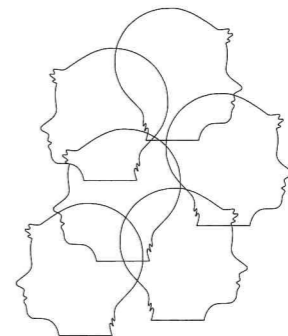


小児の脳神経

Nervous System in Children

Vol.48 No.1 2023

日本小児神経外科学会
The Japanese Society for Pediatric Neurosurgery



症例報告

新型コロナウイルスワクチン接種後に発症し、ブラッドパッチが有効であった学童期脳脊髄液漏出症の5症例

高橋浩一¹¹山王病院脳神経外科

Five cases of cerebrospinal fluid leakage in adolescents following COVID-19 vaccine

Koichi Takahashi¹¹Department of Neurosurgery, Sanno Hospital

Abstract: This study investigated CSF leak that occurred in five adolescents (3 males, 2 females) following COVID-19 vaccination. Mean patient age was 15.6 years (range, 14-17 years) at onset. CSF leakage was diagnosed based on the findings of CT myelography and radioisotope (RI) cisternography in one case, and by the effectiveness of epidural physiological saline injection in the remaining four cases.

All patients had received the Comirnaty vaccine (BNT162b2, BioNTech/Pfizer) and experienced one or more symptoms such as intractable headache, vertigo, fatigue, or visual disturbance. All patients underwent neurological examinations but a diagnosis was not reached in any case. Some cases were diagnosed as mental problem. Three patients were completely disabled following vaccination and unable to carry out any self-care, one was capable of only limited self-care, and one was unable to perform any work activities.

Subsequent treatment with an epidural blood patch (EBP) was effective in all cases. Three patients (60.0%) completely recovered to full unrestricted activity at pre-disease levels, and two patients (40.0%) achieved partial recovery. In patients who experience various intractable symptoms such as headache after COVID-19 vaccination and in whom treatment is ineffective, CSF leakage should be considered in the differential diagnosis.

Key words: cerebrospinal fluid leakage, COVID-19 vaccine, epidural blood patch

Abbreviations used in this paper: CSF=cerebrospinal fluid; CT=Computed Tomography; EBP=epidural blood patch; MRI=magnetic resonance imaging; RI=radioisotope; SIH=spontaneous intracranial hypotension

はじめに

未曾有のコロナ禍、パンデミックを改善させるためにワクチンが有用である。一方で、新型コロナウイルスワクチン接種後には、心筋炎[1, 5]や血栓症[9]の報告がある他に、体調不良を訴える症例が少なからず存在する (<https://covid-vaccine.jp/>)。

脳脊髄液漏出症は、髄液の減少に伴い、難治性頭痛をはじめ、めまい、耳鳴り、視機能障害、倦怠感などさまざまな症状を呈する疾患である。我々は、小児期・学童期発症の脳脊髄液漏出症に対するブラッドパッチにより90%以上の症例で改善が認められ、有効な治療法であると報告してきた[19, 21]。しかし新型コロナウイルスワクチン接種後に発症した脳脊髄液漏出症の報告は、検索した範囲では存在しない。

今回、新型コロナウイルスワクチン接種後に頭痛などの体調不良が出現し、ブラッドパッチが有効であった学童期脳脊髄液漏出症の5例を経験したので報告する。

対象と方法

対象は、新型コロナウイルスワクチン接種後、10日以内に頭痛などの体調不良が発症し、脳脊髄液漏出症と診断した8例(男性4例、女性4例、14~40歳)のうち、20歳未満の5例(男性3例、女性2例、14~17歳、平均年齢15.6歳)である(Table 1)。診断は、RI脳槽シンチとCTミエロを同時に施行し、脳脊髄液漏出症画像判定基準・画像診断基準にのっとり、『確定』、または『確定』症例を陽性とした(直接群)[16]。また脳脊髄液漏出症画像判定基準・画像診断基準を明確に満たさない症例に対しては、硬膜外生理食塩水注入試験を行い、効果を認めた症例は間接群として、脳脊髄液漏出症と診断した[21, 22]。RI脳槽シンチでは、RI残存率をRI髄注24時間後のPA像より算出した[18, 19, 21]。RI残存率に関して20%未満を残存率低下、20~30%未満をボーダーライン、30%以上を残存率正常とした。また検査時に髄液圧測定と、採取した髄液より、髄液産生マーカーである脳型トランスフェリン[15]を測定した。

Table 1 Patient demographics, performance status and outcomes.

Case No.	Age (y)	Sex	Duration ^a (mo)	Pre-EBP	Post-EBP
1	16	m	2 m	Grade 4	Grade 0
2	14	f	4 m	Grade 4	Grade 0
3	14	m	4 m	Grade 4	Grade 3
4	17	f	7 m	Grade 3	Grade 2
5	17	m	10 m	Grade 2	Grade 0

^aTime between symptom onset and the first treatment
EBP = epidural blood patch

Table 2 Clinical characteristics.

Case No.	Vaccine type	Onset	Symptoms	Underlying conditions
1	Comirnaty	Immediately after 1st vaccination	headache, vertigo, fatigue	allergy (food)
2	Comirnaty	4 days after 1st vaccination	visual disturbance, headache, nausea	none
3	Comirnaty	Immediately after 1st vaccination	headache	allergy (house dust), chronic headache
4	Comirnaty	10 days after 2nd vaccination	headache, pantalgia	allergy (house dust), asthma
5	Comirnaty	10 days after 1st vaccination	headache	none

重症度は

Grade 0: 症状なし

Grade 1: 症状はあるが、欠席せずに通学できる

Grade 2: 通学できる日が限られる症例

Grade 3: 通学不能

Grade 4: ほとんど寝たきり状態

Grade 5: 死亡

とし [6, 19, 21], 治療前後で比較検討した。

結果

経過, 症状

対象 5 例は、すべてコミナティ (Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer)) 接種により症状が出現した。4 例が初回接種から 10 日以内に発症、1 例が 2 回目接種の 10 日後に発症した。発症から治療までの期間は 2 か月から 10 か月、平均 5.4 か月であった。全例が頭痛を主訴とし、他にめまい、倦怠感、視力低下、嘔気、全身痛を訴える症例が存在した。また 3 例 (60.0%) が基礎疾患としてアレルギーを有していた (Table 2)。

RI 脳槽シンチ, CT ミエログラフィー, 髄液検査

対象 5 例中、1 例 (20.0%) が明らかな髄液漏出像を認め (症例 2, 直接群, Case No. 5), 4 例が間接群 (症例 1, Case No. 2, Fig. 1) であった。腰椎穿刺の際に測定した髄液圧は平均 15.7 cmH₂O (10.8 ~ 20.7) で、6 cmH₂O 以下の低髄液圧を示した症例は存在せず、20 cmH₂O 以上の症例は 1 例であった。5 例中、全例で CT ミエロにて疑い所見を含めて硬膜外への造影剤漏出を認めた。硬膜外漏出所見が腰椎レベルで 4 例 (80.0%),

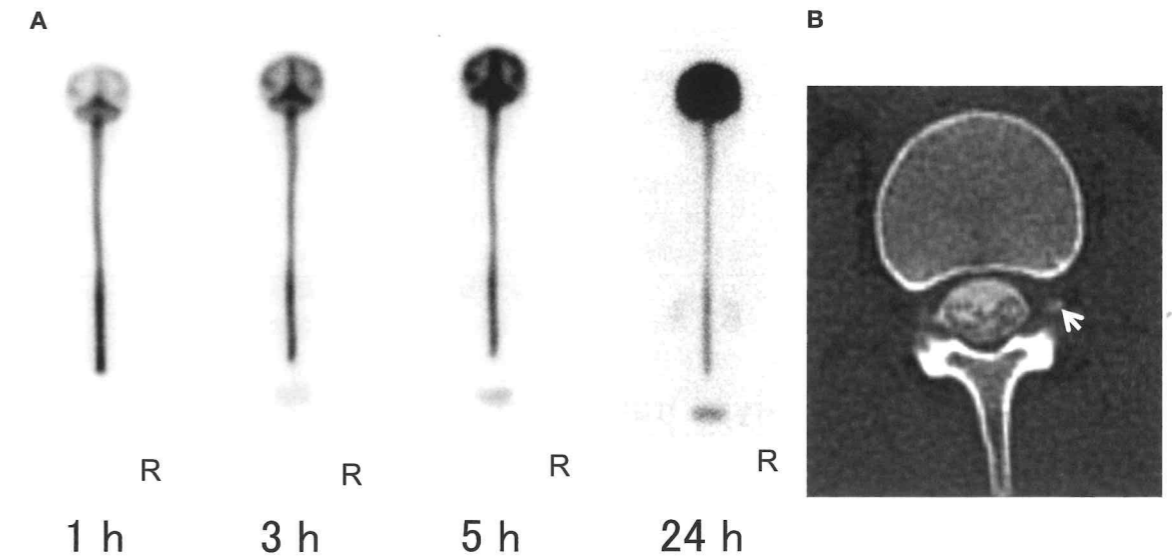
下部胸椎レベルで 1 例 (20.0%) に認められた。RI 脳槽シンチでは 1 例のみが腰椎より左右非対称性の髄液漏出像を認めた (Fig. 2-A)。RI 残存率 (24 時間後) は、平均 22.1% (14.2% ~ 33.3%) で、残存率低下が 2 例 (40.0%), 残存率正常が 1 例 (20.0%) であった (Table 3)。髄液中の脳型トランスフェリン値 (カットオフ値 9.42 ng/μl) は、平均 5.7 ng/μl (2.7 ~ 7.1) で、コントロールと同等であった (Fig. 3)。

予 後

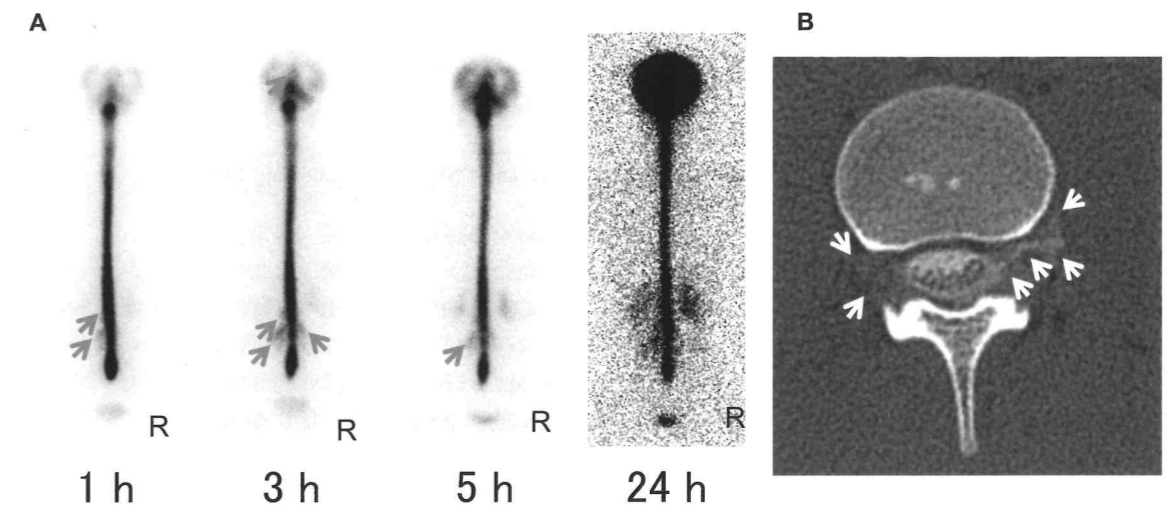
ブラッドパッチ施行回数は 4 例が 1 回のみ、1 例 (Case No. 3) が 2 回施行し、経過観察中である。ブラッドパッチ施行前は Grade 2 が 1 例 (20.0%), Grade 3 が 1 例 (20.0%), Grade 4 が 3 例 (60.0%) であった。これがブラッドパッチ施行後には、症状なしに改善した Grade 0 が 3 例 (60.0%), Grade 2 が 1 例 (20.0%) で、全例で部分改善を含めて治療効果を認めた。一方で、Grade 4 から Grade 3 への改善にとどまっている難治例が 1 例存在している (Table 1)。

症例 1. 14 歳女性 (Case No. 2)

初回コミナティを接種。その 4 日後より、光覚過敏、視力低下、頭痛など出現し、徐々に進行した。矯正視力は、両眼とも 0.01 に低下し、頭痛は立位で悪化するため、日中でも半分以上臥床している状態となった。初回接種 3 週間後に 2 回目のコミナティを接種した。複数の医療機関で眼科、脳神経外科、神経内科、精神神経科を受診したが、原因不明または心因性と判断された。カウンセリングなど加療を受けたが効果的な治療がなく、発症 2

**Fig. 1** Case 1.

A: RI cisternography images at 1, 3, 5, and 24 hours after RI injection show slightly decreased RI residual activity (20.3%) at 24 hours without parathecal activity.
B: CT myelography shows the presence of contrast medium along a single nerve root (arrow) at the L1/2 level.

**Fig. 2** Case 2.

A: RI cisternography images at 1, 3, 5, and 24 hours after RI injection. Parathecal activity is seen at several lumbar levels (arrows).
B: CT myelography shows contrast medium tracking along nerve roots to the paraspinal soft tissues (arrows) at the L4/5 level.

か月後に神経眼科より依頼を受け当院受診した。

RI 脳槽シンチでは、髄液漏出像は明らかでないものの、RI 残存率は 20.3% であった (Fig. 1-A)。また CT ミエログラフィーでは、第一第二腰椎椎間より、硬膜外への造影剤漏出を認めた (Fig. 1-B)。脳脊髄液漏出症画像判定基準・画像診断基準を明確に満たしていないと判断し、硬膜外生理食塩水注入を施行、直後より視力、頭痛ともに速やかに改善した。脳脊髄液漏出症と診断し、第二第三腰椎よりブラッドパッチ (自己血 21 ml 注入) を

施行した。治療後、頭痛は速やかに消失し、視力は両側ともに 1.2 に改善した。発病前同様の状態に回復し、体育祭に参加するなど中学生生活をエンジョイしている。

症例 2. 17 歳男性 (Case No. 5)

初回コミナティ接種。その後、腹痛、下痢が出現した。接種 10 日後より、四肢の脱力が出現、自力歩行不能となった。近医脳神経外科を経て、神経内科を受診した。来院時、四肢筋力低下を認め、臨床的にギランバレー症候群と診断、グロブリン療法を施行された。また入院中

Table 3 Radiological findings and CSF analysis.

Case No.	Levels of CSF leaks	RI residual rate	CSF pressure (cmH ₂ O)	brain-type transferrin (ng/ μ l)
1	Lumbar, indirect findings	33.3%	15.3	6.7
2	Lumbar; indirect findings	20.3%	15.5	2.7
3	Lumbar, indirect findings	15.1%	16.3	4.9
4	Thoracic, indirect findings	27.5%	10.8	7.0
5	Lumbar, direct findings	14.2%	20.7	7.1

RI = radioisotope, CSF = cerebrospinal fluid

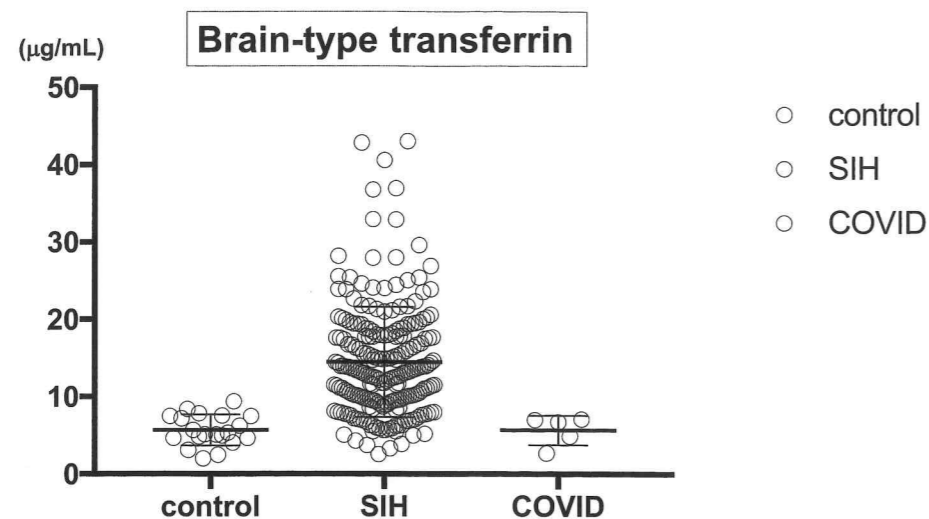


Fig. 3 Box plots of CSF marker concentrations of brain-type transferrin in disease control (control), spontaneous intracranial hypotension (SIH), and CSF leakage following COVID-19 vaccine (COVID).

には、2回の髄液検査を施行されたが、それぞれ検査に伴う症状悪化を認めなかった。四肢筋力低下は改善したが、立位で悪化する頭痛が持続した。投薬など加療を受けたが就学に支障を来す状態が改善せず、発症7か月後に山王病院を受診した。RI 脳槽シンチでは、腰椎より髄液漏出像を認め、RI 残存率は14.2% (24時間後)であった (Fig. 2-A)。CT ミエログラフィーでは、腰椎レベルよりも膜下腔と連続する硬膜外への造影剤漏出を認めた。腰椎穿刺後髄液漏出を示唆する所見を認めなかった (Fig. 2-B)。脳脊髄液漏出症画像判定基準・画像診断基準による『確定』所見により、脳脊髄液漏出症と診断し、第二第三腰椎よりブラッドパッチ (自己血 30 ml 注入) を施行した。治療直後に頭痛など消失し、支障や制限なく学生生活が送れている。

考 察

新型コロナワクチン接種は、2020年12月19日にイスラエルで開始され、ワクチン接種により引き起こされる有害事象はワクチン未接種で感染した場合に発症する有害事象よりも頻度が少ないと報告されている [4]。また、後遺症のリスクや死亡のリスクは、ワクチン未接種

の COVID-19 患者に比べれば低く、ワクチン接種が後遺症の予防にも有効である可能性についての報告もある [2, 3]。一方で、新型コロナワクチンには、心筋炎 [1, 5] や血栓症 [9] などの合併症が報告され、そのリスクは、若年者に高いとする報告もある [5]。コロナワクチン副反応データベース (<https://covid-vaccine.jp/>) におけるファイザー副反応疑い報告では、2022年8月現在、15歳以下603例、20歳以下1,303例、モデルナ副反応疑い報告では、15歳以下53例、20歳以下546例が因果関係において関連なし、評価不能を含めて登録されている。そのうち、ファイザー副反応疑い報告による13~16歳男性の3例、モデルナ副反応疑い報告による13歳女性、15歳男性の2例は死亡報告である。

新型コロナワクチン接種と、脳脊髄液漏出症について、渉猟した限り、関連性についての報告は存在しない。ただし新型コロナワクチン接種後の異常な免疫反応の可能性が推測されているギランバレー症候群 [24] や脳炎 [17] の報告がある。脳脊髄液漏出症発症病態に関して、脊髄硬膜外リンパ系を介して、髄液の経リンパ管吸収障害の可能性が考えられており、免疫反応の異常によって発症する可能性が指摘されている [10-14, 20, 22, 23]。脳脊髄

液漏出症とアレルギーとの関連についての報告は、渉猟した限り存在しないが、今回報告した5症例中、3例 (60.0%) に基礎疾患としてアレルギーが存在したことは、何らかの免疫系の異常が関与したかもしれない。

また、ヒトパピローマウイルスの副反応、HPV ワクチン関連神経免疫異常症候群 (human papilloma virus vaccination associated neuro-immunopathic syndrome: HANS) でも、脳脊髄液漏出症類似の症例が報告されている [7, 8]。平井らによると髄液の産生需要に対する代償不全があり (髄液動態ホメオスタシスの制御破綻)、脳脊髄液減少症類似の臨床症状を示したと考察している [7]。本検討の対象症例中、明らかな髄液漏出像を示したのは1例 (20.0%)、RI 残存率低下症例が2例 (40.0%) 存在するのみであった。また脳型トランスフェリン値 [15] は、コントロールと差が認められていない。Murakamiらは、低髄液圧症 (spontaneous intracranial hypotension: SIH) では、コントロールと比較し、髄液中脳型トランスフェリン値の有意な上昇 ($P < 0.001$) を認め、SIHにおける脳型トランスフェリンの増加は、髄液の喪失に伴う2次的な髄液産生の亢進を示している可能性について報告している [15]。これらの結果を考慮すると、新型コロナワクチン接種後遺症では、髄液産生は亢進していない可能性が高く、少なくともSIHのような髄液の過剰な吸収は、本病態の可能性としては考えにくい。そのため画像診断による間接所見 [21, 22] や硬膜外生理食塩水注入試験の効果が診断に重要となる。

今回報告した5症例は、全例、発症後に複数の病院を受診し、診断・加療を受けたが、効果が乏しく、血液検査やMRIなどで特記すべき異常を認めなかった。諸検査で異常を認めないが頭痛をはじめとした難治性不定愁訴が持続する臨床経過は脳脊髄液漏出症を疑わせる。実際のところは対象症例、特に最初の症例 (Case No. 1) に対しては、自信を持って診断、治療にあたったのではなく、他に治療法がなく検査してみたというのが本音である。しかし、ブラッドパッチの効果を明確に認め、その後も改善症例が続いているのは事実である。

今回の検討では新型コロナワクチン接種後に発症した脳脊髄液漏出症8例中5例 (62.5%) が20歳以下であった。しかし、当院は、小児期・学童期の脳脊髄液漏出症診療を積極的に行っているため、全国より、若年者不定愁訴症例が多数受診している。そのため本結果により、この病態は小児・学童期に特有のものとは判断できないと考えている。

新型コロナワクチン接種後に難治性頭痛をはじめとした体調不良が1か月以上持続し、特効的な治療が存在しない症例では、脳脊髄液漏出症の存在を考慮すべきと思われる。疑われた症例に対しては、RI 脳槽シンチ、CT ミエログラフィーによる髄液漏出の有無を検索することが重要である。さらに髄液漏出が明らかでない症例では、

硬膜外生理食塩水注入試験の効果が大切と考えている。

結 語

新型コロナワクチン接種後に発症した脳脊髄液漏出症の5例を報告した。

新型コロナワクチン接種後に体調不良が持続する症例では、脳脊髄液漏出症の存在を鑑別すべきと思われる。

謝辞 本論文の執筆にあたり、福島県立医科大学学生化学/病理形態実験室、橋本康弘名誉教授、ならびに同研究室の皆様へ多くの助言をいただきました。心より感謝申し上げます。

本論文の趣旨は第50回日本小児神経外科学会 (2022年6月、岐阜市) にて発表した。

著者は日本脳神経外科学会へのCOI自己申告を完了しています。本論文の発表に関して開示すべきCOIはありません。

文 献

- [1] Abu Mouch S, Roguin A, Hellou E, Ishai A, Shoshan U, Mahamid L, Zoabi M, Aisman M, Goldschmid N, Berar Yanay N: Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine* **39**: 3790-3793, 2021.
- [2] Ayoubkhani D, Bermingham C, Pouwels KB, Glickman M, Nafilyan V, Zaccardi F, Khunti K, Alwan NA, Walker AS: Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study. *BMJ* **377**: e069676, 2022.
- [3] Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y: Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* **28**: 1461-1467, 2022.
- [4] Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane I, Netzer D, et al: Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. *N Engl J Med* **16**: 1078-1090, 2021.
- [5] Castiello T, Georgiopoulos G, Finocchiaro G, Claudia M, Gianatti A, Delialis D, Aimò A, Prasad S: COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Fail Rev* **27**: 251-261, 2022.
- [6] Common Toxicity Criteria, Version 2.0 Publish Date: April 30, 1999.
- [7] 平井利明, 黒岩義之: ヒトパピローマウイルスワクチン接種後に生じる副反応の科学的解明—自然史, 他覚的検査所見, ワクチンの諸問題. *自律神経* **56**: 93-108, 2019.
- [8] 黒岩義之, 平井利明, 横田俊平, 中村郁朗, 西岡久寿樹: 脳室周囲器官の臨床的意義: 脳室周囲器官制御破綻症候群 (CODS) の提唱. *神経内科* **87**: 284-292, 2017.
- [9] Ledford H, COVID vaccines and blood clots: what researchers know so far. *Nature* **96**: 479-481, 2021.
- [10] Miura M, Kato S, von Lüdinghausen M: Lymphatic drainage of the cerebrospinal fluid from monkey spinal meninges with special reference to the distribution of the epidural lymphatics. *Arch Histol Cytol* **61**: 277-286, 1998.
- [11] 三浦真弘, 米村豊: 脳脊髄液減少症に伴う髄液漏出の発生機序と脊髄硬膜外リンパ系との形態学的関係

- について—Epidural Blood Patch 療法の有効性検証も含めて—。リンパ学 **33**: 2-11, 2010.
- [12] Miura M, Uchino T: Expression patterns of aquaporin in the spinal meninges involved in cerebrospinal fluid leak: a focus on the relationship with meningeal pre-lymphatic channels. *Surg Radiol Anat* **37**: 705-729, 2016.
- [13] 三浦真弘, 内野哲哉, 山田茂樹: 脳脊髄液と脳間質液の吸収—髄膜脈管外通路を介する髄液経リンパ管吸収メカニズムを中心に—。画像診断 **38**: 229-240, 2018.
- [14] 三浦真弘, 山田茂樹: 解剖学的見地からみたCSF吸収動態—髄膜脈管外通路とCSFリンパ吸収との関係。医学の歩み **270**: 1203-1209, 2019.
- [15] Murakami Y, Takahashi K, Hoshi K, Ito H, Kanno M, Saito K, Nollet K, Yamaguchi Y, Miyajima M, Arai H, et al: Spontaneous intracranial hypotension is diagnosed by a combination of lipocalin-type prostaglandin D synthase and brain-type transferrin in cerebrospinal fluid. *BBA - General Subjects* **1862**: 1835-1842, 2018.
- [16] 佐藤慎哉, 嘉山孝正: 低髄液圧症候群, 脳脊髄液減少症, 脳脊髄液漏出症。脳外誌 **22**: 443-451, 2013.
- [17] Shyu S, Fan HT, Shang ST, Chan JS, Chiang WF, Chiu CC, Chen MH, Shyu HY, Hsiao PJ: Clinical manifestation, management, and outcomes in patients with COVID-19 vaccine-induced acute encephalitis: two case reports and a literature. *Review Vaccines (Basel)* **10**: 1230, 2022.
- [18] Takahashi K, Mima T: Cerebrospinal fluid leakage after radioisotope cisternography is not influenced by needle size at lumbar puncture in patients with intracranial hypotension. *Cerebrospinal Fluid Research* **6**: 5, 2009.
- [19] Takahashi K, Mima T: Intracranial hypotension in childhood and adolescence: clinical features and outcomes. *Nervous System in Children* **36**: 552-559, 2011.
- [20] 高橋浩一, 美馬達夫, 秋葉洋一: 髄液循環からみた髄液減少症。脊椎脊髄ジャーナル **28**: 743-749, 2015.
- [21] Takahashi K: Cerebrospinal fluid leakage in childhood and adolescence: analysis of 195 patients and literature review. *Nervous System in Children* **44**: 317-323, 2019.
- [22] 高橋浩一: 脳脊髄液動態の臨床トピックス1: 髄液減少症からみた髄液の動態と機能。日本頭痛学会誌 **46**: 103-110, 2019.
- [23] 高橋浩一, 三浦真弘: 髄液瘻に伴う髄液減少症。脊椎脊髄ジャーナル **33**: 871-880, 2020.
- [24] Waheed S, Bayas A, Hindi F, Rizvi Z, Espinosa PS: Neurological complications of COVID-19: guillain-barre syndrome following pfizer COVID-19 vaccine. *Cureus* **13**: e13426, 2021.

要旨

小児の脳神経 48: 65-70, 2023

新型コロナワクチン接種後に発症し、ブラッドパッチが有効であった学童期脳脊髄液漏出症の5症例

高橋浩一

新型コロナワクチン接種後に発症し、ブラッドパッチが有効であった脳脊髄液漏出症5例を報告する。対象は、新型コロナワクチン接種が原因として疑われた20歳未満の5例（男性3例、女性2例、14～17歳、平均年齢15.6歳）である。全例で頭痛があり、ワクチンはすべてコミナティであった。全例にブラッドパッチを行い、3例（60.0%）が著明改善、2例（40.0%）が部分改善と全例に治療効果を認めた。新型コロナワクチン接種後に体調不良が持続する症例では、脳脊髄液漏出症を考慮すべきと思われた。