

# SARS-CoV-2ワクチン接種後に 亜急性甲状腺炎を発症した3症例

島 正太郎<sup>†</sup> 田地佳那 近藤 譲\* 八代 享

IRYO Vol. 76 No. 6 (453-457) 2022

## 要旨

患者は20代-50代の男性2名、女性1名でいずれもSARS-CoV-2ワクチン（Moderna社製、Pfizer/BioNTech社製）接種後の発熱、頸部痛を主訴に国立病院機構霞ヶ浦医療センター（当院）を受診した。有痛性甲状腺腫と炎症反応高値、甲状腺ホルモン上昇を認め、超音波で甲状腺の有痛部位に一致する低エコー域を認めた。亜急性甲状腺炎の診断で解熱鎮痛薬やβブロッカー、ステロイドによる治療を開始したところ症状は速やかに改善し、甲状腺機能も正常化した。これまでワクチン接種後の亜急性甲状腺炎の報告例があるが、SARS-CoV-2ワクチン接種後の報告は少なく、SARS-CoV-2ワクチンと亜急性甲状腺炎との因果関係は証明されていない。しかし、接種後発熱に加え頸部痛を認める場合、亜急性甲状腺炎の可能性を念頭に入れて診療にあたる必要があると考える。

キーワード 有痛性甲状腺腫、亜急性甲状腺炎、SARS-CoV-2ワクチン

## はじめに

2019年以降新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症（COVID-19）が全世界で大流行となり、複数の効果的なワクチンが迅速に開発、承認された。これまでいくつかのワクチンにおいて接種後亜急性甲状腺炎の報告があり、SARS-CoV-2ワクチン接種後の報告も数少ないが散見される。今回われわれはSARS-CoV-2ワクチン接種後に亜急性甲状腺炎を発症した3例を経験したので、若干の文献的考察とともにここに報告する。

## 症例 1

57歳男性

【主訴】発熱、右頸部痛

【既往歴】なし

【現病歴】SARS-CoV-2ワクチン（COVID-19 Vaccine Moderna<sup>®</sup> Moderna社製）1回目接種で副反応の発症はなかった。2回目接種後9日より37度台の発熱、頭痛、倦怠感が出現した。接種後17日近医を受診しアセトアミノフェン内服後一旦症状は消失した。しかし、接種後40日に38度の発熱に加え右頸部痛が出現し、近医で炎症反応高値を認めたため、接種後56日国立病院機構霞ヶ浦医療センター外科（当科）を受診した。

【受診時現症】体温37.6℃、脈拍数60/分・整。右頸部に拇指頭大の圧痛をともなう弾性硬腫瘤を触知した。

【血液生化学検査（表1）】白血球数（WBC）5,500

国立病院機構霞ヶ浦医療センター 外科 \* 同 研究検査科 † 医師

著者連絡先：島 正太郎 国立病院機構霞ヶ浦医療センター 外科 〒300-8585 茨城県土浦市下高津2-7-14

e-mail : shimaxrugby@hotmail.co.jp

(2022年5月12日受付、2022年8月5日受理)

3 Cases of Subacute Thyroiditis after Vaccination against SARS-CoV-2

Shotaro Shima, Kana Tachi, Yuzuru Kondo\* and Toru Yashiro, Department of Surgery and \* Department of Laboratory, NHO Kasumigaura Medical Center

(Received May 12, 2022, Accepted Aug. 5, 2022)

Key Words : painful goiter, subacute thyroiditis, vaccination against SARS-CoV-2

/ $\mu$ l (基準値: 4,000-9,000 / $\mu$ l), CRP 6.14 mg/dl (基準値: <0.3 mg/dl), 血沈104 mm/h (基準値: 男1-10 mm/h)の炎症所見を認めた。甲状腺機能はfreeT3 6.83 pg/ml (基準値: 1.88-3.18 pg/ml), freeT4 2.58 ng/dl (基準値: 0.70-1.48 ng/dl), TSH <0.01  $\mu$ IU/ml (基準値: 0.35-4.94  $\mu$ IU/ml) で血中サイログロブリン値 (Tg) は630 ng/ml (基準値:  $\leq$ 33.7 ng/ml) であった。抗サイログロブリン抗体 28.2 IU/ml (基準値: <28.0 IU/ml), 抗TPO抗体 <9.0 IU/ml (基準値: <16.0 IU/ml), TRAb <0.8 IU/l (基準値: <2.0 IU/l) であった。

【頸部超音波 (図1)】甲状腺右葉はびまん性に腫大し、右葉上部に圧痛部位と一致する低エコー域を認めた。

【穿刺吸引細胞診 (図1)】濾胞上皮細胞集塊の中に多核巨細胞と少数のリンパ球を認めた。

【治療経過】上記より亜急性甲状腺炎と診断し、アセトアミノフェン1500 mg/日を開始したところ症状は消失した。接種後84日甲状腺ホルモンの改善と超音波で低エコー病変の消失を認めたため内服を中止した。接種後105日甲状腺ホルモンは正常化した。

---

## 症例 2

---

23歳女性

【主訴】発熱, 頸部痛, 頻脈

【既往歴】特記事項なし

【現病歴】SARS-CoV-2ワクチン (COMIRNATY® Pfizer/BioNTech社製) 1回目接種で副反応の発症はなかった。2回目接種後より37度台の発熱が出現し接種後8日頻脈, 頸部痛を認めたため近医を受診した。SARS-CoV-2 PCR検査は陰性であった。アセトアミノフェンを処方されたが症状の改善に乏しく, アテノロールを処方され接種後24日当科を受診した。

【受診時現症】体温36.9℃, 脈拍数120/分・整の洞性頻脈。甲状腺は弾性硬に腫大し右側に圧痛を認めた。

【血液生化学検査 (表1)】WBC 8,800 / $\mu$ l, CRP 5.79 mg/dl, 血沈83 mm/h, (基準値: 女2-15 mm/h), freeT3 21.35 pg/ml, freeT4 10.55 ng/dl, TSH 0.02  $\mu$ IU/ml, Tg 895 ng/ml, 甲状腺自己抗体陰性であった。

【頸部超音波】甲状腺はびまん性に腫大, 斑状低エコーを呈し血流低下を認めた。

【穿刺吸引細胞診】施行せず。

【治療経過】上記より亜急性甲状腺炎と診断し, アセトアミノフェン・アテノロール内服を継続した。接種後38日症状は改善, 接種後52日甲状腺ホルモンの改善を認めたため内服を中止した。

---

## 症例 3

---

44歳男性

【主訴】発熱, 咽頭痛, 頸部痛

【既往歴】脂質異常症

【現病歴】SARS-CoV-2ワクチン (COMIRNATY® Pfizer/BioNTech社製) 1回目接種で副反応の発症はなかった。2回目接種後2日40度の発熱が出現した。接種後7日咽頭痛, 頸部痛も認めたため近医を受診した。SARS-CoV-2 PCR検査は陰性であった。疼痛性甲状腺腫, 炎症反応・甲状腺ホルモン上昇を認めたため接種後14日当科を受診した。

【受診時現症】体温37.8℃, 脈拍数80/分・整。甲状腺全体に圧痛をとまなう硬結を認めた。

【血液生化学検査 (表1)】WBC 6,700 / $\mu$ l, CRP 2.04 mg/dl, freeT3 6.54 pg/ml, freeT4 3.23 ng/dl, TSH <0.01  $\mu$ IU/ml, Tg 523 ng/mlで甲状腺自己抗体は陰性であった。

【頸部超音波】甲状腺右葉はびまん性に腫大, 低エコーを呈し血流低下を認めた。

【穿刺吸引細胞診】濾胞上皮細胞集塊の中に少数のリンパ球を認めた。

【治療経過】上記より亜急性甲状腺炎と診断し, アセトアミノフェン1,000 mg/日とプロプラノロール30 mg/日の内服を開始した。接種後21日で嚙下時痛や圧痛の増悪を認めたためプレドニゾン15 mg/日を開始した。接種後38日圧痛消失したためプレドニゾンを漸減した。接種後76日甲状腺ホルモンの正常化と超音波で低エコー病変の消失を確認しプレドニゾンを終了した。

---

## 考察

---

亜急性甲状腺炎は破壊性甲状腺炎のひとつで発熱と甲状腺部の疼痛をとまなう甲状腺中毒症状を呈する。中年女性に好発し, 上気道炎を前駆症状として発症することが多い。血清freeT3, freeT4値は上昇し2-8週後に一過性に機能低下症になりその後ほぼ完全に正常化する。頸部超音波で甲状腺腫大と

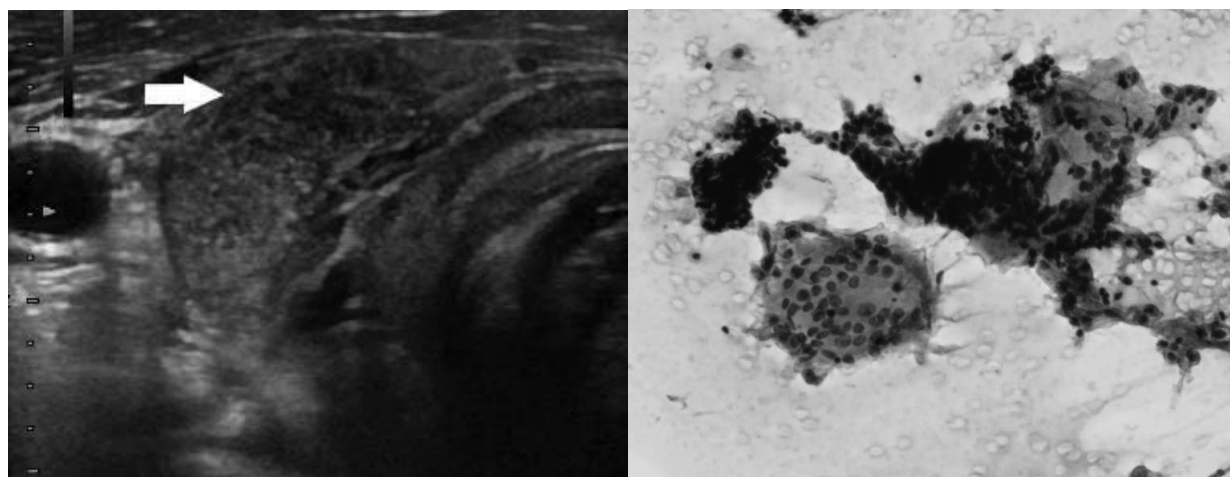


図1 症例1の超音波画像および穿刺吸引細胞診  
有痛部位に一致する低エコー域を認め、同部位では濾胞上皮細胞集塊の中に多核巨細胞を認めた。

表1 3症例の血液生化学検査の推移

	症例1			症例2			症例3		
	受診時	1か月後	2か月後	受診時	1か月後	2か月後	受診時	1か月後	2か月後
TSH( $\mu$ IU/ml)	<0.01	3.64	2.86	0.02	8.88	7.3	<0.01	2.56	1.95
f-T3 (pg/ml)	6.83	1.86	2.69	21.35	1.71	2.53	6.54	2.69	2.53
f-T4 (ng/dl)	2.58	0.76	1.00	10.55	0.51	0.77	3.23	0.93	0.93
Tg(ng/ml)	630	56.5	59.1	895	53.0	63.9	523	57.2	62.6
WBC(/ $\mu$ l)	5,500	4,500	5,500	8,800	6,000	5,500	6,700	-	5,900
CRP(mg/dl)	6.14	0.23	0.36	5.79	0.11	<0.03	2.04	-	0.05
ESR(mm/h)	123	-	20	122	-	11	-	-	-

圧痛部位に一致した低エコー域を呈し、細胞診で多核巨細胞を認めることが多い<sup>1)</sup>。

亜急性甲状腺炎の発症機序としてはウイルス感染が誘因と考えられている<sup>1)2)</sup>。ウイルス感染やウイルスに誘発された組織の障害が免疫を介した甲状腺濾胞細胞の破壊につながっている可能性が報告されている<sup>2)-4)</sup>。これまでエコーウイルスやインフルエンザウイルスなどによる発症の報告<sup>2)</sup>のほかSARS-CoV-2感染による発症の報告もある<sup>3)</sup>。SARS-CoV-2ウイルスはアンジオテンシン変換酵素2 (ACE2) 受容体を介して宿主の細胞内に侵入する。ACE2受容体は甲状腺濾胞細胞に発現しており、その発現は肺より多く、とくに女性で多くみられる<sup>4)5)</sup>。SaygiliらはこのことがSARS-CoV-2が亜急性甲状腺炎を引き起こす機序ではないかと推測している<sup>6)</sup>。

一方、ウイルスワクチン接種後の亜急性甲状腺炎も報告されている。これまでインフルエンザウイルスワクチン、B型肝炎ウイルスワクチン接種後の亜急性甲状腺炎の報告がある<sup>7)-9)</sup>が、SARS-CoV-2ワ

クチンでも少数だが報告されている<sup>6)10)-15)</sup>。

これまでのワクチンには免疫反応を高め、十分な効果を得るためにアジュバントと呼ばれる物質が含まれている。代表的なものにアルミニウム塩やスクワレンなどがある。Shoenfeldらは2011年ワクチンに含まれるアジュバントに暴露された後、重度の疲労感や睡眠障害、筋肉痛や関節痛などを引き起こす自己免疫性炎症症候群 (Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants: ASIA) の存在を提唱した<sup>16)</sup>。Sinovac社が開発した不活化ウイルスワクチンであるCoronaVac<sup>®</sup>内にはアジュバントとしてアルミニウム塩が含まれており、ASIAによる亜急性甲状腺炎の可能性が示唆されている<sup>6)12)13)</sup>。

本症例で使用されたPfizer/BioNTech社とModerna社の両ワクチンは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質をコードするmRNAを使用している<sup>17)</sup>。接種後細胞内に取り込まれたmRNAを基にスパイクタンパク質が産生され、抗スパイクタンパク質抗体が産

表2 自験例とこれまでのSARS-CoV-2ワクチン接種後亜急性甲状腺炎の報告の患者背景

	年齢	性別	既往症	ワクチン (製造社名)	接種回数 (回目)	発症ま での日 数(日)	症状	free-T3	free-T4	TSH (0.35-4.94 μIU/ml)
自験例	57	男性	なし	Moderna	2	40	発熱 有痛性甲状腺腫	6.83	2.58	<0.01
	23	女性	なし	Pfizer/BioNTech	2	9	発熱 頸部痛 頻脈 有痛性甲状腺腫	21.35	10.55	0.02
	44	男性	脂質異常症	Pfizer/BioNTech	2	8	発熱 咽頭痛 頸部痛 有痛性甲状腺腫	6.54	3.23	<0.01
İremli ら <sup>11)</sup>	35	女性	なし	Sinovac	2	4	発熱 前頸部痛 頻脈	6.15	14.1	0.473
	34	女性	COVID-19 感染	Sinovac	1	4	発熱 前頸部痛 頻脈	11.8	5.2	0.01
	37	女性	なし	Sinovac	1	7	前頸部痛	6.05	3.85	0.9
Saygili ら <sup>7)</sup>	38	女性	なし	Sinovac	2	14	前頸部痛 頸部腫脹 食思不振 発汗 など	12.88	4.65	0.008
Şahin ら <sup>13)</sup>	67	男性	高血圧 上室性期外 収縮	Sinovac	2	18	発熱 頸部痛 体重減少	8.06	2.87	<0.005
Franquemont ら <sup>14)</sup>	42	女性	なし	Pfizer/BioNTech	1	5	前頸部痛 頻脈	11.8	4.58	<0.008
Pujol ら <sup>12)</sup>	38	女性	喘息 Gilbert 症候 群	Moderna	1	8	前頸部痛 頻脈 手指振戦	5.44	1.86	0.008
Chatzi ら <sup>15)</sup>	35	女性	なし	Pfizer/BioNTech	1	12	前頸部痛 倦怠感 頻脈	-	上昇	低下
	32	女性	子宮内膜炎	Pfizer/BioNTech	2	4	前頸部痛 倦怠感	-	正常	著明に低下
Oyibo SO <sup>16)</sup>	55	女性	喘息	Oxford-AstraZeneca	1	21	頸部痛 咽頭痛 頻脈 など	-	3.24	0.09

生されることで免疫を獲得する。ACE2受容体に結合してウイルスを細胞内に侵入させるのはスパイクタンパク質であり、これをブロックすればウイルスの細胞への侵入を阻害できる。これまでのワクチンと異なり、mRNAベースのワクチンにはアジュバントは含まれていない。しかし、2021年VodjaniらはSARS-CoV-2のスパイクタンパク質に対して産生されたヒトモノクローナル抗体がヒトの消化管や甲状腺、神経組織などの組織抗原に対して交差反応性を示すことを報告した<sup>18)</sup>。mRNAベースのSARS-

CoV-2ワクチン接種後の亜急性甲状腺炎は、交差反応性の免疫反応によって引き起こされる可能性が示唆した<sup>12)18)</sup>。

SARS-CoV-2ワクチンは現在日本人口の8割以上が2回接種を終えているため、亜急性甲状腺炎が偶発的に発生している可能性は否定できない。しかし、コロナ禍において手洗いやマスク着用が徹底されウイルス感染が激減している中、市中病院で短期間に発症のタイミングや症状の共通する患者を3例認めただことからワクチン接種の影響を考慮した。表2に



自験例とこれまでに報告されているSARS-CoV-2ワクチン接種後の亜急性甲状腺炎の患者背景を示した。これまでの報告では発症年齢は中央値37.5歳(32-67歳)で男女比1:10と圧倒的に女性に多かった。接種回数に偏りはなく、発症までの中央値は7.5日(4-21日)であった。自験例は3症例のみの検討だが発症に性差はなくいずれも2回目接種での発症であった。そのことは今回の発症が免疫反応であった可能性を示唆していると考えられる。

しかし、SARS-CoV-2ワクチン接種と亜急性甲状腺炎との因果関係の有無、関連があるとしても発症機序について何ら説明されておらず推測の域を出ない。今後さらなる研究が必要であろう。SARS-CoV-2の深刻な感染状況を鑑みると、ワクチン接種は広く推奨されるべきである。

頸部の有痛性腫瘍として患者が内科だけでなく外科や耳鼻咽喉科を受診する、あるいは紹介されることも多い。診療者はワクチン接種後に発熱のほか頸部痛を認める場合、亜急性甲状腺炎の合併がないかを念頭に入れて診療にあたる必要があると考える。

---

### おわりに

---

今回われわれはSARS-CoV-2ワクチン接種後に亜急性甲状腺炎を発症した3症例を経験した。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

---

#### [文献]

- 1) 日本甲状腺学会編. 甲状腺専門医ガイドブック改訂第2版 診断と治療社, 東京:2017; p191-4.
- 2) Desailly R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology* 2009; **6**: 5.
- 3) Domin R, Szczepanek-Parulska E, Dadej D, et al.: Subacute thyroiditis-literature overview and COVID-19. *J Med Sci* 2020; **89**: 260-7.
- 4) Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, et al. Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Investig* 2020; **44**: 1085-90.
- 5) Li MY, Li L, Zhang Y, et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* 2020; **9**: 45.
- 6) Saygili ES, Karakilic E. Subacute thyroiditis after inactive SARS-CoV-2 vaccine. *BMJ Case Rep* 2021; **14**: e244711.
- 7) Altay FA, GüZ G, Altay M. Subacute thyroiditis following seasonal influenza vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2016; **12**: 1033-4.
- 8) Toft J, Larsen S, Toft H. Subacute thyroiditis after hepatitis B vaccination. *Endocr J* 1998; **45**: 135.
- 9) Bragazzi NL, Hajly A, Watad A, et al. ASIA syndrome and endocrine autoimmune disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; **34**: 101412.
- 10) İremli BG, Şendur SN, Ünlütürk U. Three cases of subacute thyroiditis following SARS-CoV-2 vaccine: postvaccination ASIA syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; **106**: 2600-5.
- 11) Pujol A, Gómez LA, Gallegos C, et al. thyroid as a target of adjuvant autoimmunity/inflammatory syndrome due to mRNA-based SARS-CoV2 vaccination: from Grave's disease to silent thyroiditis. *J Endocrinol Investig*. 2022; **45**: 875-●.
- 12) Şahin Tekin M, Şaylısoy S, Yorulmaz G. Subacute thyroiditis following COVID-19 vaccination in a 67-years-old male patient: a case report. *Hum Vaccines Immunother* 2021; **17**: 4090-2.
- 13) Franquemont S, Galvez J. Subacute thyroiditis after mRNA vaccine for COVID-19. *J Endocr Soc* 2021; **5**: A956-7.
- 14) Chatzi S, Karampela A, Spiliopoulou C, et al. Subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 vaccination: a report of two sisters and summary of the literature. *Hormones*.
- 15) Oyibo SO. Subacute Thyroiditis After Receiving the Adenovirus-Vectored Vaccine for Coronavirus Disease (COVID-19). *Cureus* 2021; **13**: e16045.
- 16) Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. : 'ASIA'-autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011; **36**: 4-8.
- 17) Chung YH, Beiss V, Fiering SN, et al. COVID-19 Vaccine Frontrunners and their Nanotechnology Design. *ACS Nano* 2020; **14**(10): 12522-37.
- 18) Vojdani A, Vojdani E, Kharrazian D. Reaction of Human Monoclonal Antibodies to SARS-CoV-2 Proteins With Tissue Antigens : Implications for Autoimmune Diseases. *Front Immunol* 2021; **11**: 617089.