# 症例報告

# コロナウィルス修飾ウリジン RNA ワクチン接種後に 脳静脈洞血栓症を発症した1例

岩上 貴幸1)\* 山田 創1) 小笠原禎文1) 孫 宰賢2)

要旨:症例は生来健康な全く既往のない 31 歳男性. コロナウィルス修飾ウリジン RNA ワクチン (トジナメラン)接種翌日より頭痛および繰り返す嘔吐を認めた. 接種 4 日後には左半身の痺れも自覚し、当院救急外来受診. MRI で脳静脈洞血栓症と診断し、抗凝固療法を開始した. 治療開始後症状は徐々に改善を認め、フォローアップの MRI では閉塞静脈洞の大部分で再開通を認めた. 採血上明らかな血栓性素因はなく、コロナウィルスの感染も否定的であった. ワクチン接種 24 時間以内に発症した脳静脈洞血栓症の 1 例を経験したが、両者の因果関係については今後より大規模な症例の蓄積から判断を行う必要がある.

(臨床神経 2022;62:184-189)

Key words:脳静脈洞血栓症、コロナウィルスワクチン、トジナメラン

#### はじめに

脳静脈洞血栓症は,血栓による脳静脈洞の閉塞から静脈の鬱滞を生じ,脳実質に梗塞や出血,浮腫性変化などを生じる疾患である.発症率は成人の10万人に約1.3人<sup>1)</sup>,全脳卒中の約0.5~1%と発症頻度は稀である<sup>2)</sup>.今回,生来健康で既往歴のない若年男性がコロナウィルス修飾ウリジンRNAワクチン(トジナメラン)接種24時間以内に脳静脈洞血栓症を発症した症例を経験したため報告する.

#### 症 例

症例:31 歳男性

主訴:頭痛. 嘔吐. 左半身の感覚障害

既往歴:特記なし,常用薬なし. 家族歴:父 肺癌.糖尿病.

現病歴:コロナウィルス修飾ウリジン RNA ワクチン(トジナメラン)接種(第1回目)翌日(第1病日)より今まで経験したことのない強い頭痛および繰り返す嘔吐が出現し,頭痛が増悪したため第4病日当院救急外来受診.来院時頃より左半身に軽度の痺れを自覚するようになった.

初診時現症:意識清明. 頭痛・嘔気あり. 左半身に軽度感 覚鈍麻あり. 明らかな麻痺なし. その他特記すべき神経学的 異常所見なし.

検査所見:白血球 8,700/ $\mu$ l, Hb 15.0 g/dl, 血小板 23.4 ×

10<sup>4</sup>/μl, PT-INR 1.1, APTT 25.1 秒, フィブリノーゲン 307 mg/dl, FDP 定量(血漿)3.4 μg/ml, D-dimer 1.2 μg/ml, AT-III 110.1%, 総ホモシステイン 9.3 nmol/ml, リポ蛋白(a) 9 mg/dl, プロテイン C 抗原量 118%, プロテイン S 抗原量 92%, 抗核抗体 (ANA) 40 未満, ループス anticoagulant (AC (ラッセル蛇毒法)) 中和前 46.2 秒, 中和後 37.4 秒, ループス AC (DRVVT) 1.24, 抗カルジオリピン IgG 8 未満, coronavirus disease 2019 (COVID-19) -polymerase chain reaction (PCR) 陰性.

画像所見: MRI では DWI および FLAIR で右視床に淡い高信号を認め (Fig. 1), magnetic resonance venography (MRV) では両側 basal vein of Rosenthal および internal cerebral vein から great vein of Galen, straight sinus にかけて閉塞の所見を認めた. 左 transverse sinus も血栓による高度狭窄が疑われた (Fig. 2).

下肢静脈エコー所見:下肢静脈に血栓の所見を認めなかった.

経過:脳静脈洞血栓症の診断で第4病日入院とし、ヘパリンの投与を開始した。第5病日脳血管撮影を行ったが、左横静脈洞の高度狭窄はやや改善を認めたものの、来院時とほぼ同様の所見であった(Fig. 3)。入院後症状は徐々に軽快し、第7病日よりヘパリンを direct oral anticoagulant(DOAC)に変更した。造影 CT(CT venography)および MRI(MRV)でフォローを行ったところ、左横静脈洞の所見はさらに改善を認めたが、閉塞部位の所見に変化を認めなかった。造影 CT時に合わせて撮影した胸腹部 CT では malignancy の所見を認

(Received June 17, 2021; Accepted October 4, 2021; Published online in J-STAGE on February 25, 2022) doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001656

<sup>\*</sup>Corresponding author: 友愛医療センター脳神経外科〔〒 901-0224 沖縄県豊見城市字与根 50 番地 5〕

<sup>1)</sup> 友愛医療センター脳神経外科

<sup>2)</sup> 新松戸中央総合病院脳神経外科

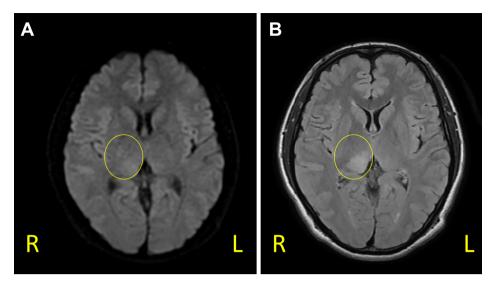


Fig. 1 MRI on admission (Day 4).

A: DWI shows an obscure hyperintensity in the right thalamus. B: FLAIR image shows a hyperintensity in the right thalamus.

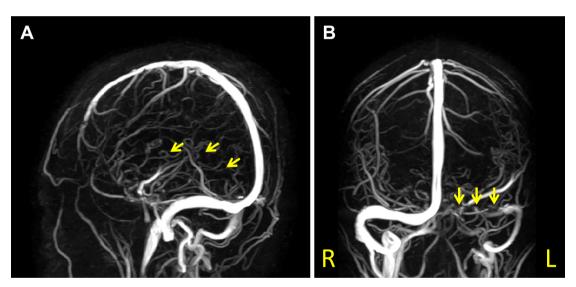


Fig. 2 MR Venography (MRV) on admission (Day 4).

A: MRV shows non visualization of deep cerebral veins (arrows); bilateral basal veins/internal cerebral veins ~great vein of Galen ~ straight sinus. B: MRV shows severe stenosis of the left transverse sinus (arrows).

めなかった. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) の PCR 検査も陰性であった. 入院後の経過は良好で,症状も軽快したため第 8 病日自宅退院となった. 第 17 病日初回外来時には症状なし. MRI では初診時 DWI および FLAIR で見られた右視床の淡い high intensity area (HIA) は消失し (Fig. 4), MRV では internal cerebral vein から great vein of Galen, straight sinus に至る部位の再開通を認めた (Fig. 5). また,第 6 病日に撮影した MRI susceptibility-weighted imaging (SWI) と比較すると、閉塞静脈および静脈洞の信号に有意な改善を認めた (Fig. 6).

本症例を論文発表するにあたり、患者本人から同意を得た.

#### 考察

本症例は、生来健康で既往歴の全くない若年成人に発症した脳静脈洞血栓症である。成人の脳静脈洞血栓症では 17~27%は原因不明とされる<sup>3)</sup>が、本症例でも D-dimer の軽度上昇以外に特記すべき検査結果の異常はなく、一般に知られている血栓性素因は同定できなかった。常用薬もなかった。また、繰り返す嘔吐はあったが、飲水は十分できており、採血やバイタルサインなどから脱水の所見は認めなかった。COVID-19 は 2019 年 12 月中国武漢でアウトブレイクが認められて以降急速に世界中に広まり、感染による血栓性合併症

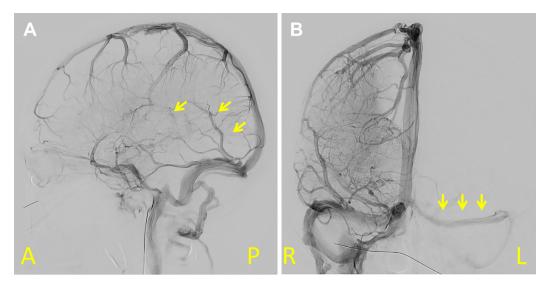


Fig. 3 Cerebral angiography of the right internal carotid artery on Day 5.

A: Non visualization of deep cerebral veins (arrows). B: Cerebral angiography shows some improvement of stenosis of the left transverse sinus (arrows).

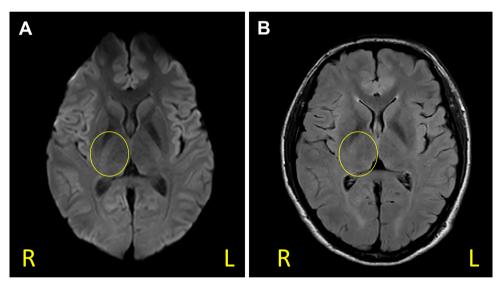


Fig. 4 MRI on Day 17.

A: DWI shows no hyperintensity in the right thalamus. B: FLAIR image shows no hyperintensity in the right thalamus.

の一つとして脳静脈洞血栓症が知られている<sup>4)</sup>. 本症例では SARS-CoV-2 の PCR 検査も繰り返し行ったが全て陰性であり, 感染は否定的であった. また, COVID-19 ワクチンが世界中で急ピッチで開発され, 本症例経験時わが国では医療従事者へのワクチン (コロナウィルス修飾ウリジン RNA ワクチン(トジナメラン))接種が先行して行われていた. 新型コロナウィルス感染症の感染制御のためにはワクチン接種が極めて有益と考えられるが, 海外では ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford/AstraZeneca) ワクチン接種による副反応の一つとして脳静脈洞血栓症の可能性が示唆され, その機序にヘパリン起因性血栓性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia, 以下

HITと略記)類似の病態が指摘されている<sup>5)6)</sup>. 自己免疫性 HITと同様に、血小板第 4 因子と多価陰イオン(ヘパリン類似体)やワクチンに含まれる free-DNA などが複合体を形成し、その複合体に対して形成された抗体が血小板の活性化を惹起する可能性が想定されている<sup>7)</sup>. ワクチン接種に伴う血栓性血小板減少症(vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia,以下 VITTと略記)はワクチン 10 万回の接種に対し約 1 例と報告されており稀な合併症である<sup>8)</sup>. 血小板減少を伴う脳静脈洞血栓症に限るとその頻度はさらに低く、アデノウィルスベクターワクチンである Ad26.COV2.S COVID-19(Janssen/Johnson & Johnson)ワクチンに関する

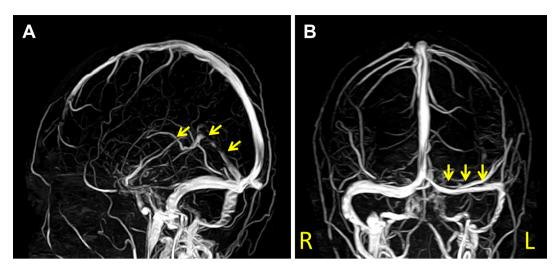


Fig. 5 MR Venography (MRV) on Day 17.

A: MRV shows recanalization of internal cerebral veins ~great vein of Galen ~ straight sinus (arrows). B: MRV shows improvement of stenosis of the left transverse sinus.

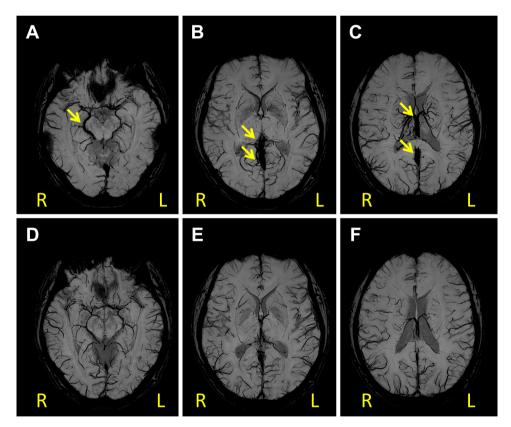


Fig. 6 Susceptibility-weighted images (SWI).

A/B/C: SWI on Day 6 shows hypointensities (arrows) suggesting congestion in the right basal vein/bilateral internal cerebral veins~great vein of Galen~straight sinus. D/E/F: SWI on Day 17 shows improvement of hypointensities seen in the SWI on Day 6.

See らの報告では、700 万回の接種に対し 6 例であった $^{9}$ . 本症例では、血小板は初診時(第 4 病日)23.4 ×  $10^{4}$ / $\mu$ /、第 7 病日 21.1 ×  $10^{4}$ / $\mu$ /、第 18 病日 30.1 ×  $10^{4}$ / $\mu$ / であり、血小板減少を認めなかった。また、第 24 病日に測定した抗血小板

PF4 抗体は陰性であった. ChAdOx1 nCoV-19 はアデノウィルスベクターワクチンであるのに対し、トジナメランは mRNAワクチンであることから前者と構造上の相違があり、トジナメランにも ChAdOx1 nCoV-19 とは異なる機序の血栓性合併症

が生じる可能性は否定できない.この点, Dias らは, 血小板減少や抗血小板 PF4 抗体陽性を伴わないトジナメラン投与後の脳静脈洞血栓症の症例を2例報告している.1例は経口避妊薬を内服中,もう1例は腎癌の合併を強く疑われ,両者ともに血栓性素因を持ちうる症例であるため,ワクチン接種との因果関係の解釈には注意を要する10.

現在投与されている COVID-19 の主なワクチンは、アデノ ウィルスベクターワクチンである ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン (チンパンジーアデノウィルス) と Ad26.COV2.S COVID-19 ワ クチン (ヒトアデノウィルス), mRNA ワクチンであるトジ ナメラン (BNT162b2) と mRNA-1273 (Moderna) に分類さ れる. 脳静脈洞血栓症は主にアデノウィルスベクターワクチ ンで報告が多いが、ワクチン接種数の増加に伴い mRNA ワク チンでも症例が蓄積されつつある11). 前者はウィルス複製に 必要な E1 プロモーター領域を欠失させたアデノウィルス内 に SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の遺伝子を組み込んだ ものであるのに対し、後者は SARS-CoV-2 のスパイクタンパ ク質を発現させる mRNA を脂質ナノ粒子に含有させたもので ある. VITT の機序として、様々な仮説が提唱されている12). 例えば、組織型プラスミノーゲンアクチベーター (tissue plasminogen activator, 以下 tPA と略記) 投与後の血小板減少 症例が報告されているが、アデノウィルスベクターワクチン には tPA のリーダー配列が含まれ (mRNA ワクチンには含ま れない), 同様の機序が関与する可能性がある. また, アデノ ウィルス感染自体が低頻度ではあるが血小板減少を起こしう る. ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンと Ad26.COV2.S COVID-19 ワ クチンの違いとしては、各ベクターが細胞侵入の際に用いる レセプターが異なり, 前者は coxackie and adenovirus receptor (CAR) に結合して血小板と相互作用をしうるのに対し、後者 は CD46 受容体と結合し補体経路をアップレギュレーション することで血栓症に関与しうる. このような違いが両者の血 栓性血小板減少症の頻度の違いを説明できる可能性があ る. 次に、アデノウィルスベクターワクチンおよび mRNA ワ クチンがともに発現するスパイクタンパク質は、宿主細胞表 面にあるヘパラン硫酸プロテオグリカン(heparan sulfate proteoglycans), C型レクチン受容体 (C-type lectin receptors), 細胞外マトリックスメタロプロテアーゼ(CD147)を潜在的 なターゲットとしており、スパイクタンパク質がこれらと結 合することによって補体経路が活性化され血栓症のイベント を引き起こしうると考えられている. 以上のように様々な仮 説があるが、アデノウィルスベクターワクチンと mRNA ワク チンの間には共通点・相違点がそれぞれ存在するため、血栓 性合併症の機序についても同一もしくは異なる説明が可能で ある.

脳静脈洞血栓症に対する治療としては 2011 年の American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) および 2015 年の European Stroke Organization (ESO) のガイドラインで抗凝固療法 (ヘパリンや Vitamin K antagonist (VKA)) が推奨されている<sup>13)14)</sup>. 本例は, ChAdOx nCoV-19 における脳静脈洞血栓症の合併症に, HIT 類似の病態が関与し

ているとする報告506 がなされる前に発症した症例であり、後方視的にはヘパリンの使用は病態を悪化させる危険があるとの指摘も考えられるが、発症急性期には上記ガイドラインに従い、ヘパリンを投与した。また、上記ガイドラインでは脳静脈洞血栓症に対する DOAC のエビデンスは不十分とされるが、DOAC が奏効したとする報告も散見される150~180. 本症例では医師でもある患者にとって最善の治療を患者とともに考えた結果、適応外使用ではあるが DOAC (エドキサバン)を選択し、倫理委員会による承認も得た。結果として症状の改善に加え、閉塞静脈洞の再開通を認めた。今後も外来で画像による経過観察を行い、DOAC の中止時期に関して検討していく方針である。今後わが国を含む全世界の多くの地域でコロナウィルス修飾ウリジン RNA ワクチン (トジナメラン)が接種される見込みであり、副反応の蓄積が予想されるが、ワクチンとの関連を慎重に見極める必要がある.

### 結 語

コロナウィルス修飾ウリジン RNA ワクチン (トジナメラン)接種 24 時間以内に発症した脳静脈洞血栓症の症例を経験した. 両者の因果関係については, 今後より大規模な症例の蓄積から判断を行う必要がある.

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

#### 文 献

- 1) Ferro JM, Canhão P, Bousser MG, et al. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in elderly patients. Stroke 2005;36:1927-1932.
- Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. N Engl J Med 2005;352:1791-1798.
- Stam J. Cerebral venous and sinus thrombosis: incidence and causes. Adv Neurol 2003;92:225-232.
- 4) Mohamad A, Shamsh PS, James ES, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in COVID-19 patients: a multicenter study and review of literature. J Stroke Cerebrovasc Dis 2021; 30:105733.
- Andreas G, Thomas T, Theodore EW, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. N Engl J Med 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2104840.
- 6) Nina HS, Ingvild HS, Annika EM, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. N Engl J Med 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2104882.
- Kawano H, Hashimoto Y, Hirano T. Cerebral vein/venous sinus thrombosis with thrombocytopenia syndrome after COVID-19 vaccination. Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2021;61:594-601.
- Cines DB, Bussel JB. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. N Engl J Med 2021;384: 2254-2256.
- See I, Su JR, Lale A, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA 2021;325: 2448-2456.

- 10) Dias L, Soares R, Meira J, et al. Cerebral venous thrombosis after BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccine. J Stroke Cerebrovasc Dis 2021;30:105906.
- 11) Hippisley J, Patone M, Mei X, et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. BMJ 2021;374:n1931.
- 12) Lundstrom K, Barh D, Utal B, et al. COVID-19 vaccines and thrombosis—roadblock or dead-end street? Biomolecules 2021;11:1020.
- 13) Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011; 42:1158-1192.
- 14) Ferro JM. ESO-EAN Guideline on cerebral venous thrombosis.

- Eur J Neurol 2017;24:761.
- 15) Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, et al. Safety and efficacy of dabigatran etexilate vs dose-adjusted warfarin in patients with cerebral venous thrombosis: a randomized clinical trial. JAMA Neurol 2019;76:1457-1465.
- 16) Geisbusch C, Richter D, Herweh C, et al. Novel factor xa inhibitor for the treatment of cerebral venous sinus thrombosis: first experience in 7 patients. Stroke 2014;45:2469-2471.
- 17) Rao SK, Ibrahim M, Hanni CM, et al. Apixaban for the treatment of cerebral venous thrombosis: a case series. J Neurol Sci 2017;381:318-320.
- 18) Bando T, Ueno Y, Shimo D, et al. Clinical trial based rationale for the successful use of DOAC in the treatment of cerebral venous sinus thrombosis (CVST): a case report. J Stroke Cerebrovasc Dis 2020. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis. 2020.105261

#### Abstract

## A case of cerebral venous sinus thrombosis following the vaccination with Tozinameran

Takayuki Iwakami, M.D.<sup>1)</sup>, So Yamada, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Yoshifumi Ogasawara, M.D.<sup>1)</sup> and Jaehyun Son, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Neurosurgery, Yuuai Medical Center, Shinmatsudo Central General Hospital <sup>2)</sup> Department of Neurosurgery, Shinmatsudo Central General Hospital

A 31-year-old man visited our hospital due to experiencing severe headaches, vomiting, and hypesthesia in the left side of his body. He had no past illnesses and had had no severe headaches before. The symptoms started the day after receiving the coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination with Tozinameran. An MRI revealed cerebral venous sinus thrombosis and high intensity (DWI & FLAIR) of the right thalamus. Anticoagulant therapy was initiated, and his symptoms improved gradually. The follow-up MRI showed recanalization in a large part of the occluded venous sinuses. Most of the coagulation tests were normal, except for slightly high value of D-dimer, and the polymerase chain reaction (PCR) test for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was negative. Further cases are needed to judge if there is some sort of relationship between the vaccination and the cerebral venous sinus thrombosis.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;62:184-189)

Key words: cerebral venous sinus thrombosis, coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine, Tozinameran