

SARS-CoV-2mRNA脂質ナノ粒子製剤接種後症候群 (PVS) の実態と臨床的特徴

～全国14 施設レジストリによる多症状・長期化の検討～

藤沢明德、児玉慎一郎、小西菜普子、上田潤、中谷英仁、福島雅典

医療法人社団 心ほんべつ循環器内科クリニック 理事長
一般社団法人ワクチン問題研究会 業務執行理事
藤沢明德



第29回日本ワクチン学会/第66回日本臨床ウイルス学会 合同学術集会

COI開示

筆頭発表者名：藤沢明德

医療法人社団 心ほんべつ循環器内科クリニック 理事長

一般社団法人ワクチン問題研究会 業務執行理事

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

<はじめに>

- COVID-19パンデミックにより、ワクチンの迅速な開発と普及が進められた
- 一方で、拙速な開発は安全性・有効性の継続的評価の重要性を浮き彫りにしている
- SARS-CoV-2 mRNA脂質ナノ粒子製剤（以下、mRNA-LNP）接種後に多様で遷延する症状（PVS）について、国内外の学会・論文で多数の症例が報告
- これらはPVSの実態解明と診断基準の確立の必要性を示している

<目的>

mRNA-LNP接種後の有害事象（AE）をデータ主導で評価

全国多施設レジストリの構築



PVS臨床像の解明



診断基準・検査方法・治療法の確立に寄与

公衆衛生政策・医療現場・患者支援へ貢献

<方法-1>

【臨床研究】

『新型コロナワクチン接種後症候群 患者レジストリの構築と実態調査』

2020年12月～2023年8月に共同研究機関へ来院または入院した患者279名を登録。

そのうちmRNA-LNP接種との関連について「臨床的に確実」であると研究責任医師が評価した179症例を対象に、後ろ向き観察レジストリ研究を実施。

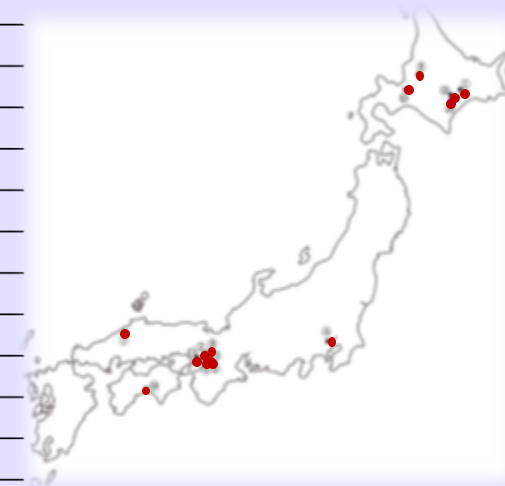
症状はMedDRAのSOC(器官別大分類)/PT(基本語)分類※に基づき分類し、有害事象の頻度、重症度(CTCAE 準拠)、発症日・回復日などを記録、解析した。

UMIN-CTR 臨床試験登録情報の閲覧
→ UMIN試験ID: UMIN000053578



研究施設：国内14か所の共同研究機関

No	Name of facility	Number of registered cases
1	Honbetsu Cardiovascular Medicine Clinic	66
2	Kodama Hospital & Kodama Medical Office	50
3	Ikezawa Women's Health Clinic	6
4	Kamata Yoshino Medical Clinic	22
5	Koide Clinic	19
6	Osaka Proctology Medical Clinic	51
7	Koseido Medical Corporation, Suda Clinic	21
8	Kamihata ENT Clinic	8
9	Koshio Orthopedics Clinic	7
10	Kidasanyakudo Medical Clinic	6
11	Kobayashi Clinic	19
12	Fushimi Keimei Orthopedic & Osteoporosis Clinic of Sapporo	2
13	Otofuke ENT (Ear, Nose, and Throat) Clinic	1
14	Tokachi Mutsumino Medical Clinic	1



倫理委員会：浜松医科大学生命科学 医学系研究倫理委員会にて2023年11月29日に承認（承認番号23-222）

※【参考】一般財団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 JMO事業部 <https://www.jmo.pmrj.jp>



<方法-2>

➤ 医薬品規制調和国際会議 (ICH) による「有害事象と副作用」のレギュラトリ上の定義

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

POST-APPROVAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING E2D

Current Step 4 version
dated 12 November 2003

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE (2003年11月12日)

https://database.ich.org/sites/default/files/E2D_Guideline.pdf



薬食安発 0328007 号
平成 17 年 3 月 28 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

承認後の安全性情報の取扱い：
緊急報告のための用語の定義と報告の基準について

近年、優れた医薬品の研究開発の促進と患者への迅速な提供を図るため、国際的なハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。このような要請に応えるため、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）が組織され、ハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われている。

今般、ICH における三極の合意に基づき、承認後における医薬品の安全性情報の緊急報告を行うための用語の定義と報告の基準について、別添のとおりとりまとめたので、下記事項を御了知の上、貴管下関係業者に対し周知徹底方御配慮願いたい。

記

1. 経緯

治験中に得られる安全性情報の取扱いについては、ICH において E2A ガイドライン（平成 7 年 3 月 20 日付薬審第 227 号厚生省薬務局審査課長通知）が合意されており、承認後の安全性情報の取扱いについても、三極それぞれにおいて ICH E2A ガイドラインで示された用語の定義及び副作用等の緊急報告の考え方等を適用してきたところである。しかしながら、副作用症例の臨床的評価及び追跡調査等の取扱いに関する基準を含め、承認後における医薬品の安全性情報の緊急報告を行うための用語の定義と基準について、三極で調和した更なる指針を示す必要が生じてきたことから、ICH において ICH E2D 専門家作業部会を設置して検討を進めてきた結果、新たに別添の ICH E2D ガイドラインが合意されたものである。

「有害事象が自発的に報告された場合は、たとえ因果関係について不明又は明確に述べられていなくても、規制当局への報告目的からすれば、副作用の定義を満たすことになる。」

（薬食案発0328007号 平成17年3月28日）

<https://www.pmda.go.jp/files/000143457.pdf>



本研究は、自発報告に基づくレジストリ研究に該当し、mRNA-LNPの副作用に関するデータベースを構築し、その内容を統計学的手法により解析することを目的とした研究として位置付けることができる。

<方法-3>

主なデータ項目

IC同意者、IC同意日、生年月日、性別、病歴、併存疾患
mRNA-LNP接種歴（種類、接種回数、接種日）
COVID-19感染歴（回数、診断方法、発症日）
AE（発症日、症状名、重症度評価、治験責任医師が決定した
mRNA-LNP接種との因果関係に関するデータ）
AEに対する治療情報（治療方法と反応）
臨床検査と画像診断情報（検査方法、日付、結果）
検体情報（種類、採取日、保管方法、容量）

<方法-4>

mRNA-LNP接種との因果関係評価基準（暫定基準）

臨床的に確実

mRNA-LNP接種前は無症状または安定した臨床状態であったが、
mRNA-LNP接種後に医学的治療を必要とするほど健康状態が悪化した症例

- (1) mRNA-LNP接種後も症状が持続している
- (2) 1ヵ月以内（早発型）、1～6ヵ月（中間型）、6ヵ月以上（遅発型）の3つの時間的カテゴリーのいずれかに症状が発症している
- (3) mRNA-LNP接種以外の原因を特定できない

さらに、mRNA-LNP接種前1年以内の健康診断で異常所見がない症例、あるいは生体サンプル中にmRNA-LNP由来のスパイクタンパク質が認められる症例

臨床的にほぼ確実

mRNA-LNP接種前少なくとも1ヵ月間は安定していたが、その後予期せぬ特定のイベントを起こした基礎疾患のある患者で、「臨床的に確実」とする3つの基準を満たし、基礎疾患では全く説明できない病状の症例

<方法-5>

有害事象の定義と評価

有害事象の重症度

- ◆ NCI CTCAEに従い、Grade1からGrade5までの5段階評価
(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)
- ◆ CTCAE用語が適用できない場合、ADLへの影響に基づき重症度評価

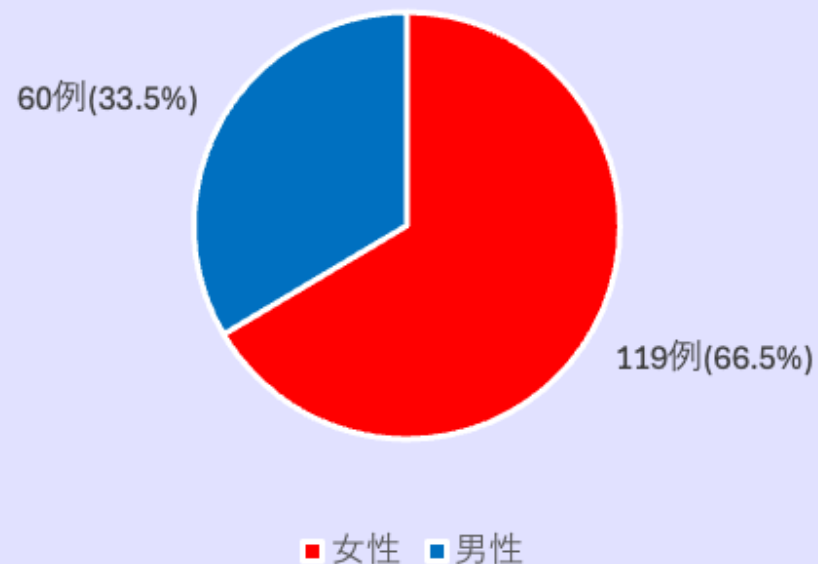
アウトカム評価

- ◆ 主要評価項目：mRNA-LNP接種との因果関係が「臨床的に確実」と判断されたAEの臨床像および発生率
- ◆ 副次的評価項目：重症AE（Grade3以上）の有無、除外できなかったmRNA-LNP関連AEの有無、およびmRNA-LNP接種から症状発現までの潜伏期間
- ◆ AEは、最新のMedical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA/J)を用い、PT(基本語)分類を適用して体系的にコード化

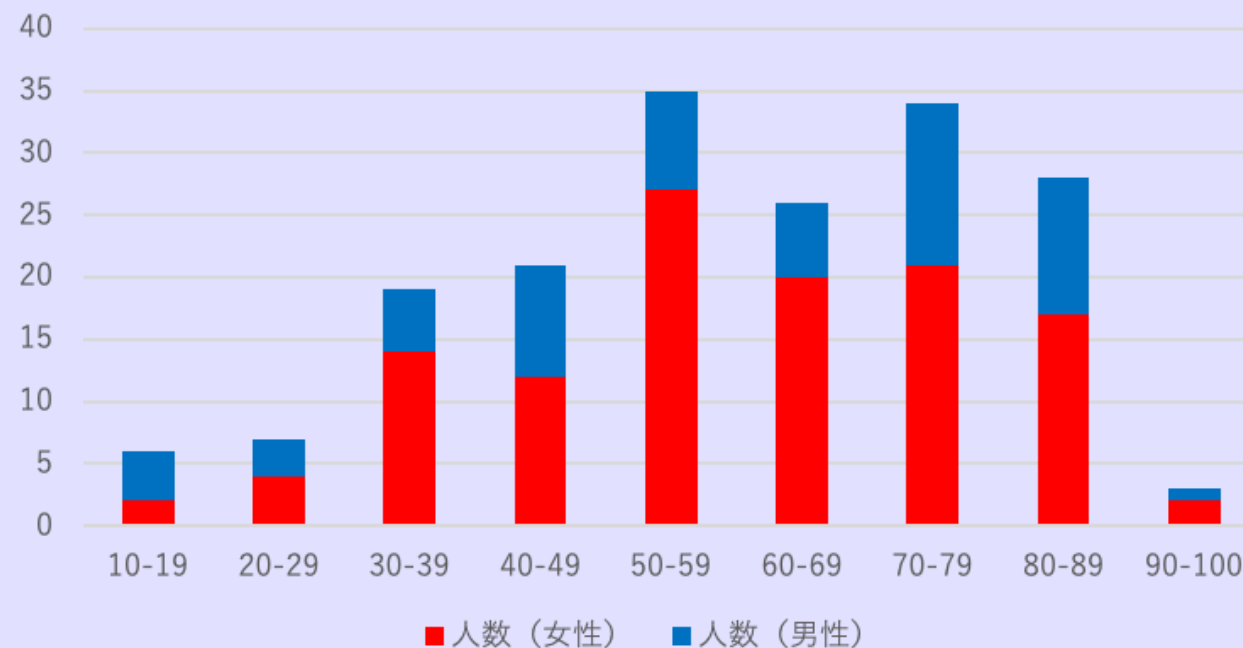
<結果-1>



确实AEを呈した患者の性別 (N = 179)



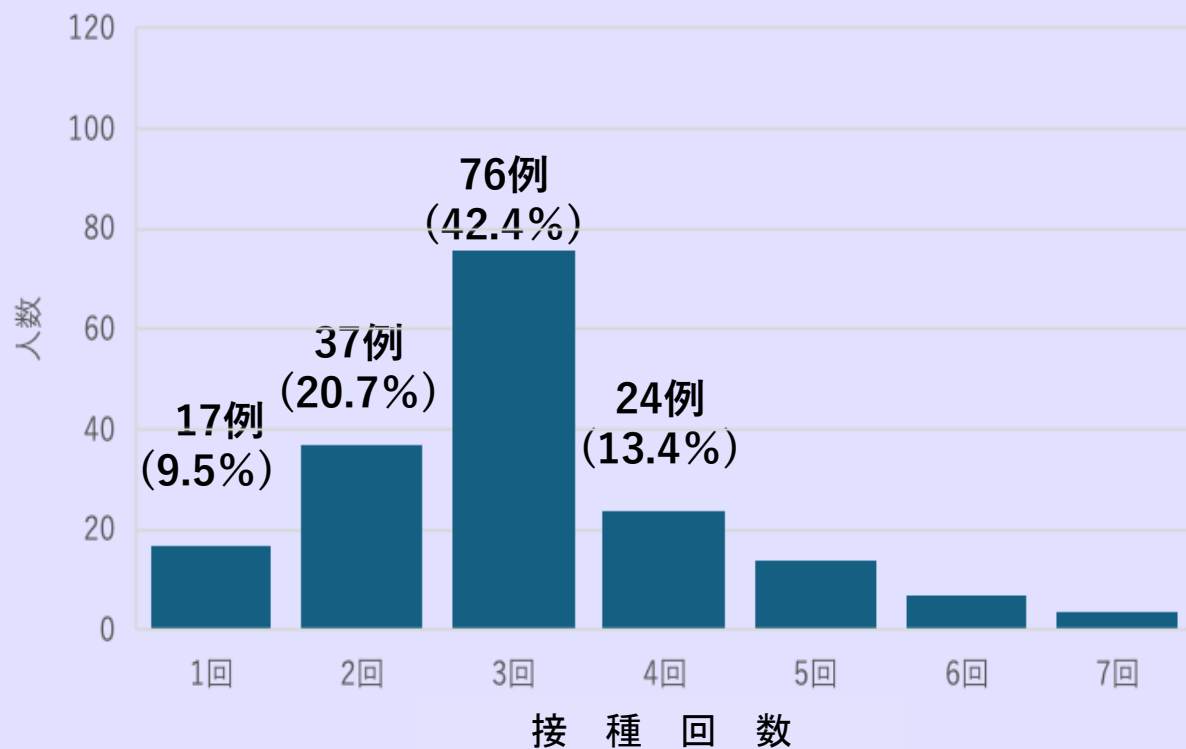
确实AEを呈した患者の年齢分布



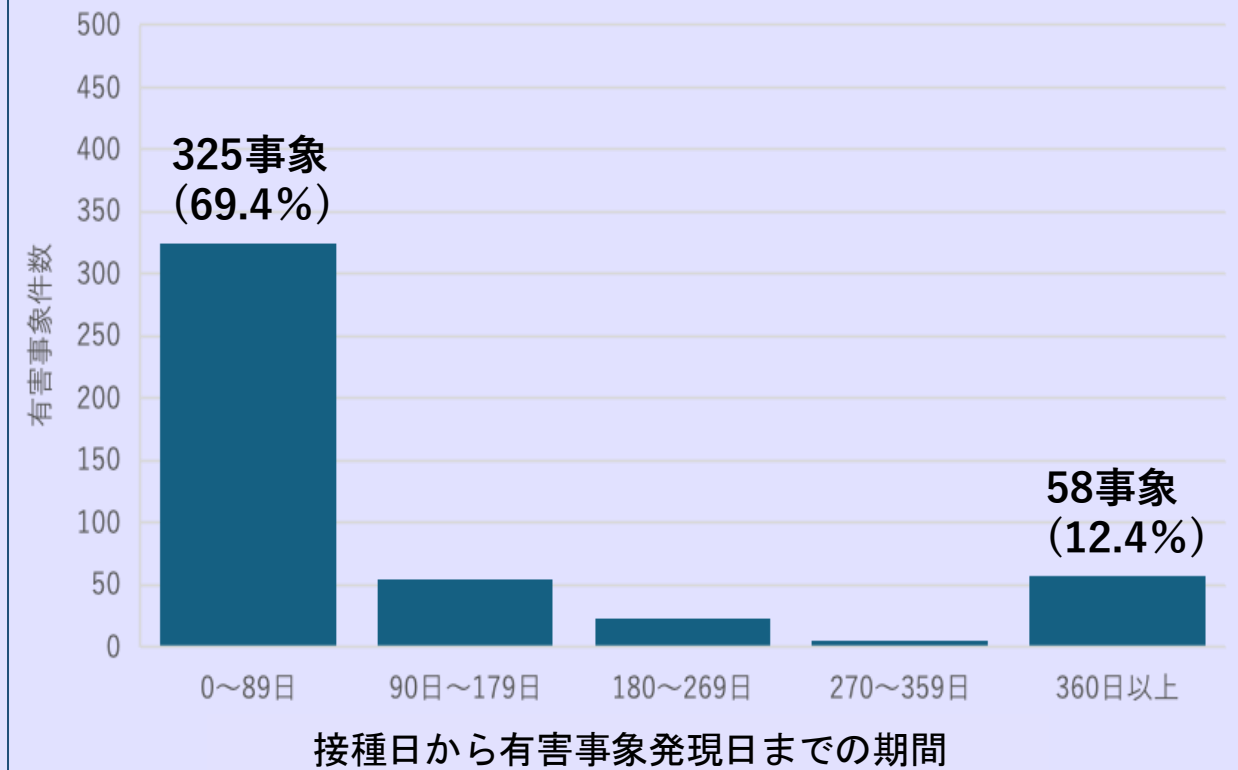
14歳から91歳、同意時の平均年齢は59.3歳

<結果-2>

確実AEを呈した患者のmRNA-LNP接種回数

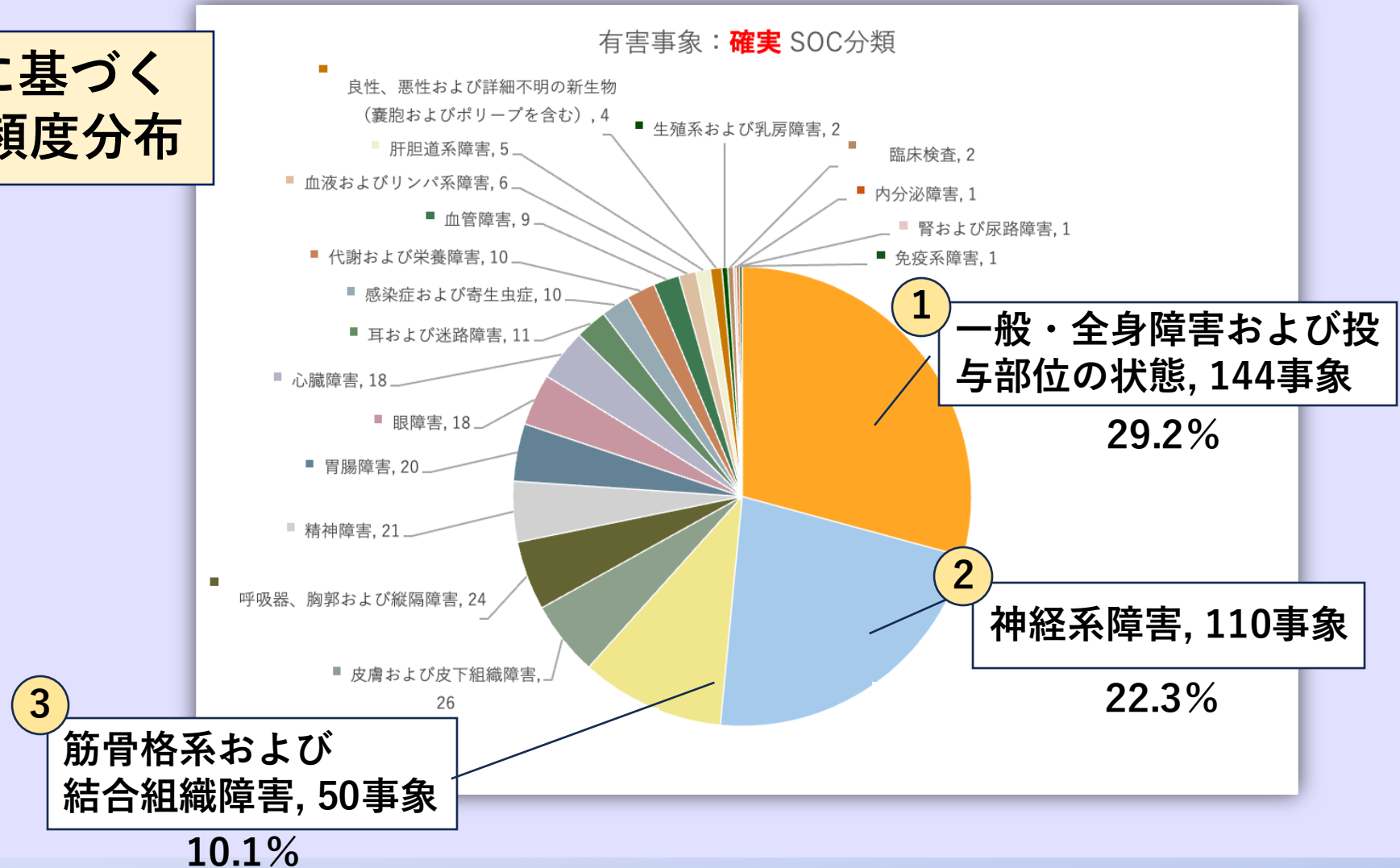


確実AE発現時期



<結果-3>

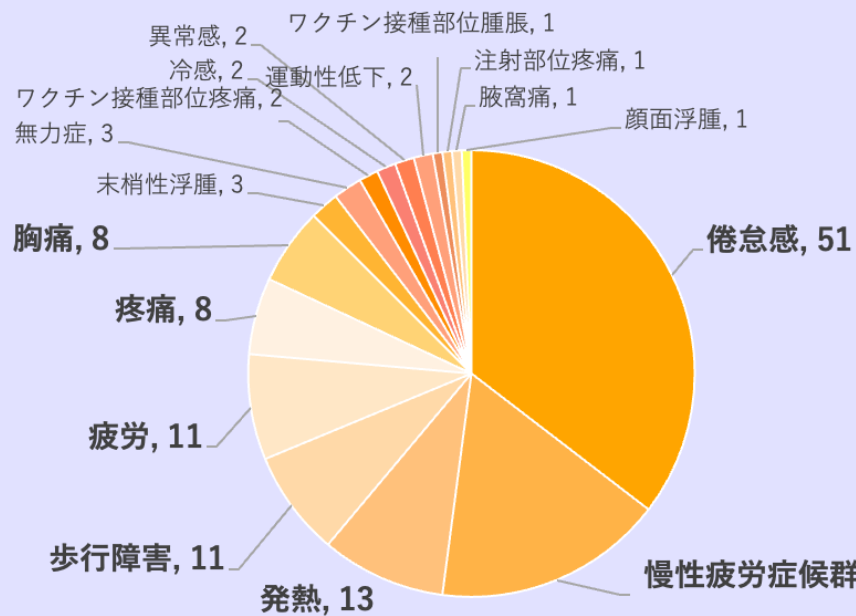
MedDRA 分類に基づく SOC別の AE の頻度分布



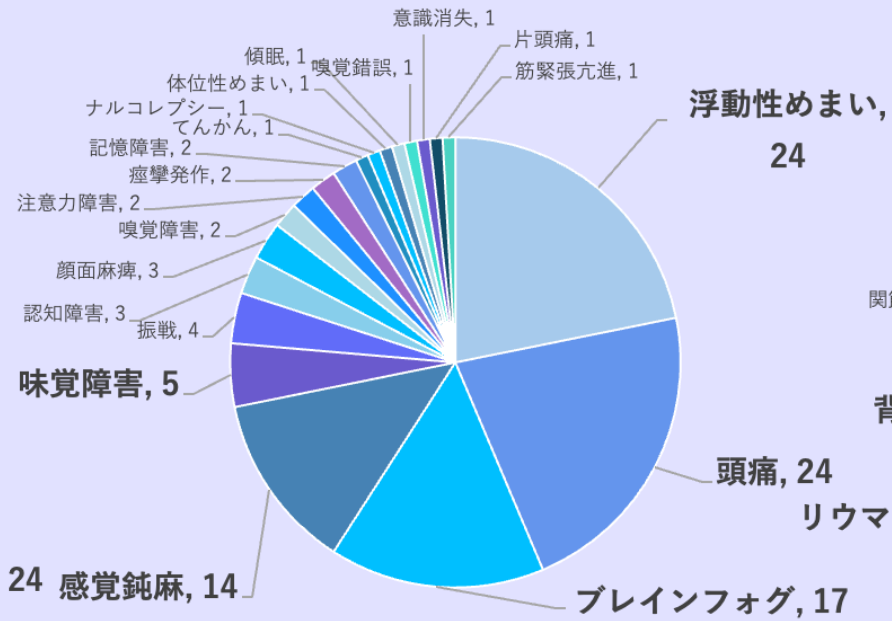
<結果-4>

3つの主要なSOC内のPTの詳細な内訳

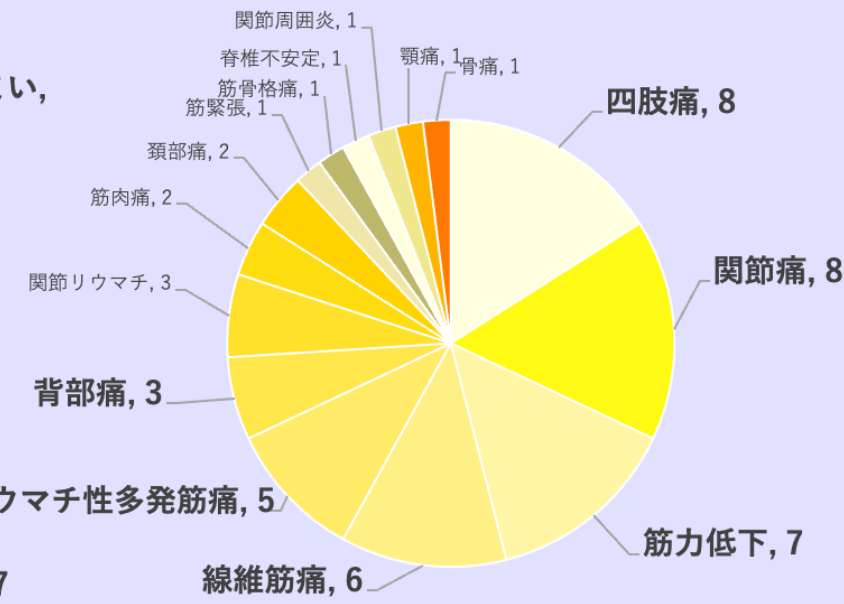
1 一般・全身障害および 投与部位の状態



2 神経系障害



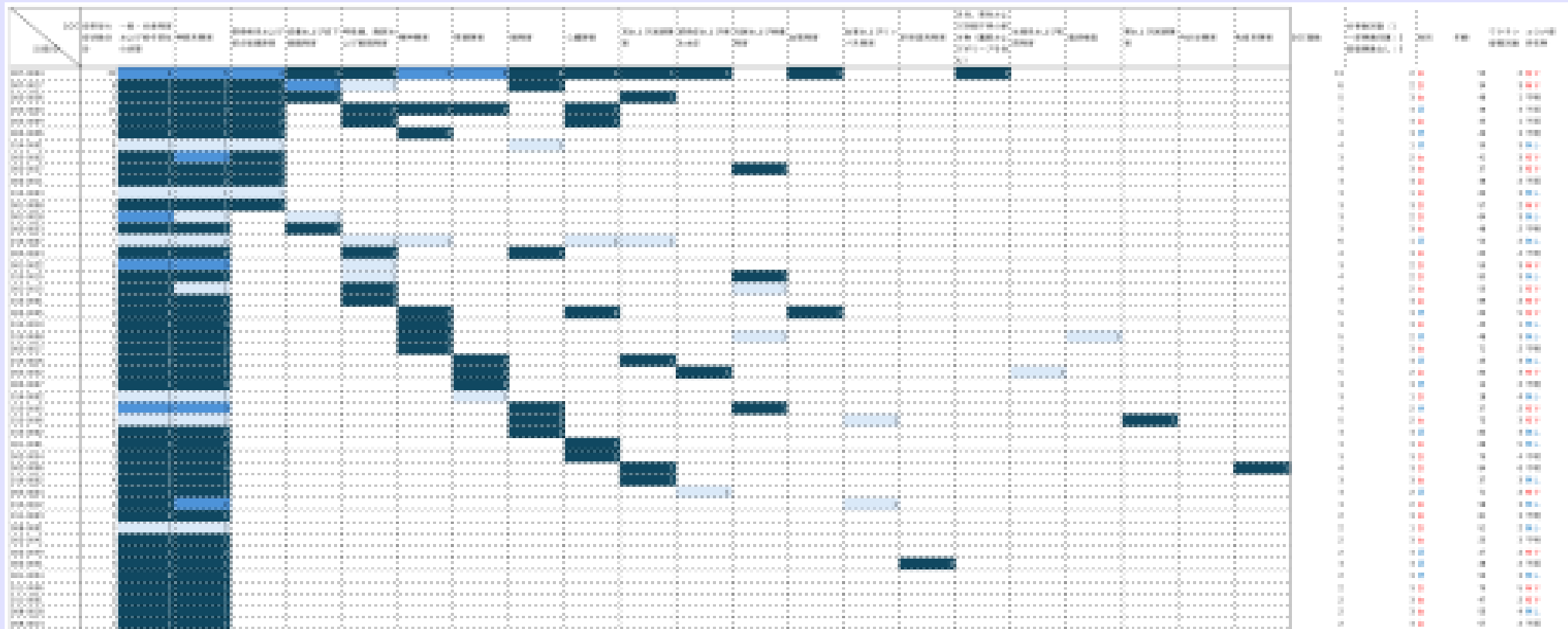
3 筋骨格系および 結合組織障害



<結果-5>

症状パターン分析と表現型分類

mRNA-LNP関連AEが確認された各症例の個々の症状プロファイルを示す包括的なヒートマップ



179人の患者のうち、59人（33.0%）は単一の症状のみを示したが、残りの120人は複数の症状を同時に示し、最も複雑な症例では29の異なる症状を示した。

<結果-6>

症状パターン分析と表現型分類

4つの表現型分類

3つのSOCの組み合わせにより4つの表現型に分類

- ①「一般・全身障害および投与部位症状」
- ②「神経系障害」
- ③「筋骨格系および結合組織障害」

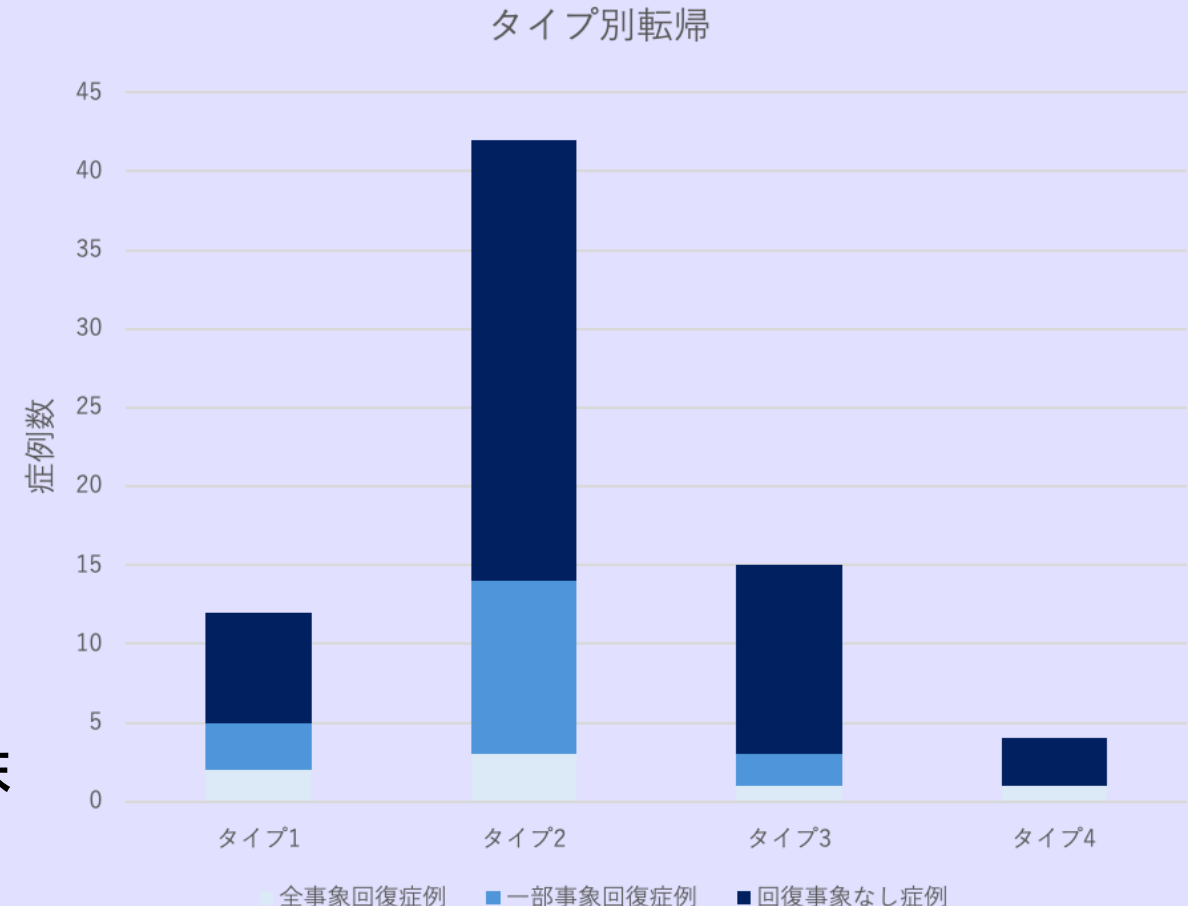
タイプ1 – 3つのSOCすべて有するもの

タイプ2 – 一般・全身＋神経系

タイプ3 – 一般・全身＋筋骨格系

タイプ4 – 神経＋筋骨格系

各表現型分類において、半数以上の症例が臨床的改善を示さなかった

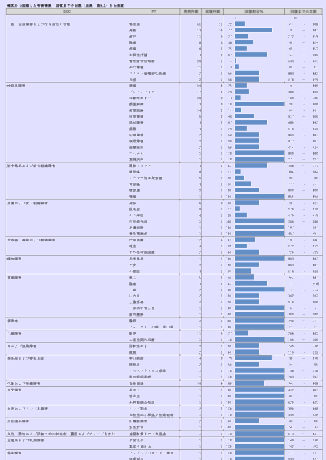


<結果-7>

症状別の回復率と回復期間

倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、慢性疲労症候群、歩行障害、頭痛、ブレインフォグ、浮動性めまい、感覚鈍麻、味覚障害、振戦、関節痛、多発筋痛、リウマチ性多発筋痛、背部痛、脱毛症、そう痒症、呼吸困難、喘息、悪心、動悸を含む20の主要なPTの回復率は50%以下

SOC	PT	AE	回復率	回復期間
General disorders and administration site conditions	Malaise	51	11	22
	Pyrexia	13	10	77
	Fatigue	11	3	27
	Chest pain	8	3	38
	Pain	8	2	25
	Oedema peripheral	3	2	67
	Chronic fatigue syndrome	24	1	4
	Gait disturbance	11	1	9
	Vaccination site pain	2	1	50
	Feeling cold	2	1	50
Nervous system disorders	Headache	24	6	25
	Brain fog	17	5	29
	Dizziness	24	3	13
	Facial paralysis	3	3	100
	Hypoesthesia	14	2	14
	Taste disorder	5	2	40
	Cognitive disorder	3	2	67
	Tremor	4	1	25
	Memory impairment	2	1	50
	Olfactory dysfunction	2	1	50
	Seizure	2	1	50
	Epilepsy	1	1	100
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Loss of consciousness	1	1	100
	Rheumatoid arthritis	3	2	67
	Arthralgia	8	1	13
	Polymyalgia rheumatica	5	1	20
	Back pain	3	1	33
	Neck pain	2	1	50
Skin and subcutaneous tissue disorders	Pain in jaw	1	1	100
	Rash	6	3	50
	Alopecia	9	1	11
	Pruritus	4	1	25
	Alopecia areata	1	1	100
	Skin exfoliation	1	1	100
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Urticaria chronic	1	1	100
	Dyspnoea	12	5	42



症状が回復するまでの期間の中央値は150～300日
 → 臨床経過の長期化が示唆

< 考察 >

- mRNA-LNP接種後PVSについて、最新のMedical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)を用い、SOC/PT分類を適用して系統的にコード化
 - ⇒ 臨床的多様性を体系的に把握することが可能と考えられた
- 遅発発症例の存在と複雑症例での症状の長期化を確認
 - ・免疫調節異常を伴う症候群であることを特徴づける免疫学的証拠論文
 - ・患者の組織中にスパイクタンパク質が長期間存在する複数の報告論文
- 新型コロナウイルス感染症後急性後遺症(Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2: PASC)、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: ME/CFS)との診断的オーバーラップ
 - ・病態生理学的な機序の共有を示唆する複数の論文
 - ・免疫病理学的特徴が共通する

新たな疾病概念
‘Spikeopathy’

【参考】・ Bhattacharjee B, Lu P, Monteiro VS, et al. Immunological and Antigenic Signatures Associated with Chronic Illnesses after COVID-19 Vaccination. [PREPRINT] Published online February 18, 2025:2025.02.18.25322379. doi:10.1101/2025.02.18.25322379

・ Platschek B, Boege F. The Post-Acute COVID-19-Vaccination Syndrome in the Light of Pharmacovigilance. Vaccines. 2024;12(12):1378. doi:10.3390/vaccines12121378

・ Mundorf AK, Semmler A, Heidecke H, et al. Clinical and Diagnostic Features of Post-Acute COVID-19 Vaccination Syndrome (PACVS). Vaccines. 2024;12(7):790. doi:10.3390/vaccines12070790

・ Ota N, Itani M, Aoki T, et al. Expression of SARS-CoV-2 spike protein in cerebral Arteries: Implications for hemorrhagic stroke Post-mRNA vaccination. J Clin Neurosci. 2025;136:111223. doi:10.1016/j.jocn.2025.111223

・ Patterson BK, Yogendra R, Francisco EB, et al. Detection of S1 spike protein in CD16+ monocytes up to 245 days in SARS-CoV-2-negative post-COVID-19 vaccine syndrome (PCVS) individuals. Hum Vaccin Immunother. 2025;21(1):2494934. doi:10.1080/21645515.2025.2494934

・ Parry PI, Lefringhausen A, Turni C, et al. 'Spikeopathy': COVID-19 Spike Protein Is Pathogenic, from Both Virus and Vaccine mRNA. Biomedicines. 2023;11(8):2287. Published 2023 Aug 17. doi:10.3390/biomedicines11082287

・ Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)—A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. Medicina. 2021;57(5). doi:10.3390/medicina57050418

< 結論-1 >

PVSの重要な側面

- (1) 多彩で多系統的な臨床症状
- (2) 遅発性発症の可能性
- (3) 長期追跡調査期間中の未治癒症例の存在

包括的で多面的な対応戦略の必要性

- (i) 標準化された症状定義と客観的なバイオマーカー基準の確立
- (ii) 長期追跡を伴う大規模な前向きコホート研究による長期リスクの推定
- (iii) PVSの病態生理に特化した個別化治療戦略と医療的・社会的支援のための制度的枠組みの開発

<結論-2>

- ✓ mRNA-LNP接種後のPVSは、全身に多彩かつ持続性のある症状を呈し、長期的視点での診療体制の整備と診断基準の確立が急務である。
- ✓ 社会的認知と医療支援体制の強化が求められる。

Appendix

<謝辞>

本研究にご協力下さった皆様に感謝申し上げます。

池澤孝夫医師（いけざわレディースクリニック）
吉野真人医師（蒲田よしのクリニック）
小出誠司医師（天王寺こいでクリニック）
佐々木巖医師・佐々木みのり医師（大阪肛門科診療所）
須田道雄医師（医療法人弘生堂 須田医院）
神畠俊子医師（神畠耳鼻咽喉科クリニック）
小椎尾恒医師（こしお整形外科クリニック）
木田昌宏医師（木田山薬堂診療所）
小林有希医師、小林重行医師（小林クリニック）
橋本英樹医師（札幌伏見啓明整形外科・骨粗鬆症クリニック）
中川雅文医師（耳鼻咽喉科おとふけクリニック）
長沼睦雄医師（十勝むつみのクリニック）

<文献>

1. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(9):1293-1302. doi:10.1016/S1473-3099(22)00320-6
2. Rahmani K, Shavaleh R, Forouhi M, et al. The effectiveness of COVID-19 vaccines in reducing the incidence, hospitalization, and mortality from COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2022;10:873596. doi:10.3389/fpubh.2022.873596
3. Liu B, Stepien S, Dobbins T, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccination against COVID-19 specific and all-cause mortality in older Australians: a population based study. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023;40:100928. Published 2023 Oct 7. doi:10.1016/j.lanwpc.2023.100928
4. Bauchau V, Davis K, Frise S, Jouquelet-Royer C, Wilkins J. Real-World Monitoring of COVID-19 Vaccines: An Industry Expert View on the Successes, Challenges, and Future Opportunities. *Drug Saf*. 2023;46(4):327-333. doi:10.1007/s40264-023-01290-8
5. Black SB, Chandler RE, Edwards KM, Sturkenboom MCJM. Assessing vaccine safety during a pandemic: Recent experience and lessons learned for the future. *Vaccine*. 2023;41(25):3790-3795. doi:10.1016/j.vaccine.2023.04.055
6. Chandler RE, Balakrishnan MR, Brasseur D, et al. Collaboration within the global vaccine safety surveillance ecosystem during the COVID-19 pandemic: lessons learnt and key recommendations from the COVAX Vaccine Safety Working Group. *BMJ Glob Health*. 2024;9(3):e014544. doi:10.1136/bmjgh-2023-014544
7. Kiazand A, Luther R, Mårlind Würtele J, Southall N, Domalik D, Ysander M. Pandemic vaccines: a formidable challenge for pharmacovigilance. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(1):1-2. doi:10.1038/d41573-022-00178-z
8. McDonald MA, Kafil TS, Khoury M, Luk AC, Wright MK, Hawkins NM. Myocarditis and Pericarditis After mRNA COVID-19 Vaccination: 2024 Status and Management Update. *Canadian Journal of Cardiology*. 2024;40(9):1536-1540. doi:10.1016/j.cjca.2024.03.016
9. Jain SS, Anderson SA, Steele JM, et al. Cardiac manifestations and outcomes of COVID-19 vaccine-associated myocarditis in the young in the USA: longitudinal results from the Myocarditis After COVID Vaccination (MACiV) multicenter study. *eClinicalMedicine*. 2024;76. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102809
10. Semenzato L, Le Vu S, Botton J, et al. Long-Term Prognosis of Patients With Myocarditis Attributed to COVID-19 mRNA Vaccination, SARS-CoV-2 Infection, or Conventional Etiologies. *JAMA*. 2024;332(16):1367-1377. doi:10.1001/jama.2024.16380

<文献>

11. ShamaeiZadeh PA, Jaimes CV, Knoll MD, Espié E, Chandler RE. Landscape review of active vaccine safety surveillance activities for COVID-19 vaccines globally. *Vaccine: X*. 2024;18:100485. doi:10.1016/j.jvacx.2024.100485
12. Wise J. Covid-19: Two rare vaccine side effects detected in large global study. *BMJ*. 2024;384:q488. Published 2024 Feb 26. doi:10.1136/bmj.q488
13. Domen J, Abrams S, Digregorio M, et al. Predictors of moderate-to-severe side-effects following COVID-19 mRNA booster vaccination: a prospective cohort study among primary health care providers in Belgium. *BMC Infectious Diseases*. 2024;24(1):1135. doi:10.1186/s12879-024-09969-8
14. Bhattacharjee B, Lu P, Monteiro VS, et al. Immunological and Antigenic Signatures Associated with Chronic Illnesses after COVID-19 Vaccination. [PREPRINT] Published online February 18, 2025:2025.02.18.25322379. doi:10.1101/2025.02.18.25322379
15. Platschek B, Boege F. The Post-Acute COVID-19-Vaccination Syndrome in the Light of Pharmacovigilance. *Vaccines*. 2024;12(12):1378. doi:10.3390/vaccines12121378
16. Mundorf AK, Semmler A, Heidecke H, et al. Clinical and Diagnostic Features of Post-Acute COVID-19 Vaccination Syndrome (PACVS). *Vaccines*. 2024;12(7):790. doi:10.3390/vaccines12070790
17. Scholkmann F, May CA. COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome (PACS, "long COVID") and post-COVID-19 vaccination syndrome (PCVS, "post-COVIDvac-syndrome"): Similarities and differences. *Pathol Res Pract*. 2023;246:154497. doi:10.1016/j.prp.2023.154497
18. Sample I. People with Covid vaccine injuries not getting help they need, inquiry hears. *The Guardian* 2025. <https://www.theguardian.com/uk-news/2025/jan/15/people-with-covid-vaccine-injuries-not-getting-help-they-need-inquiry-hears> (accessed August 3, 2025)
19. Shrestha Y, Venkataraman R. The prevalence of post-COVID-19 vaccination syndrome and quality of life among COVID-19-vaccinated individuals. *Vacunas*. 2024;25(1):7-18. doi:10.1016/j.vacun.2023.10.002
20. Chan E, Small SS, Wickham ME, Cheng V, Balka E, Hohl CM. The Utility of Different Data Standards to Document Adverse Drug Event Symptoms and Diagnoses: Mixed Methods Study. *J Med Internet Res*. 2021;23(12):e27188. doi:10.2196/27188

<文献>

21. Chung AE, Shoenbill K, Mitchell SA, et al. Patient free text reporting of symptomatic adverse events in cancer clinical research using the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *J Am Med Inform Assoc.* 2019;26(4):276-285. doi:10.1093/jamia/ocy169
22. Zhang X, Feng Y, Li F, et al. Evaluating MedDRA-to-ICD terminology mappings. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2024;23(Suppl 4):299. Published 2024 Feb 7. doi:10.1186/s12911-023-02375-1
23. Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). *Drug Saf.* 1999;20(2):109-117. doi:10.2165/00002018-199920020-00002
24. Francis AI, Ghany S, Gilkes T, Umakanthan S. Review of COVID-19 vaccine subtypes, efficacy and geographical distributions. *Postgrad Med J.* 2022;98(1159):389-394. doi:10.1136/postgradmedj-2021-140654
25. Patel R, Kaki M, Potluri VS, Kahar P, Khanna D. A comprehensive review of SARS-CoV-2 vaccines: Pfizer, Moderna & Johnson & Johnson. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(1):2002083. doi:10.1080/21645515.2021.2002083
26. Parry PI, Lefringhausen A, Turni C, et al. 'Spikeopathy': COVID-19 Spike Protein Is Pathogenic, from Both Virus and Vaccine mRNA. *Biomedicines.* 2023;11(8):2287. Published 2023 Aug 17. doi:10.3390/biomedicines11082287
27. Pateev I, Seregina K, Ivanov R, Reshetnikov V. Biodistribution of RNA Vaccines and of Their Products: Evidence from Human and Animal Studies. *Biomedicines.* 2023;12(1):59. Published 2023 Dec 26. doi:10.3390/biomedicines12010059.
28. Devaux CA, Camoin-Jau L. Molecular Mimicry of the Viral Spike in the SARS-CoV-2 Vaccine Possibly Triggers Transient Dysregulation of ACE2, Leading to Vascular and Coagulation Dysfunction Similar to SARS-CoV-2 Infection. *Viruses.* 2023;15(5):1045. Published 2023 Apr 25. doi:10.3390/v15051045
29. Bellavite P, Ferraresi A, Isidoro C. Immune Response and Molecular Mechanisms of Cardiovascular Adverse Effects of Spike Proteins from SARS-CoV-2 and mRNA Vaccines. *Biomedicines.* 2023;11(2):451. doi:10.3390/biomedicines11020451
30. Barreda D, Santiago C, Rodríguez JR, et al. SARS-CoV-2 Spike Protein and Its Receptor Binding Domain Promote a Proinflammatory Activation Profile on Human Dendritic Cells. *Cells.* 2021;10(12):3279. Published 2021 Nov 23. doi:10.3390/cells10123279

<文献>

31. Seneff S, Kyriakopoulos AM, Nigh G, McCullough PA. A Potential Role of the Spike Protein in Neurodegenerative Diseases: A Narrative Review. *Cureus*. 2023;15(2):e34872. Published 2023 Feb 11. doi:10.7759/cureus.34872
32. Ota N, Itani M, Aoki T, et al. Expression of SARS-CoV-2 spike protein in cerebral Arteries: Implications for hemorrhagic stroke Post-mRNA vaccination. *J Clin Neurosci*. 2025;136:111223. doi:10.1016/j.jocn.2025.111223
33. Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, Bouteau A, Estantouli H, Igyártó BZ. The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. *iScience*. 2021;24(12):103479. doi:10.1016/j.isci.2021.103479
34. Wang J, Ding Y, Chong K, et al. Recent Advances in Lipid Nanoparticles and Their Safety Concerns for mRNA Delivery. *Vaccines (Basel)*. 2024;12(10):1148. Published 2024 Oct 8. doi:10.3390/vaccines12101148
35. Awaya T, Hara H, Moroi M. Cytokine Storms and Anaphylaxis Following COVID-19 mRNA-LNP Vaccination: Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Diseases*. 2024;12(10):231. Published 2024 Oct 1. doi:10.3390/diseases12100231.
36. Lee Y, Jeong M, Park J, Jung H, Lee H. Immunogenicity of lipid nanoparticles and its impact on the efficacy of mRNA vaccines and therapeutics. *Exp Mol Med*. 2023;55(10):2085-2096. doi:10.1038/s12276-023-01086-x.
37. Igyártó BZ, Qin Z. The mRNA-LNP vaccines - the good, the bad and the ugly?. *Front Immunol*. 2024;15:1336906. Published 2024 Feb 8. doi:10.3389/fimmu.2024.1336906
38. Roh JH, Jung I, Suh Y, Kim MH. A potential association between COVID-19 vaccination and development of Alzheimer's disease. *QJM*. 2024;117(10):709-716. doi:10.1093/qjmed/hcae103
39. Solis O, Beccari AR, Iaconis D, et al. The SARS-CoV-2 spike protein binds and modulates estrogen receptors. *Sci Adv*. 2022;8(48):eadd4150. doi:10.1126/sciadv.add4150
40. Patterson BK, Yogendra R, Francisco EB, et al. Detection of S1 spike protein in CD16+ monocytes up to 245 days in SARS-CoV-2-negative post-COVID-19 vaccine syndrome (PCVS) individuals. *Hum Vaccin Immunother*. 2025;21(1):2494934. doi:10.1080/21645515.2025.2494934

<文献>

41. Kodama S, Konishi N, Hirai Y, et al. Efficacy of Vitamin D Replacement Therapy on 28 Cases of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome After COVID-19 Vaccination. *Nutrition*. Published online February 18, 2025;112718. doi:10.1016/j.nut.2025.112718
42. Ruiz-Pablos M, Paiva B, Zabaleta A. Hypocortisolemic ASIA: a vaccine- and chronic infection-induced syndrome behind the origin of long COVID and myalgic encephalomyelitis. *Front Immunol*. 2024;15. doi:10.3389/fimmu.2024.1422940
43. International Association for Chronic Fatigue Syndrome/ Myalgic Encephalomyelitis (IACFS/ME). Chronic Fatigue Syndrome Myalgic Encephalomyelitis: A Primer for Clinical Practitioners 2014 Edition. https://www.iacfsme.org/assets/pdf/Primer_Post_2014_conference/, (accessed August 3, 2025).
44. Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome, Board on the Health of Select Populations, Institute of Medicine. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. National Academies Press (US); 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274235/> (accessed August 3, 2025).
45. Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)—A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. *Medicina*. 2021;57(5). doi:10.3390/medicina57050418
46. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Adverse Event Report for COVID-19 Vaccines (up to 31 May 2025). 2025[in Japanese].
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_284075.html, (accessed August 2, 2025).
47. Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW). Statistics on the Immunisation Health - Damage Relief System 2025[in Japanese].
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-shippei_127696_00006.html, (accessed August 2, 2025).
48. MHLW, Vaccination Office & Pharmaceutical Safety Division. Administrative communication on municipality management of suspected vaccine adverse reactions. 2023[in Japanese].
<https://www.mhlw.go.jp/content/000735224.pdf>, (accessed August 2, 2025).
49. MHLW. Notification on the establishment of a medical consultation system for long-term adverse reactions after COVID-19 vaccination. 2022[in Japanese].
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_yuukousei_anzensei.html, (accessed August 2, 2025).