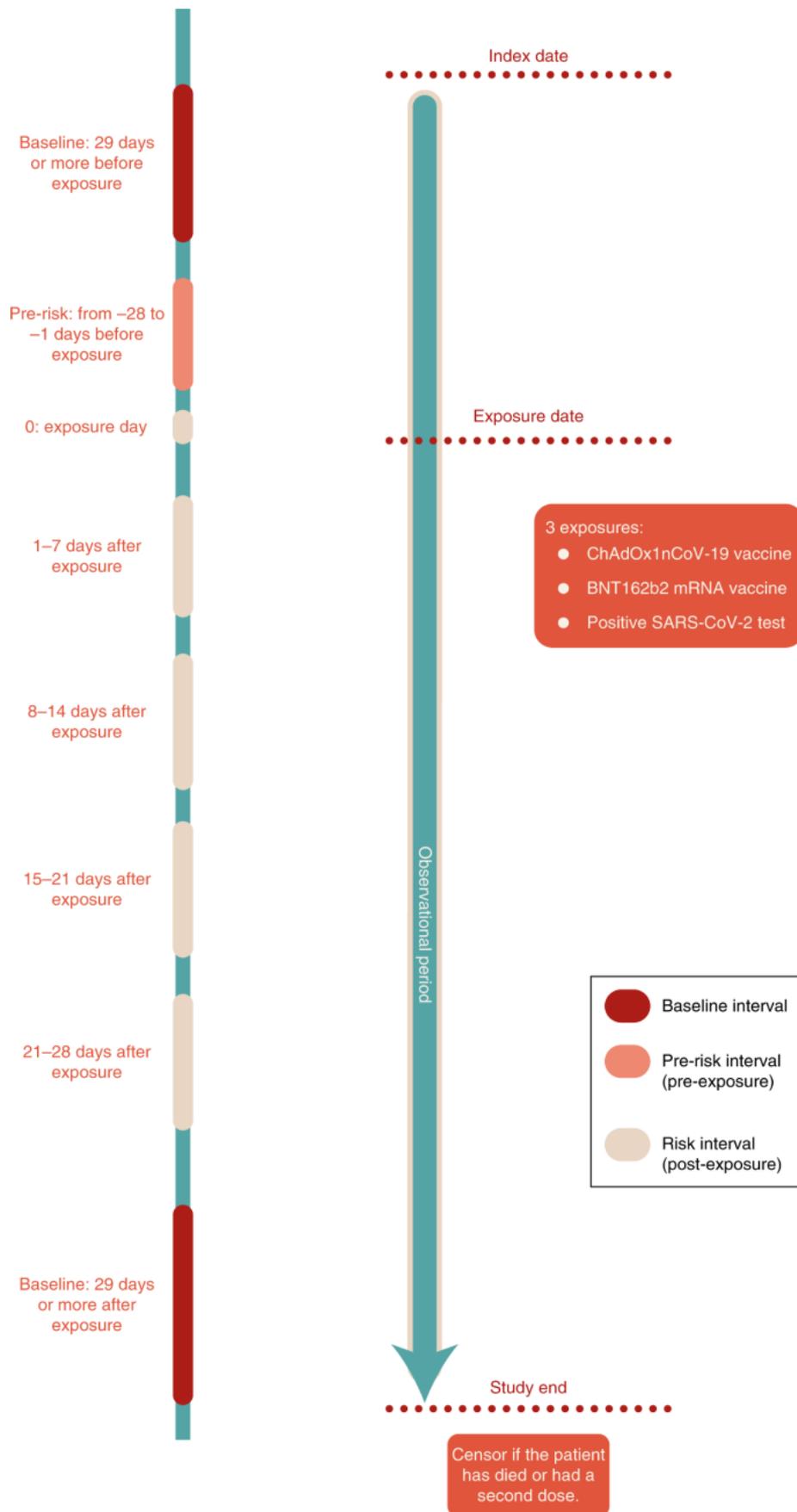
1415 年に実施された過去のサーベイランス研究では、調査対象となった全ての神経疾患が SARS-CoV-2 感染自体に関連していることが確認された。具体的には、脳炎・髄膜炎や脊髄炎(曝露 1000 万人当たり 123 例の超過)、筋無力症(曝露 1000 万人当たり 163 例の超過)、ギラン・バレー症候群(曝露 1000 万人当たり 145 例の超過)などの炎症性疾患が、陽性判定後 1-28 日間に過剰に発生していたことが判明した。ワクチン接種前に陽性と判定された患者に限定した後付解析では、結果に変化はみられなかった。残念ながら、ワクチン接種後に SARS-CoV-2 陽性と判定された患者の数が少なすぎたため、この集団における神経系合併症のリスクを評価することはできなかった。これらの神経系アウトカムに対する IRR が最も高かったのは一般的に 0 日目(陽性判定が出た日)であった。入院が SARS-CoV-2 検査のきっかけとなる可能性があるため、0 日目をリスク期間として含めたが、これは感染に関連する全体的なリスクを過大評価または過小評価する可能性がある。スコットランドの感染者数(3%)はイングランドの感染者数(約 6%)よりもはるかに少なかった。これは両国の感染率と封じ込め対策の違いを反映している。

この研究で得られた知見には、臨床上および公衆衛生上の明確な意味がある。重要なことに、我々の集団では、感染による神経系合併症のリスクがワクチン接種による有害事象のリスクよりも大幅に高いことが判明した(例えば、SARS-CoV-2 検査陽性者と ChAdOx1nCoV-19 陽性者では、接種者 1000 万人当たりのギラン・バレー症候群の超過症例数がそれぞれ 145 例であったのに対し、ChAdOx1nCoV-19 陽性者では、接種者 1000 万人当たりの有害事象の超過症例数がそれぞれ 38 例であった)。これには継続的な分析とモニタリングが必要である。この研究で報告されたワクチン接種および感染による神経系合併症はまれであることは明らかであるが、これらのまれな合併症は長期ケアを必要とする生涯にわたる障害を引き起こす可能性がある。これらの結果を総合すると、早期診断の促進や医療提供のための

資源配分など、臨床意思決定に役立つタイムリーで貴重な情報が得られる。一部のギラン・バレー症候群患者では ICU への長期入院が必要となる可能性があることから、ICU の資源計画に

この研究にはいくつかの強みがあった。第一に、ChAdOx1nCoV-19 と BNT162b2 の両方のワクチンが迅速かつ大規模に導入されたことを考慮すると、英国はこの研究を実施する理想的な場所であった。第二に、この研究は前向きに記録された医療データを対象とした集団ベースの研究であり、症例報告に関連する回収バイアスと選択バイアスが回避された。第三に、大規模なサンプルサイズにより、臨床試験では評価できないようなまれな神経学的転帰を調査するのに十分な検出力が得られた。第四に、SCCS 研究デザイン(図 2)により、固定された特性から潜在的な交絡が除去され、研究期間が週毎のブロックに分解されることで時間的な交絡が考慮された。最後に、ChAdOx1nCoV-19 ワクチンがその後のギラン・バレー症候群リスクの上昇と関連するという重要な知見が、スコットランドの全国データを用いて独立して再現された。

図 2:SCCS 試験計画の概略図



指標日から試験終了日まで各患者を追跡し、死亡が認められた場合又は2回目のワクチン接種を受けた場合は打切りとする。リスク間隔(曝露後 0、1-7、8-14、15-21 及び 22-28 日)、プレリスク間隔(曝露前 28 日間)及びベースライン期間(試験開始から曝露前 29 日間及び曝露後 29 日間から試験終了まで)を示す。

フルサイズの画像

この研究にはいくつかの限界があった。2 回目のワクチン接種後の転帰に関するデータが研究時点では限られていたため、最初の接種のみに関連するリスクを検討した。さらに、Hospital Episode Statistics データベースで使用されているコーディングを考慮すると、フィッシャー症候群を含むギラン・バレー症候群の変異体を区別することは不可能であった。また、入院件数と死亡率のみを調査したことを考慮すると、軽度の神経疾患を有する患者の一部が含まれていなかった可能性があり、ワクチン接種と感染による神経系の有害事象の全体的な負担が過小評価されていた可能性がある。過去 2 年間にこれらの神経疾患で入院したことのある患者のみを除外したことを考慮すると、一部の筋無力症疾患による入院は、以前は良好にコントロールされていた筋無力症疾患の増悪を反映している可能性がある。スコットランドの複製コホートは研究コホートよりも小規模であったため、推定値の精度が低く、より小さな効果サイズで結果を再現するには十分な統計的検出力がなかった。

要約すると、この集団ベースの研究では、ChAdOx1nCoV-19 および BNT162b2 ワクチンならびに SARS-CoV-2 感染に特異的ないくつかのまれな神経学的有害事象が同定され、定量化されできた。これらの知見は、これらのワクチンを使用している他の国にも当てはまる可能性が高く、国際的に同様に大規模なデータセットでこれらの結果を再現することが有用と考えられる。臨床医はこれらのまれな合併症を認識すべきであり、この研究で得られた知見は、リスク・ベネフィット評価と医療資源配分の面で政策立案者にとって最も重要なものとなるであろう。重要なことに、SARS-CoV-2 感染後の有害な神経学的事象のリスクはワクチン接種に伴うリスクよりもはるかに高く、進行中のワクチン接種プログラムの有益性が強調されている。

20 方法

National Health Service Research Ethics Committee(NHS REC)の承認は East Midlands-Derby Research Ethics Committee から得られた[参考文献 04/03/2021]。

22 データ

NIMS Database of COVID-19 vaccination を用いてワクチン曝露を特定したが、これにはワクチン接種者全員のワクチンの種類、接種日、接種回数などが含まれており、SARS-CoV-2 に関する国家感染データは Public Health England(PHE)から入手した。

この研究では、International Classification of Diseases 10(ICD-10)コードを用いて、関心のある神経学的アウトカムを定義した(補足表 8)。診断は Hospital Episode Statistics(HES)から抽出された。HES は英国の National Health System(NHS)病院への全入院の詳細を含むデータベースである。

我々は NIMS を個人レベルで、死亡率(Office for National Statistics,ONS)、入院件数(HES)、SARS-CoV-2 感染データ(PHE)に関する国家データと関連付けた。この情報は現在、拡張データの図 3 に要約されている。

23 試験デザイン

SCCS のデザインは当初、ワクチンの安全性を検討するために開発された 1415。この方法では対象とするアウトカム(症例)を得た個人のみを対象とし、対象とするアウトカムの一定期間(例えば、ワクチン接種直後)での発生率(各症例での)と曝露しなかった期間(すなわちベースライン)での発生率を比較する。1 を超える相対発生率は、ワクチン接種後または SARS-CoV-2 検査陽性のリスク上昇を示す。各症例を条件とする解析であることを考慮すると、性別、民族、慢性疾患など治験期間中の固定された特性は本質的にコントロールされており、季節変動などの時間的に変動する要因については、解析で調整する必要がある。

各アウトカムの SCCS 解析に用いられた各データセットがどのように作成されたかを示すフローチャートを拡大データ図 3 に示す。

24 試験期間及び対象患者

我々は、英国で進行中の COVID-19 ワクチン接種プログラム(2020 年 12 月 8 日に開始)において、ChAdOx1nCoV-19 または BNT162b2 ワクチンと神経合併症との関連を検討したほか、SARS-CoV-2 陽性検査とワクチン接種者における関心対象の神経疾患との関連も検討した。関心対象の神経アウトカムごとに個別の解析が実施された。対象者は、1 回以上のワクチン接種を受けており、16 歳以上で、2020 年 12 月 1 日から 2021 年 5 月 31 日(最終データ更新日)の間に関心対象のアウトカムにより入院または死亡した場合に、各研究コホートへの組み入れ適格者とみなされた。追跡調査は開始時点(2020 年 12 月 1 日)から研究期間終了時(2021 年 5 月 31 日)、2 回目の接種日または死亡日のいずれか早い時点まで実施された。研究期間中の最初のアウトカムイベントのみが対象とされた。研究期間開始前 2 年間に同じアウトカムで入院した患者は除外された。mRNA-1273(Moderna)ワクチンの接種を受けた患者は、意味のある解析を行うには症例数が少なすぎることから除外された。

25 アウトカム

本研究の神経アウトカムは、SARS-CoV-2 感染およびワクチン接種による新たな神経合併症の報告を文献で検索した結果に基づいて事前に選択されたものであり、中枢神経系の急性脱髄事象、脳炎・髄膜炎および脊髄炎(脳障害を除く)、ギラン・バレー症候群(フィッシャー症候群を含む全てのギラン・バレー症候群の亜型を内包する)、ベル麻痺、筋無力症、出血性卒中およびくも膜下出血などが含まれていた。末梢神経障害などのその他のアウトカムは、入院に至る可能性が低い(特に本研究では 28 日のリスク期間内)ため除外された。ICD-10 コードを用いて各アウトカムを定義した(Supplementary Table 8 に記載されている)。アウトカムは、当該イベントによる最初の入院であるか、当該イベントとともに死亡診断書に記録された死因であるかが特定された。

26 曝露

曝露変数は、ChAdOx1nCoV-19 または BNT162b2 ワクチンの 1 回目の接種と SARS-CoV-2 の 1 回目の感染(試験期間中(接種前または後のいずれ

か)の COVID-19 ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)検査陽性と定義)とされた。曝露リスク間隔は、検討対象の有害事象が曝露後 28 日を超えて曝露と関連する可能性は低いと仮定した上で、あらかじめ定められた期間(各曝露日後 0 日、1-7 日、8-14 日、15-21 日および 22-28 日)と定義した。したがって、ワクチン接種前に転帰を経験した患者はおそらく症状が改善するまでワクチン接種を延期すると想定し、解析には pre-risk 期間(ワクチン接種または SARS-CoV-2 検査の直前 1-28 日と定義)を含めた。その後、ベースライン期間は 2020 年 12 月 1 日から曝露日の 29 日前まで、曝露日の 29 日後から 2021 年 5 月 31 日またはそれより早い場合は打ち切り日までと定義された。関心のあるイベントによる入院は COVID-19 検査のきっかけとなる可能性がある。そのようなイベントは SARS-CoV-2 感染によって引き起こされる可能性があるが、その検出に関与する逆の因果関係によってバイアスが誘発される。感染の影響を過大評価または過小評価する可能性があるため、バイアスを減らすために 0 日目をリスク期間に割り付けた。

27 季節性と COVID-19 のパンデミック期

関心のあるアウトカムには季節的な変動があるものもある。例えば、ギラン・バレー症候群は冬季に多くみられる²¹。さらに、入院は COVID-19 による医療システムへのプレッシャーの影響を受けたものと考えられ、COVID-19 はパンデミック期間中に一様ではなかった。これらの基礎的な季節的影響を考慮して、観察研究期間を週に分割し、統計モデルの因子変数として週を調整した。その際、パンデミックによる入院率の変化を説明する基礎となる季節性を調整した非曝露期間と比較して、ワクチン接種後 28 日までの曝露期間における相対発生率を推定した。曝露期間が観察期間に対して長い場合、季節性の変動とワクチンの効果を区別することは不可能であろう。しかしながら、曝露期間が比較的短く(28 日)、28 日後にワクチン接種患者がベースライン期間に戻り、各間隔で曝露症例と非曝露症例の両方が現れることを考慮すると、このようなことが起こる可能性は低いと考えられた (Extended Data Fig 4)。

28 統計解析

SCCS モデルは、リスク期間をオフセットした条件付ポアソン回帰モデルを用いて適合され、IRR、ベースライン期間と比較したリスク期間における関心

対象の各アウトカムに起因する入院率又は死亡率及びそれらの 95%CI は、時間変動共変量として週数を調整した SCCS モデルを用いて推定された。両ワクチンと SARS-CoV-2 の感染に対する曝露条件が同じモデルに含まれていた。

(1)アウトカムにより死亡した患者を除外し、(2)解析患者を除外し、(2)解析対象をワクチン接種後の期間に限定し、転帰による死亡時の打ち切りは行わないという仮定に基づいて、結果の頑健性を評価した。また、(3)試験期間を 2021 年 5 月 1 日までに限定し、データの報告遅延の可能性を評価した。また、(4)解析対象をワクチン接種を 1 回のみ受けた患者に限定し、(5)ワクチン接種後 12 週時または 2 回目(それより早い場合)の接種日で打ち切りとすることで、追跡期間の選択を検証した。28 日以降の事象はワクチンと関連しないという仮定を検証するため、曝露後 35 日間のリスク期間を設定して追加解析を実施した。

SARS-CoV-2 検査陽性に関連して推定された IRR の妥当性をさらに検証するため、解析対象をワクチン接種前に SARS-CoV-2 検査陽性であった患者のみに限定した。

これらの解析には Stata version 17 が使用された。

29 効果の絶対尺度

SCCS の手法を用いても絶対リスク差を求めることはできない。ここでは、有害な転帰が 1 つ過剰になるために必要な曝露回数と各転帰に対する曝露 1,000 万件当たりの事象の過剰数を推定するために開発された方法 22 を用いて、各曝露の影響を絶対値で測定することで IRR の推定値を補完した。

30 年齢および性別との相互作用

解析にはこれらの共変量と曝露との間の交互作用の項を含めることにより、ワクチン曝露とアウトカムとの関連性が性別または年齢に依存するかどうかを検討した。交互作用の項を評価するために尤度比検定を用いた。交互作用が有意であった場合は、結果を別々の部分集団に分けて提示した。

31 陰性対照および陽性対照

曝露とセリアック病との関連性を陰性対照のアウトカム 23(ワクチン接種や SARS-CoV-2 感染とは関連しないと想定されている)として検討したほか、アナフィラキシーとの関連性を陽性対照のアウトカムとして検討した。アナフィラキシーはいずれかのワクチンを接種した直後に発生する可能性があるため 24。

32 SCCS の仮定を評価する

SCCS の仮定とモデル化の選択をさらに評価するために、データを視覚的に検討した。各結果について、ワクチン接種前またはワクチン接種後の時点での事象の発生数をヒストグラムにプロットし、その事象による入院がその後のワクチン接種に影響を及ぼす可能性を評価した(拡大データ図 5)。また、打ち切り例と非打ち切り例について、事象発現から実際の観察終了までの時間をヒストグラムにプロットし、事象に依存した観察期間が解析上問題となるかどうかを評価した(拡大データ図 6)。

33 事象に依存する曝露

拡張データ図 5 に接種前又は接種後の時期別の事象発生数を示したが、接種直前の 28 日間で減少がみられ、事象の発生によりワクチン接種の可能性が低下した可能性が示唆された。このパターンはほとんどのアウトカムと両ワクチンで類似していることから、事前リスク期間として 28 日間を追加した。

34 事象に依存した観察期間

拡張データ(Extended Data)図 6 には、打ち切り例と非打ち切り例における事象発現から実際の観察終了までの日数の頻度が示されている。出血性脳卒中及びクモ膜下出血の打ち切りデータのヒストグラムでは 0 に近いスパイクがみられ、これは事象に依存した観察期間(転帰による死亡日で打ち切り)が存在することを示しており、感度解析 1 及び 2 を用いてさらに検討した。これらの追加解析は主解析と一致しており、これらの転帰についてはほとんど懸念がないことが示唆された。

35 スコットランドの全国データを用いた複製

得られた知見の頑健性を評価するため、同様の SCCS デザインを用いて、ワクチン接種者における神経学的転帰のリスクに関する独立した再現試験を実施した。NHS Scotland は、すべての住民に対してケア時点で無料の包括的な医療を提供しており、同国の一般医療施設に登録された 5,400,000 人(人口の 95% 以下)の住民を基本集団としている。我々は決定論的リンクエージ(Community Health Index に基づく)を用いて、ワクチン接種情報(一般診療記録および Turas Vaccination Management Tool から抽出)と入院記録(Scottish Morbidity Records 01 から抽出)、死亡データ(National Records of Scotland から抽出)および SARS-CoV-2 感染データ(Electronic Communication of Surveillance in Scotland から抽出)をリンクさせた。

主要解析と同様の方法で曝露とアウトカムを分類した。対象者は 2020 年 12 月 8 日から 2021 年 5 月 31 日までの間に 1 回目の接種を受けた日に ChAdOx1nCoV-19 または BNT162b2 ワクチンのいずれかに曝露したと定義された。主要解析と同じ ICD-10 コードを用いて関心のあるアウトカムを定義した。試験開始日の 2 年間に曝露した患者と 16 歳未満の患者は除外された。リスク期間をオフセットした条件付ポアソン回帰モデルに当てはめ、週次期間を時間変動共変量として調整した。対照期間(ベースライン)は 2020 年 12 月 1 日からワクチン接種前 29 日までの期間(28 日間のクリアランス期間[pre-risk]期間)とし、曝露日の 29 日後から 2021 年 5 月 31 日又はそれより早い場合は打ち切り日までの期間とした。また、事象数が許容された英国での解析と同じ期間を用いてワクチン接種後の追跡期間を層別化した。また、ワクチン接種を SARS-CoV-2 感染に置き換えて解析を繰り返し、試験期間内に PCR 検査で陽性と判定した。スコットランドの人口規模が小さいことから、主要解析で観察された関連性の点推定値の一貫性を評価することに重点を置いた。

36 報告のまとめ

研究デザインに関する詳細な情報は、本記事にリンクされた Nature Research Reporting Summary に掲載されている。

37 データの利用可能性

本研究の知見を裏付けるデータ、すなわち COVID-19,死亡率(Office for National Statistics,ONS),入院件数(Hospital Episode Statistics,HES)および SARS-CoV-2 感染データ(Public Health England,PHE)の National Immunization(NIMS)Database は、匿名化された国家臨床記録に基づいているため、公開されていない。本研究で使用されるような個人レベルのデータは、国家および組織のデータプライバシーに関する規制により、オープンに共有することはできない。PHE データへのアクセス許可は PHE Office for Data Release から得る必要がある。NIMS,HES および ONS データへのアクセス許可には NHS Digital の許可が必要であり、NHS Digital はデータの著作権を保持している。

38 コードの入手可能性

本研究で使用されたコードは、研究グループの Git リポジトリに保管されており、プライバシーが保護されている。著者からの要請に応じてコードにアクセスすることができる。これらの解析には Stata version 17 が使用された。

39 病歴の変更

-
- 2021 年 11 月 29 日

本稿の訂正が公開されている:<https://doi.org/1.1038/s41591-021-01644-8>

40 参考文献

-
1. Lopez Bernal,J.et al.Effectiveness of the Pfizer-BIONtech and Oxford-AstraZeneca vaccines,on the efficacy on the covid-19 related symptoms,hospitalization,and mortality in England:test negative 症例対照法。BMJ 373,n1088(2021)

記事 Google Scholar

-
2. Scotland,E.et al.Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination rollout and COVID-19 hospitalinjection in Scotland:a national prospective cohort study.Lancet 397,1646-

1657(2021).(Vasileiou における初回接種の COVID-19 ワクチンの集団接種と COVID-19 による入院から得られた中間所見)

CAS の記事 Google Scholar

3. Chagla,Z.成人では、2 回目の接種から 14 日以上経過した COVID-19 COVID-19 に対する Oxford/AstraZeneca ワクチンの有効性は 70%であった。Ann.Intern.Med.174,JC29(2021).
-

記事 Google Scholar

4. Polack,F.P.et al.Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine.N.Engl.J.Med.383,2603-2615(2020).
-

CAS の記事 Google Scholar

5. Dagan,N.et al.BNT162b2 mRNA Covid-19 ワクチンが全国規模の集団接種で接種された。N.Engl.J.Med.384,1412-1423(2021).
-

CAS の記事 Google Scholar

6. Menni,C.et al.Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in the users of the COVID Symptom Study app in the UK:a prospective observational study.Lancet Infect.Dis.21,939-949(2021).
-

CAS の記事 Google Scholar

7. Pottegard,A.et al.,Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S ワクチン接種後のデンマークおよびノルウェーにおける動脈イベント、静脈血栓塞栓症、血小板減少症、および出血:集団ベースのコホート研究。BMJ 373,n1114(2021).
-

記事 Google Scholar

8. Hippisley-Cox, J. et al. 「COVID-19 ワクチン接種後および SARS-CoV-2 陽性検査後の血小板減少症および血栓塞栓症のリスク: 自己対照症例集積研究 (BMJ 374, n1931 [2021])」。
-

記事 Google Scholar

9. Patel, S. U., Khurram, R., Lakhani, A. & Quirk, B. チンパンジーアデノウイルスベクター-COVID-19 ワクチン ChAdOx1. BMJ Case Rep. 14, e242956 (2021) の 1 回目 (). ギラン・バレー症候群
-

記事 Google Scholar

10. Singh Malhotra, H. et al., COVID-19 vaccination-associated myelitis. QJM <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab069> (2021).
 11. COVID-19 ワクチン接種後の Colella, G., Orlandi, M. & Cirillo, N. ベル麻痺。J. Neurol. 268, 3589-3591 (2021).
-

CAS の記事 Google Scholar

12. Varatharaj, A. et al., Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. Lancet Psychiatry 7, 875-882 (2020).
-

記事 Google Scholar

13. Paterson, R. W. et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiologic and laboratory findings. Brain 143, 3104-3120 (2020).
-

記事 Google Scholar

14. ファリントン、C.P.,Nash,J.&Miller,E.Case series analysis of adverse reaction to vaccines:a comparative evaluation.Am.J.Epidemiol.143,1165-1173(1996).
-

CAS の記事 Google Scholar

15. Petersen,I.,Douglas,I.&Whitaker,H.Self-controlled case series methods:標準的な疫学研究デザインに代わるもの。BMJ 354,i4515(2016).
-

記事 Google Scholar

16. Maramattom,B.V.et al.,ChAdOx1-S/nCoV-19 ワクチン接種後のギラン-バレー症候群。Ann.Neurol.90,312-314(2021).
-

CAS の記事 Google Scholar

17. Allen,C.M.et al.,Guillain-Barre syndrome variant occurrences after SARS-CoV-2 vaccination.Ann.Neurol.90,315-318(2021).
-

CAS の記事 Google Scholar

18. Lee,E.J.et al.,Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 ワクチン接種後の血小板減少症。Am.J.Hematol.96,534-537(2021).
-

CAS の記事 Google Scholar

19. Tarawneh,O.&Tarawneh,H.22 歳の Covid-19 ワクチン接種後の免疫性血小板減少症。Am.J.Hematol.96,E133 E134(2021).
-

CAS の記事 Google Scholar

20. Walgaard,C.et al.Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barre syndrome.Ann.Neurol.67,781-787(2010).
-

PubMed Google Scholar

21. Webb,A.J.,Brain,S.A.,Wood,R.,リナルディ、S.&Turner,M.R.Seasonal variation in Guillain-Barre syndrome:a systematic review,meta-analysis and Oxfordshire Cohort study.J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry 86,1196-1201(2015).
-

記事 Google Scholar

22. Wilson,K.&Hawken,S.Drug safety studies and measures of effect using the self-controlled case series design.Pharmacoepidemiol.Drug Saf.22,108-110(2013).
-

記事 Google Scholar

23. Lipsitch,M.,Tchetgen Tchetgen,E&Cohen,T.陰性対照:観察研究における交絡や偏りを検出するためのツール。Epidemiology 21,383-388(2010).
-

記事 Google Scholar

24. Kounis,N.G.et al.,Allergic reaction to current available COVID-19 vaccination:pathologic,causality,and therapeutic considerations.Vaccines(Basel)9,221(2021).
-

CAS の記事 Google Scholar

[参考文献のダウンロード](#)

41 謝辞

このプロジェクトには、National Health Service(NHS)が癌患者のケアと支援の一環として収集した患者レベルの情報から得られたデータが含まれている。SARS-Cov-2 の検査データは、Public Health England(PHE)と NHS Digital が照合、管理、質の保証を行っている。データへのアクセスは PHE Office for Data Release によって促進された。Hospital Episode Statistics(HES),Secondary Users Service(SUS-PLUS)のデータセットと市民登録データは、NHS Digital の許可を得て使用されている。QResearch は National Institute for Health Research(NIHR)Biomedical Research Centre(Oxford)からの資金提供、ジョン・フェルオックスフォード大学出版局 Research Fund からの助成金、Cancer Research UK(CR-UK)からの助成金(助成金番号 C5255/A18085)、UK Research and Innovation(204826/Z/16/Z) およびその他の研究委員会からの資金提供を受けている。QResearch は National Institute for Health Research(NIHR)Applied Research Collaboration East Midlands(ARC-EM)および NIHR Lifestyle BRC.S.V.K は NRS Senior Clinical Fellowship(SCAF/15/02)、UK Medical Research Council(MC_UU_00022/2)および Scottish Government Chief Scientist Office(CL-2019-13-001)からの資金提供を受けている。本研究は National Institute for Health Research(NIHR)Applied Research Collaboration East Midlands(ARC-EM)および NIHR Lifestyle BRC.S.H.は National Institute for Health Research(NIHR)Applied Research Collaboration East Midlands(MC_UU_20029/2)ならびに Scottish Government Chief Scientist Office(SPHSU17)からの資金提供を受けている。本研究は National Institute for Health Research(NIHR)Applied Research Collaboration East Midlands(ARC-EM)ならびに NIHR Lifestyle BRC.S.H.は National Institute for Health Research(NIHR)Applied Research Collaboration East Midlands(NIHR)からの資金提供を受けている。本研究は Data and Connectivity National Core Study の一部であり、Health Data Research UK が Office For National Statistics と協力して主導し、NRS Senior Clinical Fel

42 著者に関する情報

著者によるメモ

1. 著者らは等しく次の論文を執筆した: Martina Patone, Lahiru Handunnetthi.

43 所属

- 1. Nuffield Department of Primary Health Care Sciences, University of Oxford(英国オックスフォード)**
Martina Patone, Defne Saatci, Xue W. Mei, Sharon Dixon, Carol A.C. Coupland & Julia Hippisley-Cox
- 2. Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford(英国オックスフォード)**
ラヒル Handunnetthi & ピーター・ワトキンソン
- 3. Wellcome Centre for Human Genetics, University of Oxford(英国オックスフォード)**
らひる Handunnetthi
- 4. 英国 Glasgow にあるストラスクライド大学数学・統計学部**
Jiafeng Pan, Aziz Sheikh & Chris Robertson
- 5. MRC/CSO Social and Public Health Sciences Unit, University of Glasgow(英国グラスゴー)**
シュリニヴァーサ・ビタル Katikireddi
- 6. Institute of Neurological Sciences(英国グラスゴー)**
Saif Razvi 氏
- 7. Centre for Clinical Brain Sciences and UK Dementia Research Institute, エディンバラ大学、Edinburgh, UK**
デービッド・ハント
- 8. Leicester Real World Evidence Unit, Leicester Diabetes Centre, レスター大学、Leicester, UK**
Francesco Zaccardi & Kamlesh クンティ
- 9. NIHR Biomedical Research Centre, Oxford University Hospitals NHS Trust(英国オックスフォード)**
ピーター・ワトキンソン
- 10. Division of Primary Care, School of Medicine, ノッティンガム大学(英国ノッティンガム)**

キャロル・A・C・クヴェラン

11. Intensive Care National Audit and Research Centre(英国ロンドン)

James Doidge&David A.Harrison

12. London School of Hygiene and Tropical Medicine(英国ロンドン)

James Doidge&David A.Harrison

13. 国立血液サービス(英国ブリストル)

ロンメル Ravanan

14. Usher Institute,エディンバラ大学、Edinburgh,UK

アジズ・シャイフ

15. Public Health Scotland,Glasgow,UK(英国)

クリス・ロバートソン

44 拠出金

M.P.,L.H.,C.A.C.C.および J.H.-C.が共同で研究の概念化、研究課題の作成および研究デザインを主導し、M.P.が解析を実施し、M.P.とL.H.が論文の最初のドラフトを作成し、J.H.-C.が資金申請を主導し、データの承認を得て、データの仕様化とデータの連結を行い、原稿のドラフトに対して重要なフィードバックを行った。J.P.,C.R.および S.V.K が複製解析を実施し、C.A.C.C.,J.D.,L.H.,D.S.,S.R.,D.H.,R.R.,F.Z.,X.W.M.および D.A.H.がプロトコル開発に関する議論に貢献し、論文のドラフトに対して重要なフィードバックを行った。すべての著者がプロトコルを承認し、論文の重要な改訂に寄与し、論文の最終版を承認した。

45 責任著者

Julia Hippisley-Cox への対応

46 倫理宣言

47 競合する利益

A.S.は Scottish Government Chief Medical Officer の COVID-19 Advisory Group,the Scottish Government's Standing Committee on Epidemioides and Psychiatry Expert Advisory Group のメンバーであり、いずれの役職にも報酬はない。D.H.は Commission on Human Medicine の Neurology,Pain and Psychiatry Expert Advisory Group のメンバーである。K.K.は Government Scientific Advisory Group for Emergencies のメンバーである。C.R.は Scottish Government Scientific Advisory Group for Emergencies のメンバーである。J.H.-C は、National Institute for Health Research(NIHR)Biomedical Research Centre(Oxford)からの助成金、ジョン・フェルオックスフォード大学出版局 Research Fund からの助成金、Cancer Research UK(CR-UK)(助成金番号 C5255/A18085)からの助成金、Cancer Research UK Oxford Center を通じた Cancer Research UK(CR-UK)からの助成金、Oxford Wellcome Institutional Strategic Support Fund(204826/Z/16/Z)およびその他の研究委員会からの助成金について報告している。J.H.-C は、ClinRisk 社の設立者兼株主であり、2019年5月31日まで ClinRisk 社の Medical Director を務めていた。ClinRisk 社は、臨床リスクアルゴリズム(本研究以外で)を臨床コンピュータシステムに実装するためのオープンソースおよびクローズドソースのソフトウェアを製造している。J.H.-C は、NERVTAG リスク層別化サブグループの長であり、SAGE COVID-19 グループおよび COVID-19 感染におけるモノクローナル抗体使用の優先順位付けについて助言する NHS グループのメンバーである。他の著者らはいずれも、競合する利益を有していない。

48 追加情報

ピアレビュー情報 Nature Medicine は、本研究のピアレビューに貢献してくれた Avindra Nath ら匿名のレビュー担当者に感謝の意を表するとともに、Jerome Staal は本論文の主要な編集者であり、残りの編集チームと協力して編集プロセスとピアレビューを管理した。

Springer Nature 社は、公表された地図および施設との関係における管轄区域の主張に関して、中立性を維持している。

49 拡張データ

50 拡張データ図 1 ChAdOx1nCoV-19 への曝露直前および曝露直後における、あらかじめ定義されたリスク期間における単一の転帰の発現率比(IRR 95%CI)

ChAdOx1nCoV-19 ワクチンへの曝露直前および曝露直後の事前に定義されたリスク期間における単一のアウトカムの発現率比(IRR 95%CI)(2020年12月1日から2021年5月31日までのカレンダー時間で調整)。32553534人のワクチン接種者から成る集団を用いて算出した。異なる感度解析間の比較(5未満のセルは非表示)。水平の太線は1を示す。

51 拡張データ図 2 BNT162b2 mRNA ワクチン投与直前及び直後の事前に定義されたリスク期間における単一の転帰の発現率比(IRR 95%CI)

BNT162b2 mRNA ワクチン投与直前及び投与直後の事前に定義されたリスク期間における単一の転帰の発現率比(IRR 95%CI)は、2020年12月1日から2021年5月31日までのカレンダー時間で調整し、接種者32553534人の集団を用いて算出した。異なる感度解析間の比較(5未満のセルは省略)。水平の太線は1を示す。

52 拡張データ図 3 データフローチャート

National Immunization Management System(NIMS),Second Generation Surveillance System(SGSS),Hospital Episode Statistics(HES)および Office of National Statistic(ONS)のデータを用いて、予防接種、SARS-CoV-2 検査結果、神経学的転帰および死亡のための入院に関する情報がそれぞれどのように収集されたかを示す、本研究で使用されたデータのフローチャート。

53 拡張データ図 4 ベースラインおよび曝露セットにおける各転帰の週別の入院数または死亡数。

2020年12月1日から2021年5月31日までの週ごとのベースラインおよび曝露セットにおける各アウトカムの入院件数または死亡数(n=32553534)。

54 拡張データ図 5 各ワクチンの接種前後における各アウトカムの入院件数または死亡数

2020年12月1日から2021年5月31日までの各ワクチンの接種前後における各転帰の入院件数または死亡数(n=32553534)。赤線:接種日、緑線:接種28日前、黒線:接種28日後

55 拡張データ図 6 各評価項目の治験終了時又は打ち切り日から入院日又は死亡日までの期間

2020年12月1日から2021年5月31日までの各転帰について、治験終了時又は打ち切り日と入院日又は死亡日との間の期間(n=32553534)。

56 補足情報

57 [補足情報](#)

補足表 1-8

58 [報告のまとめ](#)

59 権利と許可

オープンアクセス本文書は Creative Commons Attribution 4.0 International License の下でライセンスされており、本文書では、オリジナルの著者および情報源に適切なクレジットを付与し、Creative Commons license へのリンクを提供し、変更があった場合に限り、いかなる媒体または形式においても使用、共有、改変、配布および複製が許可されている。本文書に含まれる画像またはその他の第三者の資料は、その資料のクレジットラインに別の記載がない限り、本文書の Creative Commons License に含まれている。本文書の Creative Commons License に含まれておらず、意図する使用が法的規制により許可されていない場合、または許可された使用を超えている場合は、著作権者から直接許可を得る必要がある。本文書のライセンスのコピーを閲覧するには、<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>にアクセスすること。

[転載と許可](#)

60 本記事について

61 この記事を引用する

Patone,M.,Handunnetthi,L.,Saatci,D.et al.Neurological complications after first dose of COVID-19 ワクチンおよび SARS-CoV-2 感染。Nat Med 27,2144-2153(2021).<https://doi.org/1.1038/s41591-021-01556-7>

[引用文献のダウンロード](#)

- 2021 年 7 月 07 日受領

- 2021年9月24日受理
- 2021年10月25日発行
- DateDecember 2021 を発行する
- DOI<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01556-7>

62 この記事を共有する

以下のリンクを共有していれば、誰でもこのコンテンツを読むことができる:

共有可能なリンクを取得する

Springer Nature SharedIt コンテンツ共有構想(content-sharing initiative)により提供される

63 被験者

- [神経疾患](#)
- [神経科学](#)

64 詳細な情報

-
- [Ad26.COV2.S ワクチン接種後のギラン-バレー症候群および劇症性脳脊髄炎:一事不再理](#)
 - [マリア・イオアンナ・ステファノ](#)
 - [エレニ Karachaliou](#)
 - [ゲオルギオス Tsivgoulis](#)
-

神経の研究と実践(2022 年)

- **COVID-19 ワクチンのリスク-ベネフィット分析-神経学的観点**

- コリーン L.Lau

- イアン・ガレア

Nature Reviews Neurology(2022)

- **香港における Covid-19 ワクチンに関連した複数の疾患および特に注目すべき有害事象**

- フランシスコ・ツツ・ツンライ

- 雷黄

- Ian Chi Kei Wong

Nature Communications(2022 年)
