

新型コロナウイルスワクチン（コミナティ[®]） 接種後に Fisher 症候群を発症した1例

高松赤十字病院 卒後臨床研修センター¹⁾, 脳神経内科²⁾, 産業医科大学病院 脳神経内科³⁾

山口 耕太¹⁾, 渡邊太一郎¹⁾, 岡田 裕希¹⁾, 山本 遥平²⁾, 荒木みどり²⁾,
山本 療³⁾, 峯 秀樹²⁾

要 旨

Fisher 症候群 (Fisher syndrome: FS) は感染などが契機になって引き起こされる免疫介在性神経疾患であるが, ワクチン接種との関連も示唆されている. 症例は 30 歳, 男性. アレルギー歴なし. 先行感染なし. X-20 日に新型コロナウイルスワクチン (コミナティ[®]) 1 回目を接種した. 当日 37.5 度の微熱があり, アセトアミノフェンを内服したところ, 速やかに解熱した. 翌日に注射部位に疼痛があり, 数日で軽快した. その後, 特に体調不良の自覚なし. X-1 日に職場で眼瞼下垂を指摘され, 複視を自覚した. X 日に当院を初診した. 両外転神経障害あり. 継ぎ足歩行, 片足立ちは拙劣. 髄液で蛋白細胞解離あり. FS と診断し, 入院した. 免疫グロブリン大量静注療法で症状は軽快し, X + 12 日に自宅に退院した. 抗糖脂質抗体は抗 GQ1b 抗体陰性. 本例では FS を偶発的に発症した可能性が高いと考えるが, ワクチン接種後 19 日目での発症であり, 両者の関連は否定できない. 今後, 症例を重ねる必要がある.

キーワード

新型コロナウイルスワクチン, Guillain-Barré syndrome, Fisher syndrome, ワクチン接種, 新型コロナウイルス

はじめに

Fisher 症候群 (Fisher syndrome¹⁾: FS) は外眼筋麻痺, 運動失調, 深部腱反射消失を三主徴とする疾患で, Guillain-Barré 症候群 (Guillain-Barré syndrome²⁾: GBS) の亜型である. GBS や FS は, 感染などが契機になって引き起こされる免疫介在性神経疾患であるが, ワクチン接種との関連も示唆されている. 今回, 新型コロナウイルスワクチン (コミナティ[®]) 接種後に FS を発症した 1 例を経験したので報告する.

症 例

【患者】 30 歳, 男性, 介護施設職員 (介護福祉士)

【主訴】 ふらつき, 眼瞼下垂, 複視

【家族歴】 父: 心臓病

【既往歴】 特記すべきことなし

【アレルギー歴】 特になし

【現病歴】 先行感染なし. X-20 日に新型コロナウイルスワクチン接種. X-1 日に職場で眼瞼下垂を指摘され, 同時に複視を自覚した. 近医の眼科, 脳外科を受診したが原因がわからず, X 日に当院に紹介された. 羞明, 両外転神経障害あり, ふらつきによる歩行障害があり, 同日入院した.

【新型コロナウイルスワクチン接種】

新型コロナウイルスワクチン種類: コミナティ[®] (ファイザー社製)

他のワクチン接種歴: インフルエンザワクチン等の他のワクチン接種でのトラブルなし

接種状況・経過: X-20 日 AM10 時に左腕に 1 回目の新型コロナウイルスワクチン (コミナティ[®]) 接種. 午後になり, 37.5 度の微熱があり,

表1 入院時検査所見

■血液検査

・末梢血

WBC : 11740 / μ l
(分類 : 正常)
Hb : 16.3g/dl
Plt : 305x10³ / μ l

・生化学

TP : 7.2 g/dl
T-Bil : 0.3mg/dl
ALP : 247IU/l
AST : 43U/L
ALT : 123U/L
LD/IFCC : 203U/L
Na : 139mEq/L
K : 4.1mEq/L
Cl : 101mEq/L
UN : 8.0mg/dl
Cre : 0.91mg/dl

CK : 210U/l
BS : 97mg/dl
eGFR : 81.0ml/min
TSH : 2.35 μ IU/ml
F-T4 : 1.14ng/dl
F-T3 : 3.07pg/ml

・血清

CRP : 0.85mg/dl
ANA : 40 倍
ACE : 15.8 U/l
PR3-ANCA : 陰性
MPO-ANCA : 陰性

PT 時間 : 10.3 秒,
PT-INR : 0.97
APTT : 32.0 秒
HBsAg : 陰性
HCVAb : 陰性

・抗糖脂質抗体

抗 GQ1b 抗体 (-)
抗 GM2 抗体 IgG 糖脂質 + PA (+)

■髄液検査

色調 : 無色透明
細胞 : 3 / μ l
(Mono89%, Poly 11%)
蛋白 : 52.1mg/dl
糖 : 65mg/dl (BS : 119mg/dl)

■末梢神経伝導速度

MCV, SCV は正常
F 波は正常

アセトアミノフェン 500mg を内服したところ、速やかに解熱した。翌日に接種部位 (左腕) の疼痛があり、数日で軽快した。その後、特に体調不良の自覚なし。

【入院時身体所見】身長 : 159.7cm, 体重 : 77.5kg, BMI : 30.4kg/m². 血圧 : 122/62mmHg, 脈拍 : 76 回/分, 体温 : 36.3 °C. 眼瞼結膜に貧血 (-), 眼球結膜に黄疸 (-). 頸部リンパ節腫脹 (-). 甲状腺腫 (-). 呼吸音 : 清, ラ音 (-). 心音 : 純, 雑音 (-). 腹部 : 平坦, 軟, 圧痛なし, 肝脾腫なし. 下腿浮腫 (-).

神経学的所見 : 意識清明, 言語正常. 左側に眼瞼下垂, 瞳孔は左散大傾向, 眼球運動は両側外転障害あり. 運動は上下肢筋トーン正常, 上下肢筋力は MMT5/5. 感覚異常なし. 協調運動では指鼻指試験は正常. 深部腱反射正常, 病的反射 : Babinski 反射陰性. 起立・歩行では Romberg 徴候は陰性. 失調性歩行あり, 継ぎ足歩行は動揺大で, 片足立ち不能. 膀胱直腸障害 (-).

【入院時検査所見】(表 1) 白血球は 11740 / μ l と増加していた。後に判明した血清の抗糖脂質抗体では抗 GQ1b 抗体は陰性だったが, 抗 GM2 抗体 IgG 糖脂質 + PA が陽性であった。髄液で細胞 : 3 / μ l, 蛋白 : 52.1mg/dl と蛋白細胞解離を認めた。神経伝導検査は正常。脳 MRI (図 1) では, T2 強調像で視神経, 外眼筋・脳幹部に異常を認めなかった。

【臨床経過】先行感染はなく, X-20 日に新型コロナウイルスワクチンを接種したところ, X-1 日に眼瞼下垂と複視を認めた。X 日に当院に入院

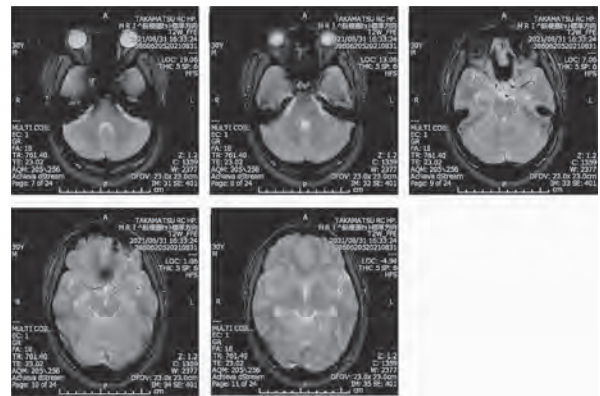


図1 頭部 MRI T2 強調画像 (入院時)

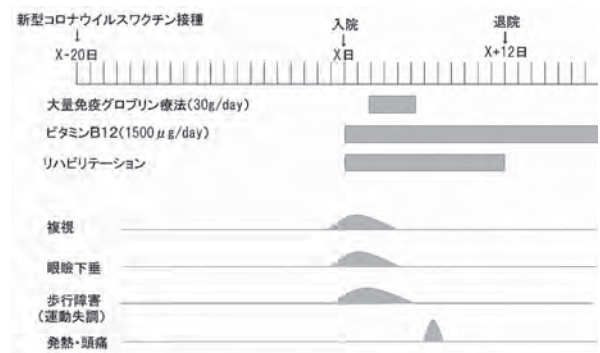


図2 臨床経過図

し, リハビリテーションを開始した。複視, 眼瞼下垂, 運動失調があり, 深部腱反射は正常であったが, 不全型の FS と診断し, IVIg を施行した。投与 4 日目に発熱と頭痛があり, IVIg による無菌性髄膜炎の懸念もあり, 投与を中止した。その後の経過から発熱は感冒であったと考えられた。複視, 眼瞼下垂, 歩行障害は速やかに改善し, X

表2 当院で経験したワクチン接種後の GBS・FS の症例 (2008 年以降)

症例	年齢(歳)	性別	発症(年)	GBS or FS	ワクチンの種類	発症までの期間(日)	先行感染	抗糖脂質抗体	症状	治療	予後
1	73	男性	2010	FS	新型インフルエンザウイルスワクチン	10	なし	なし	複視 運動失調 四肢しびれ	IVIg	治癒 自宅退院
2	64	女性	2010	GBS	新型インフルエンザウイルスワクチン	13	なし	なし	下肢脱力 歩行困難	IVIg 2クール	軽快 転院
3	70	女性	2017	GBS	インフルエンザウイルスワクチン	1	なし	GalNAc— GD1a IgM 抗体	四肢しびれ 歩行障害 嚥下障害 呼吸障害	IVIg 3クール ステロイド パルス	軽快 転院
4	30	男性	2021	FS	新型コロナウイルスワクチン	19	なし	GM2 抗体	複視 眼瞼下垂 散瞳 運動失調	IVIg	治癒 自宅退院

+ 12 日に自宅に退院した。

【当院で経験したワクチン接種後の GBS・FS の症例】2008 年以降に当院で経験したワクチン接種後 1 月以内に発症した GBS あるいは FS の症例は 4 例である。症例 2, 3 は以前に我々が報告している³⁾。2 例が FS で 2 例が GBS である。ワクチンの種類は 2 例が新型インフルエンザワクチン, 1 例がインフルエンザワクチン, 1 例が新型コロナウイルスワクチン (本例) である。ワクチン接種後発症までの期間は 1 ~ 19 日である。先行感染はいずれも認めなかった。予後は GBS の 2 例には後遺症が残存し, FS の 2 例は治癒している。

考 察

FS¹⁾ は外眼筋麻痺, 運動失調, 深部腱反射消失を三主徴とする疾患で, 約 80% は上気道炎をはじめとする先行感染後に発症し⁴⁾, 80~90% の患者に血清抗 GQ1b 抗体が検出される⁵⁾ GBS の亜型の疾患である。FS と GBS を合計したうちの FS の比率はわが国では 34% である⁴⁾。FS の約半数は三徴のみを呈するが, 瞳孔異常 (42%) や眼瞼下垂 (58%), 顔面神経麻痺 (32%) を生じることもある⁶⁾。本例でも瞳孔異常と眼瞼下垂を生じていた。一方, 三徴が揃わない不全型の存在も明らかになっている⁶⁾。予後は良好で発症から 6 カ月の時点でほとんどの症例では自然経過により症状は消失している⁴⁾。GBS や FS は, 感染などが契機になって引き起こされる免疫介在性神経疾患であるが, ワクチン接種との関連も示唆されている。

ワクチン接種と GBS 発症との関連については,

これまで統計学的に GBS 発症と有意に相関するといわれているのは狂犬病ワクチン^{7), 8)}, Swine flu H1N1 インフルエンザ A/NJ/76 ワクチン (1976 年米国 New Jersey で施行) のみである。現在用いられているインフルエンザワクチン接種による GBS の有意な増加はみられておらず⁹⁾, 新型インフルエンザワクチン接種による GBS 発症の増加も同様に認められていない⁹⁾。但し, インフルエンザワクチン接種後の GBS 発症の症例報告は散見されている^{3), 10), 11)}。先行感染がないこと, GBS 発症がインフルエンザワクチン接種後であることからインフルエンザワクチン接種が GBS 発症に関与している可能性があるとして報告されているが, 特異的な臨床経過や両者の関係を決定づける特殊検査などはなく, その因果関係を明確に証明することは困難である。

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) は発熱, 呼吸障害が前景に立つ疾患であるが, 神経障害の合併も知られている。COVID-19 入院例の後方視的研究では神経障害 (めまい, 頭痛, 味覚・嗅覚障害等) は 36.4% に認められ, 呼吸障害の重症例においては 45.5% とより高頻度に認められたことが報告されている¹²⁾。また COVID-19 は GBS や FS の発症に関連している。スペインの報告では COVID-19 患者 71,904 例中 11 例の GBS 発症の報告があり, COVID-19 と GBS 発症との関連が示唆されている¹³⁾。COVID-19 後に発症した GBS^{14), 15)} や FS^{16), 17)} の症例報告がある。

我が国においては 2020 年になり, 新型コロナウイルスは猛威を振るい, 脅威となり, ステイホーム, 密閉・密集・密接の三つの密を避けると

いう全く新しい生活様式に大きく変化した。漸く、2021年になり新型コロナウイルスワクチンが接種できるようになり、ウイズコロナの時代に少しずつ舵を切っている。しかしながら、新型コロナウイルスワクチン接種にはそれに伴う副反応がある。その一つがGBSである。新型コロナウイルスワクチン接種後の報告ではヤンセン社製のワクチンにおいてGBSとの関連が示唆されている¹⁸⁾。一方、ファイザー社製の新型コロナウイルスワクチンでは、接種後にGBSを発症した症例報告は散見される¹⁹⁾が、GBSの有意な増加は報告されていない。

本例はファイザー社製の新型コロナウイルスワクチン接種後19日目にGBSを発症した。明らかな先行感染がないこと、GBS発症が新型コロナウイルスワクチン接種後であることからワクチン接種がGBS発症に関与している可能性は否定できない。今後、このようなGBSやFSの既往のある患者に新型コロナウイルスワクチンをはじめとするワクチン接種をどうすべきかという問題がある。一般的にGBSの既往者にワクチン接種してもGBS再発のリスクが上昇する証拠はないとされている²⁰⁾。ワクチン接種による疾病予防のメリットと、ワクチン接種によるGBS再発のリスクなどの副反応によるデメリットを個々の症例で天秤にかけて考えていく必要がある。GBS発症1年以内にはワクチン接種を控えるという選択も提唱されている²¹⁾。

本例では介護施設職員で肥満(BMI30.4kg/m²)がある若年成人であることを踏まえてワクチン接種についての助言を行った。30歳と若く、インフルエンザ感染による合併症のリスクは高くはないと考えられる。また、FS発症後1年以内であることも考慮して今シーズンのインフルエンザワクチン接種は控えることを提案した。新型コロナウイルスワクチンについてはFS罹患中であつたのでワクチン2回目の中止を提案した。今後については1年以内についてはワクチン接種を避ける、他社製のワクチン接種に切り替えることなどを提案した。あくまでも助言であり、自己責任・自己判断に委ねることを説明した。

本例を含め、当院でのワクチン接種後1月以内に発症したFS・GBS症例の4例はいずれも先行感染がなく、発症までの期間が1～19日である。GBSやFS発症がワクチン接種後であることからワクチンがその発症に関与している可能性がある

ことは否定できない。しかしながら、ワクチン接種後翌日に発症した例もあり、原因として疑わしい症例もある。

日本神経学会の見解として、ワクチン接種にあたってPeripheral Nerve Societyのメンバーである専門家達のコメントを引用している。「私たちは、GBSのようなまれな病気が予防接種期間中に偶然にかつ必然的に発生することを理解し、そして数十億の人口においては予防接種とGBS発症との時間的関連性が多くの人にみられたとしても、ワクチン接種が原因とする十分な根拠にはならないことを理解する必要がある」²²⁾。今後、症例を重ねて検討していく必要がある。

おわりに

新型コロナウイルスワクチン接種後にFSを発症した1例を経験した。FSを偶発的に発症した可能性が高いと考えるが、先行感染はなく、ワクチン接種後19日目での発症であり、両者の関連は否定できない。今後、症例を重ねて検討していく必要がある。

謝辞

抗糖脂質抗体を測定いただいた近畿大学脳神経内科に深謝致します。

●文献

- 1) Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 255 : 57-65, 1956.
- 2) Guillan G, Barré JA, Strohl A.: Sur un syndrome de radiculoevrite avec hyperalbuminose du liquide céphalorachidien sans réaction cellulaire: remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux. *Bull Soc Med Hop Paris*. 40 : 1462-1470, 1916.
- 3) 山本 燎, 荒木みどり, 峯 秀樹: インフルエンザワクチン接種後にギラン・バレー症候群を発症した2例. *高松赤十字病院紀要* 6 : 47-51, 2018.
- 4) Mori M, Kuwaba S, Fukutake T, et al: Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 56 : 1104-1106, 2001.
- 5) Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, et al: Serum anti-GQ1b IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann*

- Neurol 31 : 677-679, 1992.
- 6) Mori M, Kuwaba S, Yuki N: Fisher syndrome: clinical features, immunopathogenesis and management. *Expert Rev Neurother* 12 : 39-51, 2012.
 - 7) Govoni V, Ganieri E: Epidemiology of the Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Neurol* 14 : 605-613, 2001.
 - 8) McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, et al: The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide: a systematic literature review. *Neuroepidemiology* 32 : 150-163, 2009.
 - 9) Lehmann HC, Hartung HP, Kieseier BC, et al: Guillain-Barré syndrome after exposure to influenza virus. *Lancet Infect Dis* 10 : 643-651, 2010.
 - 10) 山崎安寿弥, 川原誠, 池田真徳, 菅田真由: インフルエンザワクチン接種後に無菌性髄膜炎を発症し Elsberg 症候群, Guillain-Batte' 症候群を合併した1例. *奈良県総合医セ医誌* 19 : 69-72, 2015.
 - 11) 成川真也, 三井隆男, 王子聡, 他: 新型インフルエンザウイルス (A/H1N1/パンデミック 2009) ワクチン接種後 Guillain-Barre' 症候群を発症した妊娠中期の41歳例. *末梢神経* 22 (1) : 78-85, 2011.
 - 12) Mao L, Jin H, Wang M, et al : Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 77 : 683-690, 2020.
 - 13) Marcos F, Oscar M, Pere L, et.al: Incidence, clinical, risk factors and outcomes of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 89 : 598-603, 2021.
 - 14) Zahra S, Narges K: Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *Journal of Clinical Neuroscience* 76 : 233-235, 2020.
 - 15) Tomasz C, Michalina R, Ewa K, et ai: A 50-year-old patient with Guillain-Barré syndrome after COVID-19 : A case report. *Medicina* 57 (8) : 775, 2021.
 - 16) Consuelo G, Antonio M, Sara R, et al: Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 95 : e601-e605, 2020.
 - 17) Veena R: Miller Fisher syndrome associated with COVID-19 infection. *Pediatric Neurology* 123 : 40, 2021.
 - 18) Hanah G, Stephen C, Danielle M, et.al: Use of COVID-19 vaccines after reports of adverse events among adult recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and mRNA COVID-19 vaccines (Pfizer-BioNTch and Moderna) : update from the advisory committee on immunization practices-United States, July 2021. *MMWR* 70 (32) : 1094-1099, 2021.
 - 19) Waheed S, Bayas A, Hindi F, et al: Neurological Complications of COVID-19 : Guillain-Barré Syndrome Following Pfizer COVID-19 Vaccine. *Cureus* 13 (2) : e13426, 2021.
 - 20) Baxter R, Lewis N, Bakshi N, et al: Recurrent Guillain-Barré syndrome following vaccination. *Clin Infect Dis*.54 : 800-804, 2012.
 - 21) Hadden RDM, Hughes RAC: Management of inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 : ii9-ii14, 2003.
 - 22) Lunn MP, Cornblath DR, Jacobs BC, et al: COVID-19 vaccine and Guillain-Barré syndrome: let's not leap to associations. *Brain* 144 : 357-371, 2021.