

特集：新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の現状と対策**COVID-19感染症でみられる皮膚病変**

仁 木 真理子, 久 保 宜 明

徳島大学大学院医歯薬学研究部皮膚科学分野

(令和5年3月13日受付) (令和5年3月27日受理)

はじめに

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) は2019年12月に中国に端を発した新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による感染症であり, 主に呼吸器症状を引き起こすが, それに付随して多彩な皮膚症状を呈することが報告されている。多彩な皮膚症状や皮膚疾患として現れる後遺症に関しては, 一定の傾向がみられるが, 皮疹とCOVID-19の正確な関係はいまだ不明である。

1. COVID-19関連皮疹

最初の報告は中国で1099名のCOVID-19感染症の患者の0.2%に皮膚症状がみられた¹⁾。また, イタリアからの報告では88名のCOVID-19感染症の患者のうち18名 (20.4%) に皮膚症状がみられた²⁾。日本では858名の患者で24名 (2.8%) に皮膚症状がみれたとの報告がある³⁾。COVID-19感染に伴う皮膚症状は0.2%~20%にみられ, 出現頻度や皮疹の種類には人種差や地域差がある。

COVID-19関連皮疹を表す GROUCH という概念が海外で提唱されている⁴⁾。すなわち Generalized maculopapular (全身の斑状丘疹性皮疹), Grover's disease (丘疹水疱性発疹), livedo Reticularis (網状皮斑), Other eruptions (その他の発疹 紫斑, 血管炎, 薬疹など), Urticarial (蕁麻疹, 蕁麻疹様紅斑), CHilblain-like (凍瘡様皮疹) の頭文字をとったものである (図1)。

各皮疹の発症率は報告により差があるが, 中でも斑状丘疹上皮疹が44~70%, 凍瘡様皮疹が28.9~40%, 蕁麻疹様皮疹が12.5~19%と高頻度にみられる皮疹である^{5,6)}。しかし, 凍瘡様皮疹である COVID-toe (コロナのつま先) は, 日本での報告例は少なく, 人種差や地域差が大きい皮疹である。

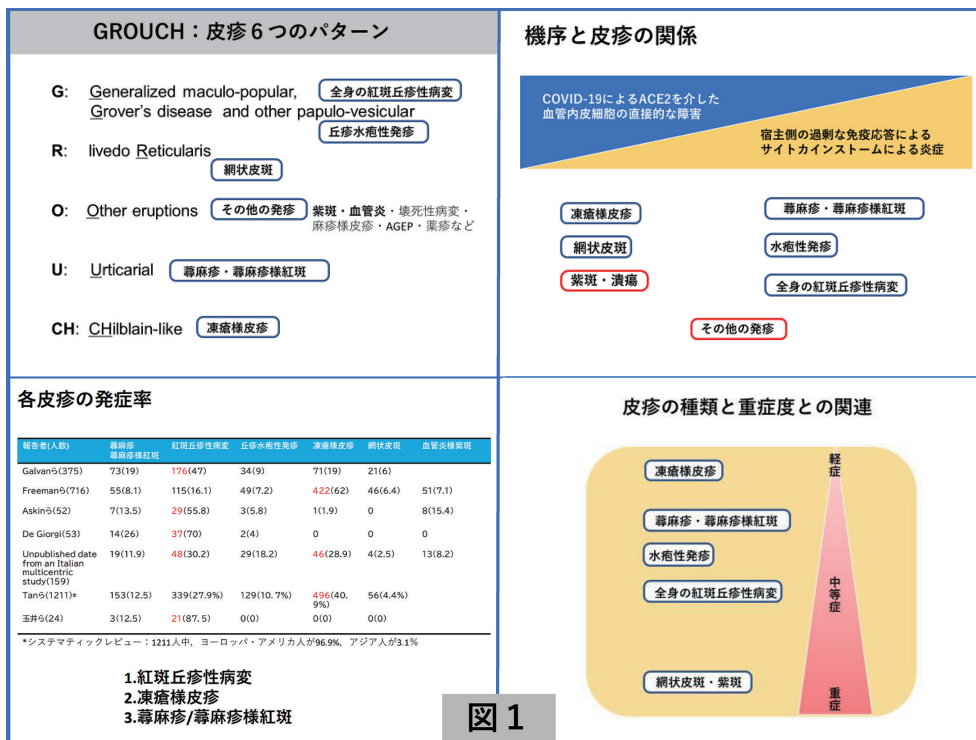
皮疹の発症機序に関しては, ウイルス自身の感染による皮膚や血管内皮細胞への直接的な傷害と, 宿主側の免疫応答によるサイトカインストームによる炎症によって起こる可能性が示唆されている⁷⁾。

皮疹と重症度の関係としては, 凍瘡様皮疹が小児や若年者, 軽症者, 白人に多くみられるのに対して, 網状皮斑や紫斑, 壊死性病変などは高齢者や重症者にみられる。これは強い抗ウイルス作用をもつI型インターフェロンの免疫応答の違いによるものと推測されている。免疫応答が強いと凍瘡様皮疹となり, COVID-19感染症自体も軽症となり, 免疫応答が弱いと, ウイルスの増殖や補体活性化などにより炎症が惹起され, 重篤なウイルス感染症を引き起こし, 血栓形成や血管炎に伴って, 微小血管障害による網状皮斑や紫斑が起こる⁷⁾。各皮疹の特徴を図1, 2にまとめた。

2. COVID-19感染症の後遺症としての皮膚症状

COVID-19感染後の長期的な後遺症は, 感染後14日~120日に続く症状で, Long COVID もしくは post COVID-19 syndrome などと呼ばれ, 社会的な問題となっている。

COVID-19感染患者の約80%で, 何らかの後遺症があると報告されている。症状が慢性化する原因は不明であるが, 遺伝的な感受性, 感染時の年齢, 経過, 自己免疫応答の程度による影響などが指摘されている⁸⁾。後遺症の5大症状としては, 疲労 (58%), 頭痛 (44%), 注意力障害 (27%), 脱毛 (25%), 呼吸困難 (24%) であり, 脱毛はコロナ後遺症の4番目に多くみられ, 休止期脱毛症がほとんどを占める。休止期脱毛とは毛周期が本来成長期の毛髪が休止期に入り, 3ヵ月後くらいに大量に脱毛が起こる疾患であり, 高熱や出産, 急激な体重減少, 感染症, 手術などの侵襲の際みられるこ


図 1


とがある。COVID-19による休止期脱毛は、女性に多く、で、95%が半年以内に回復する⁹⁾。
 COVID-19感染症の症状が軽症でも起こる。予後は良好

3. 新型コロナワクチンによる皮膚症状

新型コロナワクチンは mRNA ワクチン、組み換え蛋白ワクチン、ウイルスベクターワクチンなどがあるが、現在日本で使用されているのは主に mRNA ワクチンで、一部アレルギーがあり接種できない場合に遺伝子組み換えアデノウイルスベクターワクチンが使用されている。mRNA ワクチンは、ウイルスのスパイク蛋白をコードする mRNA を筋肉内注射することで、獲得免疫を誘導する。抗体は11日目以降から検出される。

新型コロナワクチン接種後の皮膚症状としては、平均1日後に痛み、発赤、腫れなどの局所注射反応が約50%にみられるが、特有の皮疹としては COVID アームが有名である。COVID アーム（遅発性大型局所反応：Delayed Large Local Reaction）は、ワクチン接種後（主に mRNA ワクチン）にみられる局所注射部位反応とは異なる注射部位反応であり、注射部位近傍に紅斑、掻痒、硬結、圧痛が投与後2～12日（中央値7日）に遅発性にみられ、症状が1～21日（中央値5日）持続する¹⁰⁾。病態生理学的メカニズムはいまだ不明であるが、女性に圧倒的に多いことから、化粧品の成分であるポリエチレングリコールと注射成分との交差反応が指摘されている¹¹⁾。

それ以外には、多形滲出性紅斑、紫斑、水疱、凍瘡様皮疹、麻疹様皮疹、薬疹、ジベルバラ色秕糠疹、薬疹など、前述した COVID-19関連皮疹の皮膚症状と類似する全身性の皮疹が、注射後にみられたとの症例報告がある¹²⁾。また、詳しい機序は不明であるが、既存の疾患（単純ヘルペス、アトピー性皮膚炎、乾癬など）の増悪や、帯状疱疹や皮膚筋炎、水疱性類天疱瘡、IgA 血管炎が発症した報告¹³⁾もあり、ワクチンがトリガーとなり別の免疫学的反応が惹起されている可能性が推測される。図2に臨床像をまとめた。

おわりに

COVID-19もしくは新型コロナワクチンによる皮膚病変について最近の知見も含めて報告した。皮膚症状については機序も含め不明な点もまだ多い。また皮膚症状のみから COVID-19感染を診断することは困難と考える。これほど多くの方が COVID-19に感染し、同時期に同じワクチンを投与した経験は歴史上になく、それに伴う皮膚症状にさらに注視していかなければならない。また今後の一般診療においては、COVID-19に感染した時期

や既往、ワクチンをいつ投与したかという情報も忘れずに問診する必要があると考える。

文 献

- 1) Guan, W. J., Zhong, N. S.: Clinical Characteristics of Covid-19 in China. Reply. *N Engl J Med.*, **382**(19): 1861-1862, 2020
- 2) Recalcati, S.: Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, **34**(5): e212-e213, 2020
- 3) 玉井昌和, 坂本理佳, 後藤範子, 横見明典: ウイルス性皮膚疾患アップデート COVID-19関連ウイルス性発疹症. *皮膚病診療*, **44**: 294-297, 2022
- 4) Giavedoni, P., Podlipnik, S., Pericàs, J. M., Fuentès de Vega, I., *et al.*: Skin Manifestations in COVID-19: Prevalence and Relationship with Disease Severity. *J Clin Med.*, **9**(10): 3261, 2020. Published 2020 Oct 12.
- 5) Tan, S. W., Tam, Y. C., Oh, C. C.: Skin manifestations of COVID-19: A worldwide review. *JAAD Int.*, **2**: 119-133, 2021
- 6) Jia, J. L., Kamceva, M., Rao, S. A., Linos, E.: Cutaneous manifestations of COVID-19: A preliminary review. *J Am Acad Dermatol.*, **83**(2): 687-690, 2020
- 7) 木下亜衣子: 新型コロナウイルス感染症によって生じる皮膚症状. *MD Derma.*, **322**: 49-57, 2022
- 8) Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., *et al.*: More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.*, **11**(1): 16144, 2021. Published 2021 Aug 9.
- 9) Hussain, N., Agarwala, P., Iqbal, K., Omar, H. M. S., *et al.*: A systematic review of acute telogen effluvium, a harrowing post-COVID-19 manifestation. *J Med Virol.*, **94**(4): 1391-1401, 2022
- 10) 佐藤俊次: コロナワクチンの副反応としての皮膚症状. *臨皮*, **76**(5増): 13-18, 2022
- 11) 白濱茂穂: COVID-19ワクチン接種後の皮膚症状. *皮膚臨床*, **64**(2): 173-180, 2022
- 12) 宮本秀明: COVID-19ワクチン接種後に皮疹を生じた5例. *皮膚臨床*, **64**(12): 2008-2012, 2022
- 13) 井上栄美, 東山真里, 林美沙, 佐藤祥奈: COVID-19ワクチン接種後に皮疹の悪化を認めた尋常性乾癬の3例. *皮膚病診療*, **45**(1): 62-66, 2023

Cutaneous manifestations associated with COVID-19

Mariko Niki and Yoshiaki Kubo

Department of Dermatology, Tokushima University Graduate School of Medical Science, Tokushima, Japan

SUMMARY

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2) that originated in China in December 2019, and it has been reported that it mainly causes respiratory symptoms but also exhibits various skin symptoms associated.

The skin lesions are classified into six patterns represented by the acronym "GROUCH" : Generalized maculo- popular. Grover's disease and other papulo-vesicular eruptions, livedo Reticularis, Other eruptions, Urticarial, and CHilblain-like. Patients with chilblain-like lesions were younger and had a lower incidence of systemic symptoms. Purpuric and livedoid lesions have been suggested to occur more frequently in elderly patients with severe COVID-19.

COVID-19 often leaves sequelae that last weeks to months after initial recovery. It was estimated that 80% of the infected patients developed one or more long-term symptoms. The five most common symptoms were fatigue (58%), headache (44%), attention disorder (27%), hair loss (25%), and dyspnea (24%). A major cause of hair loss after COVID-19 is considered as telogen effluvium, defined by diffuse hair loss after the systemic stress or infections. Most patients with hair loss recovers within 6 months.

Skin reactions have been reported after COVID-19 vaccination as well. The most reported cutaneous finding was a delayed large local reaction "COVID-arm" a median of 7 days after vaccine. The pathophysiological mechanism is still unknown, but it is overwhelmingly common in women, suggesting a cross-reaction between polyethylene glycol, a component of cosmetics, and injection components. In additions, there have been reports of skin rashes similar to those after COVID-19 infection and the aggravation of psoriasis or other skin conditions.

The mechanism of the cutaneous manifestations is still unclear. We must remember to ask about a history of COVID-19 infection and vaccination status at the time of consultation.

Key words : COVID-19, GROUCH, sequelae, hair loss, vaccine