

[Neurol Int.](#) 2021 Dec; 13(4): 622–639.

Published online 2021 Nov 19. doi: [10.3390/neurolint13040061](https://doi.org/10.3390/neurolint13040061)

PMCID: PMC8628885

PMID: [34842783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34842783/)

Spectrum of Neuroimaging Findings in Post-COVID-19

Vaccination: A Case Series and Review of Literature

COVID-19 ワクチン接種後に得られた神経画像所見のスペクトラム:症例集積研究と文献レビュー

[Shitiz Sriwastava](#),^{1,2,3,4,*} [Ashish K. Shrestha](#),⁵ [Syed Hassan Khalid](#),¹ [Mark A. Colantonio](#),² [Divine Nwafor](#),² and [Samiksha Srivastava](#)⁴

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/vps/articles/PMC8628885/>

関連データ

[データの利用可能性に関する声明](#)

1

抄録

背景と目的: 新型重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)は、2019年12月に中国の武漢で初めて検出された。症状は軽度のインフルエンザ様症状から、肺炎、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、さらには死亡などのより重度の症状まで様々である。COVID-19のパンデミックを受けて、Emergency Use Authorization(EUA)はいくつかのワクチンの使用を承認した。ワクチンは緊急使用が優先されてきたため、短期および長期の安全性プロファイルが懸念されてきた。本稿の目的は、COVID-19ワクチン接種後の神経学的合併症に関して公表された文献を広範にレビューし、早期診断および早期治療のために3つの症例提示から得られた神経画像所見の特徴を明らかにすることである。方法: この解析にはPubMedおよびGoogle Scholarのデータが含まれている。対象となった論文は、2020年12月に開始されたデータベースの開始から言語の制限なく検索されたものである。使用されている用語には、「SARS-CoV-2」、「Covid ワクチン接種後」、「神経系合併症」、「ギラン-バレー症候群」、「横断性脊髄炎」、「脳静脈洞血栓症」、「脳出血」などがある。結果: 文献レビューでは、ワクチン接種後に、数例を挙げると、脳洞静脈血栓症、横断性脊髄炎、ギラン-バレー症候群、視神経炎など、いくつかの神経学的合併症が発生したことが示された。患者事例の所見は、公表文献に記載された結果と一致していた。結論: COVID-19 ワクチン接種後の有害な神経学的影響を記録した徹底的な文献レビューを含む症例集積研究を提示する。我々の症例提示と文献レビューでは、COVID-19 ワクチン接種後の有害作用を診断する際に神経画像検査が重要であ

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

ることが強調されている。MRI 画像検査は、COVID-19 ワクチン接種後に原因不明の神経症状を呈した患者で正確な診断を下すために考慮すべき重要なツールである。

Keywords: COVID-19 vaccination, GBS, transverse myelitis, optic neuropathy

1.はじめに

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は世界的に死因の第1位となっており、医療および経済部門に悪影響を及ぼし続けている。COVID-19 のパンデミックを受けて、SARS-CoV-2 に関連する罹病率および死亡率を最小限に抑えるべく、最終的には集団免疫を獲得することを最終目標として、いくつかのワクチン構想が迅速に考案された。最近公表された複数の臨床試験データによると、ワクチン開発のデザインや戦略にかかわらず、これらのワクチンは COVID-19 の重症化予防に効果的であることが示唆されている[1]。そのため、SARS-CoV-2 の感染拡大を抑制するために緊急使用許可とワクチン接種キャンペーンが迅速に開始され、現在までに世界で合計 54 億 6000 万回のワクチン接種が行われたと推定されている[2]。

世界的なワクチン接種キャンペーンは、ワクチン接種者における COVID-19 の罹患率および死亡率の低下に効果的であったが、予防接種後の有害作用(AEFI)がいくつか報告されている。ワクチン接種後によくみられる典型的な副作用としては、疼痛、腫脹、注射部位の限局性紅斑、発熱、悪寒、疲労、筋肉痛、筋肉痛、嘔吐、関節痛、リンパ節腫脹などがある[3,4,5,6]。頭痛、めまい、筋肉痛、筋攣縮、感覚異常などの軽度の神経症状も報告されている。少数の症例報告では、ワクチン接種後に全身痙攣、ギラン・バレー症候群(GBS)、横断性脊髄炎などの重篤な神経学的後遺症が生じたことが示されている[7]。Pfizer 社-BIONTECH 社、Moderna 社および Johnson&Johnson 社の COVID-19 ワクチンに関連して、米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control: CDC)の Vaccine Adverse Event Reporting System(VAERS)で顔面神経麻痺、急性散在性脳脊髄炎、脳卒中などの神経症状が報告されている[8]。

本稿では、Moderna 社、Johnson&Johnson 社、および Pfizer 社-BIONTECH 社の COVID-19 ワクチン接種後にそれぞれ発生した横断性脊髄炎、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、視神経炎の症例集積研究について報告する。さらに、COVID-19 ワクチン接種後に神経学的後遺症を呈した患者における臨床管理と神経画像検査の関連性に関する文献のレビューを簡潔に提示する。

2.方法

この解析には PubMed および Google Scholar のデータが含まれている。対象となった論文は、2020 年 12 月に開始されたデータベースの開始から言語の制限なく検索されたものである。使用されている用語には、「SARS-CoV-2」、「Covid ワクチン接種後」、「神経系合併症」、「ギラン・バレー症候群」、「横断性脊髄炎」、「脳静脈洞血栓症」、「脳出血」などがある。組み入れ基準は、COVID-19 ワクチン接種後に関連する神経学的合併症があり、関連する画像所見があると報告された 18 歳以上の患者に基づいて設定された。解析は、患者が受けたワクチ

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

ン接種、発症した中枢神経系(CNS)または末梢神経系(PNS)の疾患、画像所見、受けた治療に基づいて行われた。データカットオフ日は 2021 年 8 月 30 日であった。対象としたのは、Pfizer-BioNTech BNT162b2、Moderna mRNA-1273、Johnson&Johnson 社の Janssen(J&J/Janssen)、および AstraZeneca 社のワクチン接種に関連する神経学的合併症とそれに関連する神経画像所見のみであった。研究の除外基準には、(1)患者の年齢が 18 歳未満であること、(2)症例を繰り返した重複論文であること、(3)英語以外の言語で書かれた論文であること、(4)個々の患者のデータが得られなかった研究であること、(5)論説(表 1)が含まれる。

表 1

COVID-19 ワクチン接種および中枢神経系炎症性疾患における研究対象集団、人口統計学的特性、髄液所見、MRI 所見、および転帰。

Author/Country	Patient Age/Gender	Vaccination	Time Duration from COVID-19 Vaccination to Neurological Symptom Onset	Diagnosis	Neurological Presentation	CSF Findings Cell Count, Protein, Glucose, Oligoclonal Bands	MRI Brain/Spine Finding	CT Finding	CTA/MRA Finding	CT/MR VENOGRAPHY Findings	Treatment	Outcome
Wibeed et al./US [13]	82 years/F	Pfizer	14 days	GBS	Generalized malaise, body aches and difficulty walking	Protein: 80 mg/dL Cell Count: WBC of 4/mm ³	MRI L spine: Enhancement of cauda equina nerve roots	Normal	N/A	N/A	IVIg	Recovered
Malbora et al./India [14]	56 years/M	AstraZeneca	8 days	Transverse Myelitis	Abnormal sensation in the lower limbs.	Protein: 54 mg/dL Cell count: normal Oligoclonal bands negative	MRI spine: T2-hyperintense lesion at C6-C7 with enhancement	N/A	N/A	N/A	IV steroids	Recovered
Keir et al./US [15]	57 years/F	Pfizer	Post-second dose	Phantomia	Smelling smoke, hypoxia and headaches	N/A	MRI brain: enhancement of the left greater than right olfactory bulb and bilateral olfactory tract and hyperintensity in olfactory bulbs and tracts	Normal	CTA no vessel occlusion or aneurysm	N/A	None	Recovered
Razak et al./Qatar [16]	73 years/M	Pfizer	20 days	GBS	Progressive lower limb weakness	Protein: 80 mg/dL (elevated) Cell Count: Normal Glucose: Normal Oligoclonal band: negative	MRI L spine: bilateral nerve root enhancement in the lumbar region and the upper part of the cauda equina	Normal	N/A	N/A	IVIg	Recovered
Jose et al./India [17]	66 years/M	AstraZeneca	12 days	GBS	Sensorimotor weakness Proximal lower limb with mild hand grip weakness	Cell protein: 84 mg/dL (elevated) Cell count: Normal Glucose: Normal	MRI L Spine: normal	N/A	N/A	N/A	IVIg and Steroids	Partially recovered
Prasad et al./US [18]	41 years/M	Janssen	21 days	GBS/BPP variant	Difficulty feeding and ambulating	Cell count: 50/mm ³ Protein: 562 mg/dL Glucose: 57 mg/dL	MRI L spine with contrast showed thickening of cauda equina nerve roots	N/A	N/A	N/A	IVIg	Recovered
Mirquees Loda AH et al./US [19]	60 years/M	Janssen	10 days	GBS	Pain in her back and leg Nausea, vomiting, headache and diplopia	CSF Protein: 140 mg/dL Cell count: 9 nucleated cells/mm ³ Glucose: Normal	MRI L spine: demonstrated enhancement of the cauda equina	N/A	N/A	N/A	IVIg	Recovered
Quaker SC et al./US [20]	49 years/M	Pfizer	13 hr post-first dose	Parsonage-Turner Syndrome	Severe electric shooting pain in his left volar forearm	N/A	MR neurographer: hyperintensity of the anteromedially positioned fascicular bundle of the median nerve were detected	N/A	N/A	N/A	Gabapentin and oral steroids	Partial Recovery with weakness
Quaker SC et al./US [21]	44 years/M	Moderna	18 days	Parsonage-Turner Syndrome	Sudden onset, intense, cramping pain in the left lateral deltoid region	N/A	MR Neurographer: hyperintensity and multiple, focal, hourglass-like constrictions of the suprascapular nerve with edema	N/A	N/A	N/A	Gabapentin	Improved

[別のウィンドウで開く](#)

略号: MRI: Magnetic resonance imaging、FLAIR: Fluid-attenuated inversion recovery、CSF: Csf 髄液、CTA: Computed tomography angiography、GBS: ギラン-バレー症候群、IVIg: 免疫グロブリン静注、CVST: 脳静脈洞血栓症、AEDM: 急性散在性脳脊髄炎、LETM: Longitudinal extensive transverse myelitis、BPP: 両側両側麻痺、SOVT: 上眼静脈血栓症(SOVT)

3. 症例の概要

Moderna 社の COVID-19 ワクチン接種後 1 日目の 67 歳女性に下肢の筋力低下が発生した。ワクチン接種から 5 日後、患者は歩行困難のため救急外来(ED)を受診した。検査では、筋力は下肢で grade 4/5、上肢で grade 5/5 であった。膝の反射は亢進していた。頸椎の MRI では、C1-C3 にかけて髄内脊髄の信号変化が認められ、造影後の画像では斑状に増強されていた(図 1)。脳 MRI では非特異的な深部白質の変化が認められた。胸椎 MRI では著明な所見は認められなかった。脳脊髄液(CSF)の生化学検査値と細胞数は正常で、オリゴクローナルバンドは認められなかった。血清視神経脊髄炎(NMO)およびミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白(MOG)は陰性であった。

た。患者は IVIG とプラズマフェレーシスによく反応し、下肢の運動能力は部分的に回復した。フォローアップ時に、患者は介助により自力および Amb で立ち上がることができた。

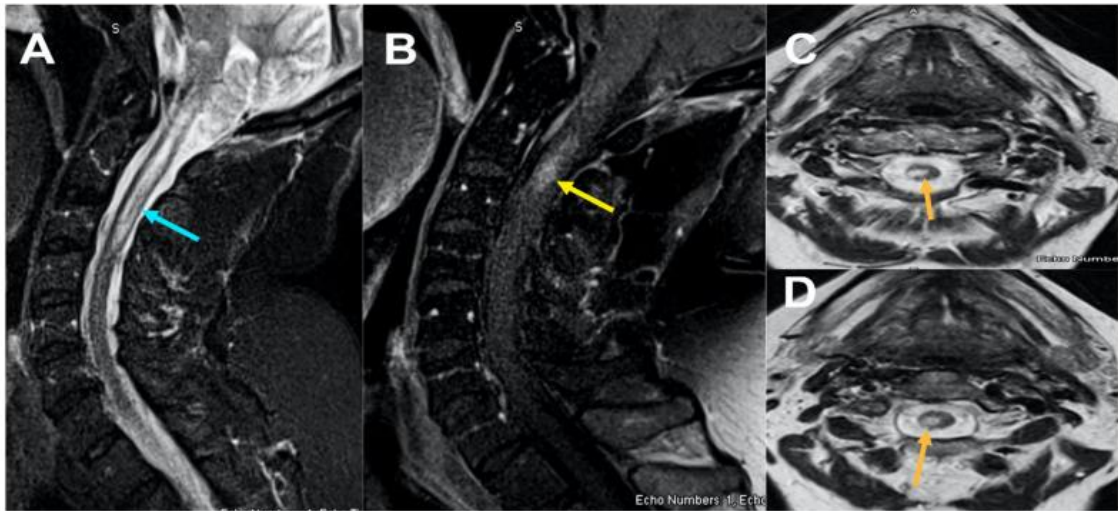


図 1

MRI 検査頸椎図 1, 矢状面 STIR(short tau inversion recovery)像(A); T1 造影後矢状面像(B); C2 および C3 レベルでの軸位 T2 強調像(C)および(D)では、C1-C3 レベル(黄色矢印)(A)から伸びる軽度の脊髄伸展を伴う不明瞭な長区間の信号変化が認められ、これに対応して軸位像(C)および(D)では高信号、C2 レベルでの造影剤投与後像(B)(黄色矢印)では異常増強が認められる。

41 歳の男性が、COVID-19 ワクチン(Johnson&Johnson 社製ワクチン)接種後の 2 週間に全身性脱力と歩行困難を訴えて救急外来を受診した。身体診察では下肢全体に MRC グレード 4/5 が認められた。反射は消失していた。入院時、脳、腰椎、頸椎の単純 MRI では著明な所見は認められなかった。CSF では蛋白増加、正常細胞数、蛋白細胞解離が認められた。EMG/NCS により、脱髄性多発神経障害と一致する所見が認められた。患者は IVIG で治療され、良好に反応した。2 カ月間の追跡調査の時点で、患者は介助しながら歩行していると述べた。造影剤を使用した場合と使用しなかった場合のフォローアップの腰仙部脊髄 MRI 画像では、馬尾神経の肥厚が認められた。これらの所見から、慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)への進行が懸念された(図 2)。

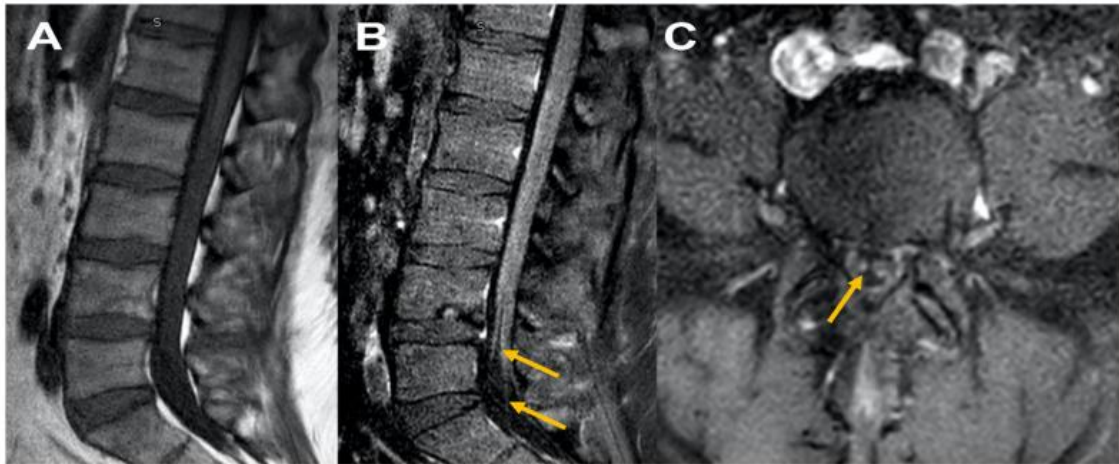


図 2

MRI 検査腰椎図 2,T1 の矢状断像(A)とそれに対応する T1 の矢状造影後像(B),および L5 レベルでの水平断(C)では、正常に見える椎間板および椎間関節面が認められる;図 1A;馬尾神経神経根は肥厚しているが異常な増強はなく、慢性炎症性脱髄性多発神経炎(B)および(C)と一致する。

患者は 42 歳の男性で、動かすと悪化する霧視と 3 日間の左眼痛を訴えて救急外来を受診した。検査では、左眼にびまん性の灰色視野が認められた。この患者は 3 カ月前に Pfizer 社と BIONTECH 社による COVID-19 ワクチンの接種を 2 回受けている。第 3,第 4,および第 6 脳神経の検査により、左眼に水平複視が認められた。筋力は両側で 5/5,反射は両側で 2+。さらに眼の検査を行ったところ、左眼の相対的瞳孔求心路障害が陽性で、乳頭の辺縁は明瞭であった。眼窩 MRI では左視神経の造影増強が認められた(図 3)。MRI で脳に異常なし。CSF では蛋白の増加が認められた。オリゴクローナルバンドは認められず、NMO,MOG 抗体は陰性であった。退院時にはソルメドロールの静注とプレドニゾンの経口投与により有意な改善が認められた。

5

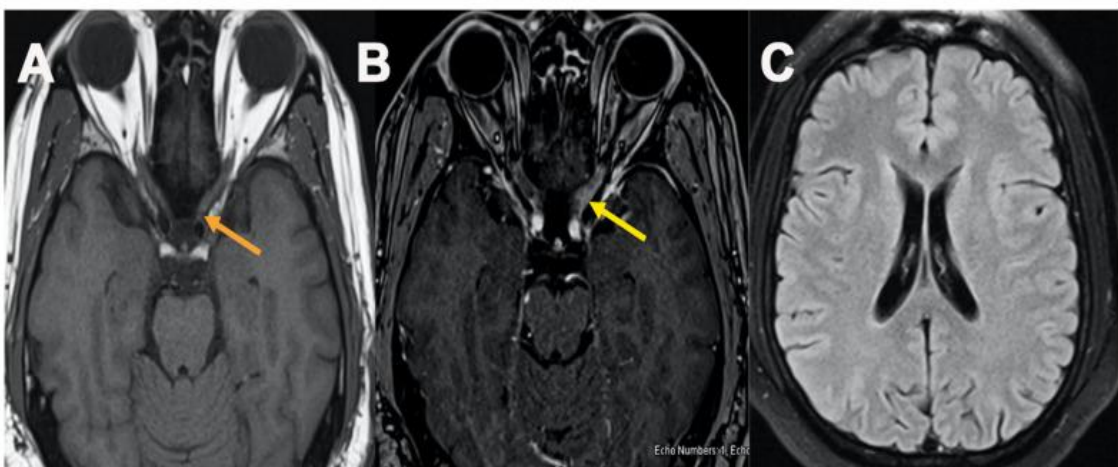


図 3

MRI 眼窩図 3,単純 T1 水平断像(A)および造影剤投与後の脂肪飽和水平断像(B)では、左視神経の涙小管内部分(B)に異常な増強が認められ(黄色矢印),側脳室レベルでの FLAIR 法による脳 MRI 水平断像では、T2/FLAIR 信号に異常な変化は認められなかった(C)。

4.考察

Emergency Use Authorization(EUA)によって承認された 3 つのワクチンのうち、Pfizer-BioNTech BNT162b および Moderna mRNA-1273 は、S タンパク抗原をコードする mRNA ワクチンである。最終的には、これらのワクチンは SARS-CoV-2 の糖タンパク質と脂質ナノ粒子のアジュバントで構成され、B 細胞および T 細胞の応答を誘導する [9]。Janssen COVID-19 ワクチンは、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質をコードする、組換えアデノウイルスベクターベースのワクチンである。アデノウイルスベクターは細胞内に侵入し、宿主の機構を利用してスパイクタンパク質を細胞表面に輸送し、宿主の免疫系による認識を可能にする。これが COVID-19 抗原に対する抗体産生の引き金となる[10]。

有害反応はどのワクチンの投与でも起こりうる。COVID-19 ワクチン接種後にいくつかの神経症状が報告されている。National Board of UK and Vaccine Adverse Event Reporting System(VAERS)は、Pfizer-BioNTech BNT162b,Moderna mRNA-1273 Oxford-AstraZeneca and Janssen(Johnson&Johnson)社製ワクチン[8,11,12,13]の接種後に横断性脊髄炎、GBS,ベル麻痺、脳静脈洞血栓症、および脳卒中が発生したと報告している(表 2 および表 3)。合併症および合併症の治療成績がさらに調査された。

表 2

COVIDVaccine analysis print UK(2021 年 8 月 27 日現在)

神経系合併症	Pfizer-BioNTechBNT162b	ModernamRNA-1273	AstraZeneca ワクチン
脳血管障害	322	7	1168
虚血性脳卒中	33	1	140
出血性脳卒中	9	0	39
ギラン-バレー症候群	44	3	393
横断性脊髄炎	26	0	81
ベル麻痺	402	32	551
脳静脈洞血栓症	28	1	205
視神経炎	24	3	51

[別のウィンドウで開く](#)

表 3

Vaccine adverse events reporting system(VAERS)の結果(2021年8月27日現在)

神経系合併症	Pfizer-BioNTechBNT162b	ModernamRNA-1273	Janssen 社
脳血管障害	198	155	5.
虚血性脳卒中	175	114	47
出血性脳卒中	59	34	14
ギラン-バレー症候群	49	49	81
横断性脊髄炎	87	63	25
ベル麻痺	1647	1322	194
脳静脈洞血栓症	25	22	29
視神経炎	40	39	8

[別のウィンドウで開く](#)

表 1 に、COVID-19 ワクチン接種後の人口統計学的特性、神経学的特徴、MRI および CT 所見、ならびに神経系合併症の治療成績を示す。文献によると、中枢および末梢神経系を侵した 29 例が報告されている。そのうち 11 例が末梢神経系(PNS)に関連したもので、GBS[8]が主な症例であり、パーソンネージ-ターナー症候群(n=2)と異嗅症(n=1)がそれに続いた。他の 18 症例では中枢神経系症状がみられ、最も頻度の高い合併症は脳静脈洞血栓(CVST)(10 例)であり、次いで横断性脊髄炎(3 例)、多発性硬化症、虚血性脳卒中、出血性脳卒中、上眼静脈血栓症、ADEM の各症例であった。

GBS と報告された 8 症例のうち、4 症例で認められた MRI 上の腰椎所見で最も頻度が高かったのは馬尾神経神経根の肥厚および増強であり[14,15,16,17]、顔面両側麻痺型 GBS も 3 症例報告されていた[18,19,20]。画像検査では、内耳道底部の顔面神経の造影増強が認められた。パーソンネージ-ターナー症候群の 2 症例では、MR ニューログラフィーで正中神経と肩甲上神経の高信号域に有意な所見が認められたことが報告されている[21]。Keir らは異嗅症を合併症の 1 つとして報告しており、画像検査で嗅球および嗅索の高信号化および増強が認められた[22]。

中枢神経系症状の中で最も多くみられた MR または CT 静脈造影による中枢神経系所見は、上矢状静脈洞血栓症(n=8)であり、次いで横静脈洞および S 状結腸洞の血栓(n=3)であった[23,24,25,26,27,28]。上眼静脈血栓症(superior ophthalmic vein thrombosis:SOVT)を示唆する MRI 検査結果が得られた症例も報告されている[29]。中枢神経系脱髄疾患の可能性のある症例も報告されており、脳室周囲、皮質、傍皮質、脳梁膨大部、およびテント下領域に部分的に融合した複数の病変が認められ、T6 レベルの造影増強病変とともに空間的に播種していた[30]。同様に、Vogrig ら[31]が報告した ADEM の 1 症例では、脳画像検査により前頭葉の高信号域が認められた(表 1)。

GBS 症例の髄液所見では、全例で蛋白濃度が高く(>45 mg/dL),4 例では白血球が正常(<5 細胞/mm³)であった。中枢神経系の症例では、横断性脊髄炎、多発性硬化症、および ADEM(n=5)の症例にのみ髄液検査が実施された。蛋白の上昇(>45 mg/dL)が 2 例に、細胞増加(>5 細胞/mm³)が 3 例に認められた(表 1)。

中枢神経系と末梢神経系が侵された症例間で治療は異なっていた。PNS 症例の治療法として IVIG およびガバペンチンが選択された。いずれの症例も死亡することなく回復した。しかし、中枢神経系の症例では 7 例の死亡が記録され、そのほとんどが脳幹死によるものであった(表 1)。

脳静脈洞血栓症(CVST)は、COVID19 ワクチン接種後の合併症として観察されている。CVST は、脳静脈系の流入静脈が不完全または完全に閉塞することで発生し、その結果、髄液の吸収が低下し、その結果として逆流と高血圧が生じる[23]。文献分析により、ChAdOx1 ワクチン接種後に血栓性合併症および血小板減少症が併発した患者が明らかにされた。1-2 週間の ChAdOx1 ワクチン接種後にみられた中等度から重度の血小板減少症を伴う血栓形成傾向は、ヘパリン起因性血小板減少症と臨床的に類似していたが、これらの患者にはヘパリン投与歴がなかった[32]。アデノウイルスは血小板凝集の活性化を引き起こすことが知られており、ワクチン中の遊離 DNA の相互作用により、ChAdOx1 の接種に関連した PF 4 反応性抗体の産生が誘発される可能性がある。mRNA ワクチンは、表面受容体の調節異常につながる免疫応答を引き起こしたり、血栓形成を活性化したりする可能性がある。この現象はワクチン誘発性血栓性血小板減少症(vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia:VITT)として知られており、その他の点では健康な若年成人に壊滅的な影響を及ぼすことが示されている[33,34]。

医師は、ワクチン接種から 1-3 週後に動脈および静脈血栓症を発症した患者に注意すべきである。VITT の診断を確定するために、PF4 抗体を検出する ELISA を用いて疑わしい症例を調べるべきである。治療法の決定を遅らせるべきではなく、抗凝固療法と免疫グロブリンの静脈内投与を開始する必要がある[32]。

一連の症例報告では、公表文献と一致する所見が明らかにされた。ここでは、著者らの症例に関連する疾患プロセスと診断の根拠について考察する。横断性脊髄炎は、限局性の炎症性の神経免疫脊髄疾患である。COVID-19 ワクチン接種後には、いくつかの合併症が観察されている。症状としては、急速に発症する筋力低下、感覚変化、自律神経機能障害などがある。病因には、感染症、感染随伴性疾患、全身性自己免疫疾患、または虚血性疾患がある[35,36]。まれではあるが、麻疹、ムンプス(流行性耳下腺炎)および風疹、インフルエンザ、経口ポリオワクチン、B 型肝炎ワクチンで横断性脊髄炎が観察されている[37,38,39,40]。ワクチンを投与すると、免疫応答が誘導される。まれに、我々の体が宿主と敵を区別できないときに分子擬態が起こり、自己免疫と宿主細胞の破壊をもたらすことがある。横断性脊髄炎は、外来抗原によって誘発された先行する自己免疫過程の加速および過剰作用に起因する場合もある[41,42]。

本症例は Transverse Myelitis Consortium Working Group による横断性脊髄炎の診断基準を満たしている。臨床像としては、運動および感覚異常に加えて尿閉などがある[43,44]。これは我々の症例知見と一致している。多発性硬化症(MS)は、時間的・空間的な播種と表現される脳の多発性硬化症様病変が認められないことから、除外された。髄液ではオリゴクローナルバンドが認められず、これも MS の診断の決め手となった[29,45]。神経画像検

査による迅速な診断の後、患者はコルチコステロイドと PLEX 療法で回復した。Pagenkopf, Malhotra, Fitzsimmons らによる症例報告でも同様の改善が認められている[44,46,47]。

2 例目の症例では、COVID-19 ワクチン接種後に CIDP と一致する臨床所見が認められた。CIDP は、ウイルス感染またはワクチン接種後にみられる炎症性多発根ニューロパチーである。メッセンジャーRNA ワクチンとして開発された Pfizer 社と Moderna 社のワクチンは、自己免疫反応を誘発して、ミエリン鞘に対する抗体の形成につながる可能性がある[14]。AstraZeneca 社(ChAdOx1)と Johnson and Johnson 社のワクチンには、ベクターとしてサルアデノウイルスが含まれており、これが SARS-CoV-2 のスパイク糖タンパク質に対する抗体を誘導して免疫系に認識させる[48,49]。ワヒードらは、Pfizer 社製ワクチンによる COVID-19 ワクチン接種後に GBS を発症した症例を初めて報告した。この文献レビューでは、GBS 症例を含む患者の脱髄性多発神経障害は、IVIG、ステロイド、および支持療法の使用により部分的または完全に回復した(表 1)。

最後の患者は急性視神経炎(ON)に一致する臨床症状を呈していた。患者は脱髄による痛みを伴う片眼性の視力障害を呈する。視神経病変、乳頭炎、MOG(myelin oligodendrocyte glycoprotein)陽性抗体、および神経周囲炎は骨壊死と一致する[50,51]。文献レビューによると、ワクチンにより誘導された抗体は、網膜色素上皮細胞、視神経ミエリン、および大型動脈の抗原に存在するタンパクと交差反応を起こし、視神経炎、前部虚血性視神経症(AAION)、および両側性急性帯状潜在性外網膜症(AZOR)を引き起こす可能性がある[52]。

Alvarez らは、両側性の頻度、年齢分布、および免疫介在性の骨壊死でより多くみられる放射線学的特徴に基づいて、73 例を対象とした世界的な報告書を公表した。ほとんどの事象(67%)が AstraZeneca 社によるワクチン接種後に発生しており、次いで Pfizer-BioNTech 社(26%)、Sinovac 社(7%)の順であった。著者らは、造影増強、腫脹、付属器病変、および頭蓋内の病態、特にガドリニウム造影後の MRI シーケンスで認められた炎症性/脱髄性病変と STIR(short tau inversion recovery)で認められた視神経病変の長さに基づいて診断を下した。その結果、Pfizer 社、AstraZeneca 社、および Sinovac 社のワクチンと比較して、重症度、治療法、および転帰に統計学的な差は認められなかった[51]。我々の目標は、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の骨壊死を、一般的に良好な転帰が得られる可能性の高い極めてまれな有害事象として強調し、認識することである。

5. 結論

COVID 19 後の神経学的合併症に関して徹底的な文献検索を実施した。また、COVID19 ワクチン接種後に極めて異なる神経学的合併症を発症した患者 3 人の症例集積研究も提示した。目標は、脳血管障害、血栓症、脱髄性炎症過程などの重症疾患の早期発見、診断、およびその後の治療において神経画像検査が果たす役割の重要性を理解することである。COVID-19 ワクチン接種に関連する神経症状の早期発見と神経画像検査に関するガイドラインの実質的な基盤と策定には、さらなる研究とデータが必要である。

著者の貢献

概念化、S.S.(Shitiz Sriwastava);データ抽象化とデータ解析、原稿作成、A.K.S.,S.H.K.,M.A.C.,D.N.and S.S.(Samiksha Srivastava);原案作成、S.S.(Shitiz Sriwastava);書評と編集、S.S.(Shitiz Sriwastava)著者全員が原稿の公表版を読み、同意している。

資金源

本研究は外部からの資金提供を受けなかった。著者らは、利益相反の可能性があると解釈されるような商業的または財政的関係が一切ない状況で研究が実施されたことを宣言している。

治験審査委員会の声明

IRB プロトコル番号 2012191877 による West Virginia University からの IRB 承認。

インフォームド・コンセント

患者から書面によるインフォームドコンセントを得た。

10

データの利用可能性に関する声明

データは PUBMED,Google Scholar で公表された論文から抽出された。これは要請に応じて提供される。

利益相反

著者らは利益相反がないことを宣言している。

脚注

Publisher's Note:MDPI は、公表されたマップおよび所属する施設における管轄区域の主張に関して中立である。

References

1. Creech C.B., Walker S.C., Samuels R.J. SARS-CoV-2 vaccines. *JAMA*. 2021;325:1318–1320.

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っておりません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

- doi: 10.1001/jama.2021.3199. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. [(accessed on 25 September 2021)]. Available online: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
3. Meo S.A., Bukhari I.A., Akram J., Meo A.S., Klonoff D.C. COVID-19 vaccines: Comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021;25:1663–1669. doi: 10.26355/eurrev_202102_24877. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S., Perez J.L., Pérez Marc G., Moreira E.D., Zerbini C., et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:2603–2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Baden L.R., El Sahly H.M., Essink B., Kotloff K., Frey S., Novak R., Diemert D., Spector S.A., Roupael N., Creech C.B., et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:403–416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Sadoff J., Gray G., Vandebosch A., Cárdenas V., Shukarev G., Grinsztejn B., Goepfert P.A., Truyers C., Fennema H., Spiessens B., et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:2187–2201. doi: 10.1056/NEJMoa2101544. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. García-Grimshaw M., Ceballos-Liceaga S.E., Hernández-Vanegas L.E., Núñez I., Hernández-Valdivia N., Carrillo-García D.A., Michel-Chávez A., Galnáres-Olalde J.A., Carbajal-Sandoval G., Saniger-Alba M.D.M., et al. Neurologic adverse events among 704,003 first-dose recipients of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in Mexico: A nationwide descriptive study. *Clin. Immunol.* 2021;229:108786. doi: 10.1016/j.clim.2021.108786. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. About the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) [(accessed on 25 September 2021)]; Available online: <https://wonder.cdc.gov/vaers.html>
9. Fathizadeh H., Afshar S., Masoudi M.R., Gholizadeh P., Asgharzadeh M., Ganbarov K., Köse Ş., Yousefi M., Kafil H.S. SARS-CoV-2 (Covid-19) vaccines structure, mechanisms and effectiveness: A review. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021;188:740–750. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.08.076. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Understanding Viral Vector COVID-19 Vaccines. [(accessed on 25 September 2021)]; Available online: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/viralvector.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2F covid-19%2Fhcp%2Fviral-vector-vaccine-basics.html
11. COVID-19 mRNA Pfizer- BioNTech Vaccine Analysis Print Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) COVID-19 mRNA Pfizer-BionTech Vaccine Analysis Print. [(accessed on 25 September 2021)]; Available online: <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-covid-19/summary-public-assessment-report-for-pfizerbiontech-covid-19-vaccine>
12. COVID-19 Moderna Vaccine Analysis Print Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) COVID-19 mRNA Moderna Vaccine Analysis Print. [(accessed on 25 September 2021)]; Available online: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1014844/Moderna.pdf
13. COVID-19 Vaccine AstraZeneca Analysis Print Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) COVID-

- 19 Vaccine AstraZeneca Analysis Print. [(accessed on 25 September 2021)]; Available online: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1014843/AstraZeneca.pdf
14. Waheed S., Bayas A., Hindi F., Rizvi Z., Espinosa P.S. Neurological Complications of COVID-19: Guillain-Barre Syndrome Following Pfizer COVID-19 Vaccine. *Cureus*. 2021;13 doi: 10.7759/cureus.13426. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Razok A., Shams A., Almeer A., Zahid M. Post-COVID-19 vaccine Guillain-Barré syndrome; first reported case from Qatar. *Ann. Med. Surg.* 2021;67:102540. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102540. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Loza A.M.M., Holroyd K.B., Johnson S.A., Pilgrim D.M., Amato A.A. Guillain-Barré Syndrome in the Placebo and Active Arms of a COVID-19 Vaccine Clinical Trial. *Neurology*. 2021;96:1052–1054. doi: 10.1212/WNL.0000000000011881. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Patel S.U., Khurram R., Lakhani A., Quirk B. Guillain-Barre syndrome following the first dose of the chimpanzee adenovirus-vectored COVID-19 vaccine, ChAdOx1. *BMJ Case Rep.* 2021;14:e242956. doi: 10.1136/bcr-2021-242956. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Azam S., Khalil A., Taha A. Guillain-Barré Syndrome in a 67-year-old Male Post COVID-19 Vaccination (Astra Zeneca) *Am. J. Med Case Rep.* 2021;9:424–427. doi: 10.12691/ajmcr-9-8-10. [CrossRef] [Google Scholar]
19. Rossetti A., Gheihman G., O'Hare M., Kosowsky J.M. Guillain-Barré Syndrome presenting as facial diplegia after COVID-19 vaccination: A case report. *J. Emerg. Med.* 2021 doi: 10.1016/j.jemermed.2021.07.062. in press. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Prasad A., Hurlburt G., Podury S., Tandon M., Kingree S., Sriwastava S. A Novel Case of Bilateral Diplegia Variant of Guillain-Barré Syndrome Following Janssen COVID-19 Vaccination. *Neurol. Int.* 2021;13:404–409. doi: 10.3390/neurolint13030040. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Queler S.C., Towbin A.J., Milani C., Whang J., Sneag D.B. Parsonage-Turner Syndrome Following COVID-19 Vaccination: MR Neurography. *Radiol.* 2021;17 doi: 10.1148/radiol.2021211374. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Keir G., Maria N.I., Kirsch C.F. Unique Imaging Findings of Neurologic Phantasmia Following Pfizer-BioNtech COVID-19 Vaccination: A Case Report. *Top. Magn. Reson. Imaging.* 2021;30:133–137. doi: 10.1097/RMR.0000000000000287. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Dutta A., Ghosh R., Bhattacharya D., Bhat S., Ray A., Pandit A., Das S., Dubey S. Anti-PF4 antibody negative cerebral venous sinus thrombosis without thrombocytopenia following immunization with COVID-19 vaccine in an elderly non-comorbid Indian male, managed with conventional heparin-warfarin based anticoagulation. *Diabetes Metab. Syndr.* 2021;15:102184. doi: 10.1016/j.dsx.2021.06.021. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Castelli G.P., Pognani C., Sozzi C., Franchini M., Vivona L. Cerebral venous sinus thrombosis associated with thrombocytopenia post-vaccination for COVID-19. *Crit. Care.* 2021;25:1–2. doi: 10.1186/s13054-021-03572-y. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. D'Agostino V., Caranci F., Negro A., Piscitelli V., Tuccillo B., Fasano F., Sirabella G., Marano I., Granata V., Grassi R., et al. A Rare Case of Cerebral Venous Thrombosis and Disseminated Intravascular Coagulation Temporally Associated to the

- COVID-19 Vaccine Administration. *J. Pers. Med.* 2021;11:285. doi: 10.3390/jpm11040285. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Mehta P.R., Mangion S.A., Bengner M., Stanton B.R., Czuprynska J., Arya R., Sztrihai L.K. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination—A report of two UK cases. *Brain Behav. Immun.* 2021;95:514–517. doi: 10.1016/j.bbi.2021.04.006. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Wolf M.E., Luz B., Niehaus L., Bhogal P., Bänzner H., Henkes H. Thrombocytopenia and Intracranial Venous Sinus Thrombosis after “COVID-19 Vaccine AstraZeneca” Exposure. *J. Clin. Med.* 2021;10:1599. doi: 10.3390/jcm10081599. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Zakaria Z., Sapiai N.A., Ghani A.R.I. Cerebral venous sinus thrombosis 2 weeks after the first dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *Acta Neurochir.* 2021;163:2359–2362. doi: 10.1007/s00701-021-04860-w. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Bayas A., Menacher M., Christ M., Behrens L., Rank A., Naumann M. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Lancet.* 2021;397:e11. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00872-2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Havla J., Schultz Y., Zimmermann H., Hohlfeld R., Danek A., Kümpfel T. First manifestation of multiple sclerosis after immunization with the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *J. Neurol.* 2021:1–4. doi: 10.1007/s00415-021-10648-w. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Vogrig A., Janes F., Gigli G.L., Curcio F., Del Negro I., D’Agostini S., Fabris M., Valente M. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 vaccination. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2021;208:106839. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106839. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E., Weisser K., Kyrle P.A., Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:2092–2101. doi: 10.1056/NEJMoa2104840. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Schultz N.H., Sjørvoll I.H., Michelsen A.E., Munthe L.A., Lund-Johansen F., Ahlen M.T., Wiedmann M., Aamodt A.-H., Skattør T.H., Tjønnfjord G.E., et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:2124–2130. doi: 10.1056/NEJMoa2104882. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Suresh P., Petchey W. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis (CVST) *BMJ Case Rep.* 2021;14:e243931. doi: 10.1136/bcr-2021-243931. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Nardone R., Versace V., Brigo F., Tezzon F., Zuccoli G., Pikija S., Hauer L., Sellner J. Herpes Simplex Virus Type 2 Myelitis: Case Report and Review of the Literature. *Front. Neurol.* 2017;8:199. doi: 10.3389/fneur.2017.00199. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Minami K., Tsuda Y., Maeda H., Yanagawa T., Izumi G., Yoshikawa N. Acute transverse myelitis caused by Coxsackie virus B5 infection. *J. Paediatr. Child Health.* 2004;40:66–68. doi: 10.1111/j.1440-1754.2004.00295.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Lim S., Park S., Choi H., Kim D., Kim H., Yang B., Lee J. Transverse myelitis after measles and rubella vaccination. *J. Paediatr. Child Health.* 2004;40:583–584. doi: 10.1111/j.1440-1754.2004.00470.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Kozic D., Turkulov V., Bjelan M., Petrovic K., Popovic-Petrovic S., Vanhoenacker F.M. Extensive myelitis after oral polio

- vaccination: MRI features. *J. Belg. Radiol.* 2014;97:358. doi: 10.5334/jbr-btr.134. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Fonseca L.F., Noce T.R., Teixeira M.L.G., Teixeira A.L., Lana-Peixoto M.A. Early-onset acute transverse myelitis following hepatitis B vaccination and respiratory infection: Case report. *Arq. Neuro-Psiquiatria.* 2003;61:265–268. doi: 10.1590/S0004-282X2003000200020. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Akkad W., Salem B., Freeman J.W., Huntington M.K. Longitudinally Extensive Transverse Myelitis Following Vaccination with Nasal Attenuated Novel Influenza A(H1N1) Vaccine. *Arch. Neurol.* 2010;67:1018–1020. doi: 10.1001/archneurol.2010.167. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Lehmann P.V., Forsthuber T., Miller A., Sercarz E.E. Spreading of T-cell autoimmunity to cryptic determinants of an autoantigen. *Nat. Cell Biol.* 1992;358:155–157. doi: 10.1038/358155a0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Blank M., Barzilai O., Shoenfeld Y. Molecular mimicry and auto-immunity. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2007;32:111–118. doi: 10.1007/BF02686087. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
43. Transverse Myelitis Consortium Working Group Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurol.* 2002;59:499–505. doi: 10.1212/WNL.59.4.499. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. Pagenkopf C., Südmeyer M. A case of longitudinally extensive transverse myelitis following vaccination against Covid-19. *J. Neuroimmunol.* 2021;358:577606. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577606. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
45. Bot J.C., Barkhof F., Polman C.H., Nijeholt G.L.À., de Groot V., Bergers E., Ader H.J., Castelijns J.A. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: Added value of spinal MRI examination. *Neurology.* 2004;62:226–233. doi: 10.1212/WNL.62.2.226. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Malhotra H.S., Gupta P., Prabhu V., Garg R.K., Dandu H., Agarwal V. COVID-19 vaccination-associated myelitis. *QJM: Int. J. Med.* 2021;114:591–593. doi: 10.1093/qjmed/hcab069. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Fitzsimmons W., Nance C.S. Sudden Onset of Myelitis after COVID-19 Vaccination: An Under-Recognized Severe Rare Adverse Event. *SSRN.* 2021;7:3841558. doi: 10.2139/ssrn.3841558. [CrossRef] [Google Scholar]
48. James J., Jose J., Gafoor V.A., Smita B., Balaram N. Guillain-Barré syndrome following ChAdOx1 nCoV-19 COVID-19 vaccination: A case series. *Neurol. Clin. Neurosci.* 2021;9:402–405. doi: 10.1111/ncn3.12537. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
49. Livingston E.H., Malani P.N., Creech C.B. The Johnson & Johnson Vaccine for COVID-19. *JAMA.* 2021;325:1575. doi: 10.1001/jama.2021.2927. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
50. Baxter R., Lewis E., Fireman B., DeStefano F., Gee J., Klein N.P. Case-centered Analysis of Optic Neuritis after Vaccines: Table 1. *Clin. Infect. Dis.* 2016;63:79–81. doi: 10.1093/cid/ciw224. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Alvarez L.M., Ning N.Y., Davagnanam I., Ashenhurst M., Acheson J., Abdel-Hay A., Alshowaier D., Bakheet M., Balaguer O., Batra R., et al. Post Vaccination Optic Neuritis: Observations from the SARS-CoV-2 Pandemic. [(accessed on 25 September 2021)]. Available online: <https://ssrn.com/abstract=3889990>
52. Maleki A., Look-Why S., Manhapra A., Foster C.S. COVID-19 Recombinant mRNA Vaccines and Serious Ocular Inflammatory Side Effects: Real or Coincidence? *J. Ophthalmic Vis. Res.* 2021;16:490–501. doi: 10.18502/jovr.v16i3.9443. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
53. Blauenfeldt R.A., Kristensen S.R., Ernstsén S.L., Kristensen C.C.H., Simonsen C.Z., Hvas A.M. Thrombocytopenia with acute ischemic stroke and bleeding in a patient newly vaccinated with an adenoviral vector-based COVID-19 vaccine. *J.*

Thromb. Haemost. 2021;19:1771–1775. doi: 10.1111/jth.15347. PMID: 33877737. PMCID: PMC8250306. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

54. Bjørnstad-Tuveng T.H., Rudjord A., Anker P. Fatal cerebral haemorrhage after COVID-19 vaccine. *Tidsskr. Nor Laegeforen.* 2021;29:141. doi: 10.4045/tidsskr.21.0312. PMID: 33928772. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

Articles from Neurology International are provided here courtesy of **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**