

## 症例報告

## COVID-19 ワクチン接種後に多発ニューロパチーを来した 43 歳女性例

井関 真理<sup>1)</sup> 中山 博輝<sup>1)</sup> 渡邊 睦房<sup>1)</sup>  
 内堀 歩<sup>2)</sup> 千葉 厚郎<sup>2)</sup> 水谷 真之<sup>1)\*</sup>

要旨：症例は 43 歳女性。コミナティ® (BNT162b2, ファイザー社) 接種後に異常感覚と筋力低下、嚥下障害、高度の深部感覚障害を自覚し、当科を受診した。腱反射は消失、髄液検査は正常、抗ガングリオシド抗体は陰性で、神経伝導速度検査では F 波の出現率の低下を認めた。ワクチン接種による自己免疫性の末梢神経障害と考え血漿交換を行ったところ、症状は改善したが深部感覚障害は残存した。新型コロナウイルス感染 (coronavirus disease 2019, 以下 COVID-19 と略記) 後および COVID-19 ワクチン接種後に末梢神経障害を生じた既報例を本例と比較すると、深部感覚障害がめだつ点が特徴的だった。

(臨床神経 2022;62:558-562)

Key words : COVID-19, SARS-CoV-2, ワクチン, 多発ニューロパチー, ギラン・バレー症候群

## はじめに

全世界で大流行している新型コロナウイルス感染 (coronavirus disease 2019, 以下 COVID-19 と略記) への対策として、2020 年 12 月からイギリスで、翌年 2 月からは本邦でも COVID-19 ワクチンの接種が開始された。本ワクチンの副反応の一つに神経障害が知られており、2021 年 9 月までに約 1,000 件のギラン・バレー症候群の症例が報告されている<sup>1)</sup>。我々は、COVID-19 ワクチンを接種した後に、深部感覚障害を主徴とし、嚥下障害、軽度の筋力低下、異常感覚を伴った末梢神経障害の 1 例を経験した。従来のギラン・バレー症候群と異なる臨床像と、本例における末梢神経障害の発症メカニズムについての考察を報告する。

## 症 例

症例：43 歳、女性

主訴：手足の筋力低下、異常感覚

既往歴：なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：発症前の数週間で消化器症状や上気道症状はなかった。X-18 日にコミナティ® (BNT162b2, ファイザー社) を初めて接種した。接種翌日、上腕外転時に接種部位の周囲に疼痛が出現したが、1 日で消失した。X-6 日に両足趾にビリビリするような異常感覚が出現し、X-5 日に両手指、X-4

日に左上肢、X-3 日に右上肢に異常感覚が拡大した。X-2 日には右上肢にも異常感覚が出現し、両手に力が入らないためにフライパンの取手が握れなくなった。X-1 日に体幹部と両下肢にも異常感覚が出現し、食べ物が飲み込みづらくなった。同日よりふらつきが出現し、壁に寄りかかれないと歩けなくなったため、X 日に当科を受診した。

入院時現症：身長 170 cm、体重 71.4 kg、体温 36.2°C、血圧 158/97 mmHg、心拍数 55/分、整、呼吸数 18/分、SpO<sub>2</sub> 98% (室内気)。一般身体所見に異常はなかった。

神経学的所見：意識は清明で、嚥下時に喉頭挙上不良だった。徒手筋力検査では頸部屈筋、上肢の遠位から近位筋、下肢の近位筋に MMT4 レベルの筋力低下があり、握力は右 9 kg/左 9.5 kg だった。四肢の深部腱反射は消失していた。感覚系では、偽性アテトーゼがあり、母指探し試験は左優位に両側で異常があり、母趾探し試験は異常なかった。振動覚は尺骨茎状突起 20/21 秒、胸骨 10 秒、腸骨稜 13/13 秒、脛骨外果 20/24 秒と、遠位と比して近位で低下していた。両上下肢と体幹部に左上肢、右上肢、体幹、下肢の順で優位なビリビリするような異常感覚があり、両手掌に痛みがあった。触覚、温痛覚は正常だった。回内回外試験は両側ともに軸のぶれがあり、指鼻指試験と膝踵試験は両側に測定障害があった。

検査所見：血算や凝固、生化学に異常はなかった。抗ガングリオシド抗体 (抗 GM1 抗体、抗 GD1a 抗体、抗 GD1b 抗体、抗 GT1b 抗体、抗 GQ1b 抗体、抗 GA1 抗体、抗 GM2 抗体、抗 GD3 抗体、抗 GD2 抗体) と抗 gAChR 抗体、抗核抗

\*Corresponding author: 東京都立墨東病院脳神経内科 [〒 130-8575 東京都墨田区江東橋 4-23-15]

<sup>1)</sup> 東京都立墨東病院脳神経内科

<sup>2)</sup> 杏林大学医学部付属病院脳神経内科

(Received February 10, 2022; Accepted March 15, 2022; Published online in J-STAGE on June 24, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001750

Table 1 Nerve conduction studies (Day 1, Day 15, Day 94).

		DL (ms)	Distal CMAP amp (mV)	MCV (m/s)	SNAP amp ( $\mu$ V)	SCV (m/sec)	F-lat (ms)	F-frequency (%)
Day 1	L.Median	3.4	19.4	57.4	35.6	57.5	27.4	35.3 (6/16)
	L.Ulnar	2.8	21	56.1	13	56.9	26.7	62.5 (10/16)
	L.Tibial	4.4	22.8	49.1	—	—	49.9	100 (16/16)
	L.Sural	—	—	—	23.4	42.2	—	—
Day 15	L.Median	3.2	14.5	55.6	14	45.5	26.9	56.3 (9/16)
	L.Ulnar	2.8	18.9	59.3	—	—	28.5	87.5 (14/16)
	L.Tibial	5	17	45.9	—	—	51.9	100 (16/16)
	L.Sural	—	—	—	12.9	42.6	—	—
Day 94	L.Median	3.1	13	50.4	4	52.5	27.8	68.8 (11/16)
	L.Ulnar	2.8	15.7	58.9	60.5	41	28	68.8 (11/16)
	L.Tibial	3.7	18.8	44.3	—	—	48.9	100 (16/16)
	L.Sural	—	—	—	2.6	43.2	—	—

L: left, DL: distal latency, CMAP: compound muscle action potential, amp: amplitude, MCV: motor conduction velocity, SNAP: sensory nerve action potential, SCV: sensory conduction velocity, lat: latency, F: F wave.

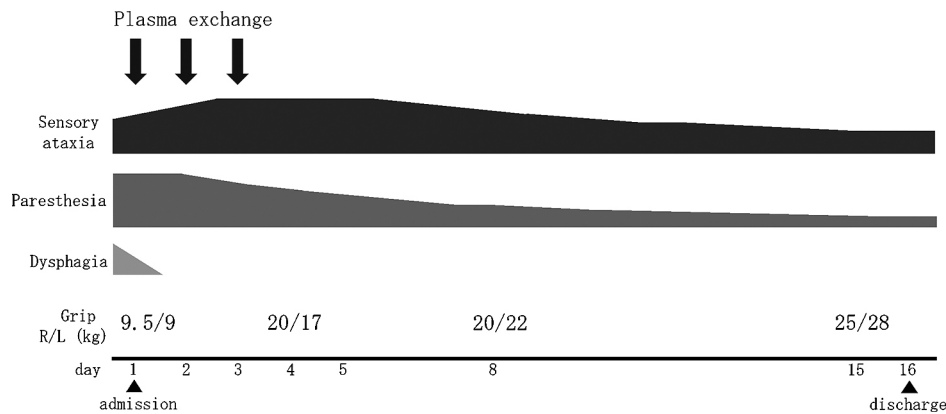


Fig. 1 Clinical course during hospitalization.

Dysphagia and muscle weakness improved after plasma exchange. However, sensory ataxia remained at discharge.

体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体は陰性で、SARS-CoV-2 抗スパイクタンパク IgG・IgM 抗体 (ECILA 法) は 172 U/ml と基準値以上だった。HbA1c は 5.4% と上昇はなかった。感染症検査に異常はなかった。髄液検査は、細胞数  $1/\mu$ l、蛋白 28.0 mg/dl、糖 56.0 mg/dl と正常だった。SARS-CoV-2 の抗原検査と咽頭ぬぐい液の PCR 検査は陰性だった。CVR-R (coefficient of variation of R-R interval) は正常だった。神経伝導速度検査では、複合筋活動電位 (compound muscle action potential, 以下 CMAP と略記) と感覚神経活動電位 (sensory nerve action potential, 以下 SNAP と略記) は正常で、特に上肢で F 波の出現率の低下を認めた (Table 1)。

入院後経過 (Fig. 1): 経過と検査所見から、ワクチン接種による自己免疫性の多発ニューロパチーと診断した。入院日より血漿交換を計 3 回行い、嚥下障害は 1 日で消失した。筋

力低下も速やかに改善し、X+4 日には握力が 20/17 kg まで回復した。深部感覚障害は改善したものの、強く残存した。X+15 日の神経伝導速度検査では、SNAP の振幅低下が顕在化し、F 波の出現率は改善した (Table 1)。歩行が不安定であったため、X+16 日にリハビリテーション病院に転院した。

退院後経過: 深部感覚障害は改善し、介助なしで歩行が可能となったため、X+72 日にリハビリテーション病院を退院した。X+94 日の神経伝導速度検査では上肢の SNAP の振幅低下や F 波の出現率は改善していた (Table 1)。

## 考 察

私たちは、COVID-19 ワクチン接種後に、急性の経過で異常感覚、筋力低下、嚥下障害、ふらつきを呈した症例を経験

Table 2 Summary of case reports of Guillain Barré syndrome and polyneuropathy following COVID-19 infection and COVID-19 vaccination.<sup>3)-7)</sup>

	number of cases	average days from vaccine to symptom onset	cranial nerve palsy	motor impairment	sensory impairment	sensory ataxia	cerebellar sign	absent DTR	CSF protein elevation	anti-ganglioside antibody	demyelination in NCS
COVID-19	43	11.2	20/43 (47%) facial nerve palsy 13/43 (30%)	35/43 (81%)	29/43 (67%)	6/43 (14%)	10/43 (23%)	34/43 (79%)	24/35 (69%)	1/19 (5%)	22/34 (65%)
COVID-19 vaccination	29	11.6	19/29 (66%) facial nerve palsy 18/29 (62%)	23/29 (79%)	23/29 (79%)	5/29 (17%)	2/29 (7%)	21/29 (72%)	23/25 (88%)	1/14 (7%)	15/25 (60%)
this case		12	normal	weakness of upper and lower limbs	paresthesia pain	positive	normal	absent DTR	none	negative	no demyelination

DTR: deep tendon reflex, CSF: cerebrospinal fluid, NCS: nerve conduction studies.

Table 3 Cases of deep sensory impairment and no demyelination in NCS.

	age	sex	vaccine	time from vaccination	cranial nerve palsy	motor symptoms	sensory symptoms	cerebellar sign	DTR	protein in CSF	anti-ganglioside antibody
Bonifacio GB, et al <sup>9)</sup>	51	F	AZ	7	facial nerve palsy	NA	paresthesia	NA	normal	increase	positive (GM3)
Patel SU, et al <sup>9)</sup>	37	M	AZ	14	NA	weakness of upper and lower limbs	paresthesia pain	ataxic gait	absent	increase	negative
this case	43	M	Pfizer	12	dysphagia	weakness of upper and lower limbs	paresthesia pain	NA	absent	normal	negative

NCS: nerve conduction studies, AZ: astrazeneca, DTR: deep tendon reflex, CSF: cerebrospinal fluid, NA: not available.

した。神経診察で嚥下障害と四肢の軽度の筋力低下、深部腱反射の消失、左上肢優位の異常感覚、上肢優位の深部感覚障害を認め、抗ガングリオシド抗体は陰性、髄液検査は正常、神経伝導速度検査ではF波の出現率が低下していた。

ギラン・バレー症候群などの多発ニューロパチーは偶然に発症することもあるため、COVID-19 ワクチンが発症の誘因であるかは注意して検討しなければならない<sup>2)</sup>。しかし本例は経過や検査結果から、ワクチン接種により発症した自己免疫性の多発ニューロパチーである可能性が高いと考え、その発症メカニズムについて考察した。

本例を、既に報告されている COVID-19 感染後と COVID-19 ワクチン接種後のギラン・バレー症候群および多発ニューロパチーと比較すると、抗ガングリオシド抗体が陰性である点は一致していたが、筋力低下が軽度で、神経伝導速度検査で明確な脱髄所見を認めず、深部感覚障害が特徴的である点は既報例と異なった (Table 2)<sup>3)-7)</sup>。既報例の中で、本例と同様の特徴を呈した症例は、COVID-19 ワクチン接種後の報告で 2 例あった。この 2 例はいずれもアストラゼネカ社のワクチンを接種しており、顔面神経麻痺や髄液中の蛋白の増加など本例と異なる点があった (Table 3)<sup>8)9)</sup>。

COVID-19 感染後に、多発性硬化症<sup>10)</sup>、SLE<sup>11)</sup>、関節リウマ

チ<sup>12)</sup>などの自己免疫疾患を発症および再発した症例が報告されている。最近では COVID-19 ワクチン接種後に、多発性硬化症<sup>13)</sup>、重症筋無力症<sup>14)</sup>、ループス腎炎<sup>15)</sup>などの自己免疫疾患を発症・再発した症例も報告されている。自己免疫疾患は、遺伝的要因と環境要因の組み合わせに基づいて発症すると考えられている<sup>16)</sup>。遺伝的要因は自己免疫疾患の誘発に寄与し、HLA や IL-4、インターフェロン調節因子の遺伝子型が関連しているとの報告がある<sup>17)</sup>。また、ワクチン接種などの環境要因により、抗原特異的または抗原非特異的な機序で自己免疫疾患を発症すると考えられている。一般的に、ワクチン接種やウイルス感染により外的抗原が体内に侵入すると、B 細胞が外的抗原に特異的な抗体を産生する。また、T 細胞の MHC class 1 が外的抗原を認識することで T 細胞が活性化し、異常細胞を攻撃する。抗原特異的な機序である molecular mimicry では、外的抗原と自己抗原がアミノ酸配列に分子相同性を持つために、外的抗原に対する抗体が自己抗原と交差反応を生じる<sup>18)19)</sup>。一方、抗原非特異的な機序には次の二つがあげられる<sup>20)21)</sup>。Bystander activation と呼ばれる現象では、まずワクチン接種などの外的刺激により細胞外に自己抗原が放出され、抗原提示細胞に取り込まれる。さらに自己反応性 T 細胞が IL-15 や IL-18、1 型インターフェロンなどのサイトカイン

によって活性化し、提示された自己抗原を認識するために、正常細胞が攻撃される<sup>22)23)</sup>。Epitope spreading は、自己抗原と類似する外的抗原の抗体が産生されると、その抗体レセプターを持つ活性化 B 細胞が自己抗原の抗原提示細胞となって自己反応性 T 細胞を刺激し、正常細胞が攻撃される現象である<sup>24)25)</sup>。

本例では SARS-CoV-2 抗 S 抗体が基準値以上であったことから、ワクチン接種により新型コロナウイルスに対する免疫反応は生じている。しかし、本例と類似した臨床像を呈した既報例はなかったことから、本例は bystander activation や epitope spreading などの抗原非特異的な機序により末梢神経障害を発症したと考えた。

### 終わりに

本論文では、既報例との比較によりワクチン接種後の末梢神経障害の発症メカニズムを検討した。その結果、本例は抗原非特異的な機序により発症したと推定した。COVID-19 ワクチンは COVID-19 の感染を予防するだけでなく、感染後の重症化リスクを下げるとの報告があり<sup>26)</sup>、2021 年 9 月までに全世界で約 58 億人が COVID-19 ワクチンを少なくとも 1 回は接種している<sup>27)</sup>。しかし、接種が推奨されている一方で、COVID-19 ワクチン接種後の有害事象も次々と報告されている。現在のパンデミックの中で COVID-19 ワクチンは必要不可欠であるため、発症機序が一刻も早く解明されるべきである。

尚、本論文は COVID-19 ワクチンの安全性や有効性に問題提起をするものではない。

謝辞：本発表にあたり、SARS-CoV-2 抗 S 抗体の測定にご協力いただいた東京医科歯科大学附属病院感染制御部 部長貫井陽子先生、並びに医局員の先生方に深謝いたします。

本文の要旨は、第 238 回日本神経学会関東・甲信越地方会（2021 年 9 月 4 日）において発表した。

※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、団体はいずれもありません。

### 文 献

- 1) VAERS. Vaccine Adverse Event Reporting System. [Internet]. United States of America: Vaccine Adverse Event Reporting System; 2021 Sep [cited 2021 Sep 30.] Available from: <https://vaers.hhs.gov/>.
- 2) Koike H, Chiba A, Katsuno M. Emerging infection, vaccination, and Guillain-Barré syndrome: a review. *Neurol Ther* 2021;10:523-537.
- 3) Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;382:2574-2576.
- 4) Maramattom BV, Krishnan P, Paul R, et al. Guillain-Barré syndrome following ChAdOx1-S/nCoV-19 Vaccine. *Ann Neurol* 2021;90:312-314.
- 5) Allen CM, Ramsamy S, Tarr AW, et al. Guillain-Barré syndrome variant occurring after SARS-CoV-2 Vaccination. *Ann Neurol* 2021;90:315-318.
- 6) Webb S, Wallace VC, Martin-Lopez D, et al. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: a newly emerging post-infectious complication. *BMJ Case Rep* 2020;doi:10.1136/bcr-2020-236182.
- 7) Riva N, Russo T, Falzone YM, et al. Post-infectious Guillain-Barré syndrome related to SARS-CoV-2 infection: a case report. *J Neurol* 2020;267:2492-2494.
- 8) Bonifacio GB, Patel D, Cook S, et al. Bilateral facial weakness with paraesthesia variant of Guillain-Barré syndrome following Vaxzevria COVID-19 vaccine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;doi:10.1136/jnnp-2021-327027.
- 9) Patel SU, Khurram R, Lakhani A, et al. Guillain-Barre syndrome following the first dose of the chimpanzee adenovirus-vectored COVID-19 vaccine, ChAdOx1. *BMJ Case Rep* 2021;doi:10.1136/bcr-2021-242956.
- 10) Palao M, Fernández-Díaz E, Gracia-Gil J, et al. Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection. *Mult Scler Relat Disord* 2020;45:102377.
- 11) Zamani B, Moeini Taba SM, Shayestehpour M. Systemic lupus erythematosus manifestation following COVID-19: a case report. *J Med Case Rep* 2021;15:29.
- 12) Derksen VFAM, Kissel T, Lamers-Karnebeek FBG, et al. Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected? *Ann Rheum Dis* 2021;80:1096-1098.
- 13) Maniscalco GT, Manzo V, Di Battista ME, et al. Severe multiple sclerosis relapse after COVID-19 vaccination: a case report. *Front Neurol* 2021;doi:10.3389/fneur.2021.721502.
- 14) Tagliaferri AR, Narvaneni S, Azzam MH, et al. A case of COVID-19 vaccine causing a myasthenia gravis crisis. *Cureus* 2021;doi:10.7759/cureus.15581.
- 15) Tuschen K, Bräsen JH, Schmitz J, et al. Relapse of class V lupus nephritis after vaccination with COVID-19 mRNA vaccine. *Kidney Int* 2021;100:941-944.
- 16) Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;42:102-111.
- 17) Vadalà M, Poddighe D, Laurino C, et al. Vaccination and autoimmune diseases: is prevention of adverse health effects on the horizon? *EPMA J* 2017;8:295-311.
- 18) Fujinami RS, von Herrath MG, Christen U, et al. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:80-94.
- 19) Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest* 2001;108:1097-1104.
- 20) Vanderlugt CJ, Miller SD. Epitope spreading. *Curr Opin Immunol* 1996;8:831-836.
- 21) Duthoit CT, Nguyen P, Geiger TL. Antigen nonspecific suppression of T cell responses by activated stimulation-refractory CD4+ T Cells. *J Immunol* 2004;172:2238-2246.
- 22) Kim TS, Shin EC. The activation of bystander CD8+ T cells and their roles in viral infection. *Exp Mol Med* 2019;51:1-9.
- 23) Bangs SC, McMichael AJ, Xu XN. Bystander T cell activation—implications for HIV infection and other diseases. *Trends*

- Immunol 2006;27:518-524.
- 24) Venkatesha SH, Durai M, Moudgil KD. Epitope Spreading in Autoimmune Diseases. In: Shoenfeld Y, Agmon-Levin N, Rose NR, editors. Infection and Autoimmunity. 2nd ed. Cambridge: Academic Press; 2015. p. 45-68.
- 25) Lehmann PV, Forsthuber T, Miller A, et al. Spreading of T-cell autoimmunity to cryptic determinants of an autoantigen. *Nature* 1992;358:155-157.
- 26) Tang L, Hijano DR, Gaur AH, et al. Asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 infections after BNT162b2 vaccination in a routinely screened workforce. *JAMA* 2021;325:2500-2502.
- 27) Our world in data [Internet]. the United Kingdom: the Global Change Data Lab; [cited 2021 Sep 14.] Available from: <https://ourworldindata.org/>.

### Abstract

#### A case of polyneuropathy after COVID-19 vaccine

Mari Iseki, M.D.<sup>1)</sup>, Hiroki Nakayama, M.D.<sup>1)</sup>, Mutsufusa Watanabe, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>,  
Ayumi Uchibori, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Atsuro Chiba, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup> and Saneyuki Mizutani, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital

<sup>2)</sup> Department of Neurology, Kyorin University Hospital

A 43-year-old-woman developed paresthesia, weakness of limbs, dysphagia and deep sensory impairment 12 days after vaccination of Pfizer COVID-19 vaccine. Her deep tendon reflexes were absent and cerebrospinal fluid showed normal cell counts and protein level. Anti-ganglioside antibodies were negative, and F wave frequency was decreased in nerve conduction studies. We diagnosed her as immune mediated polyneuropathy caused by COVID-19 vaccine, and plasma exchange improved her symptoms. Compared with Guillain-Barré syndrome and polyneuropathy following COVID-19 infection and COVID-19 vaccination, deep sensory impairment was the most characteristic of this case. We supposed that non-antigen specific mechanism played an important role in the pathogenesis of this case.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2022;62:558-562)

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, vaccination, polyneuropathy, Guillain-Barré syndrome

---