

症例報告

血液検査値の異常のみから新型コロナワイルスワクチン 接種後心筋炎の診断に至った小児例

伊澤 美貴, 佐藤 要, 白神 一博, 山口 哲弘, 大森 紹玄, 小川 陽介,
田中 優, 益田 瞳, 神田 祥一郎, 松井 彦郎, 犬塚 亮, 加藤 元博

東京大学医学部附属病院小児科

A Pediatric Case of Myocarditis after Coronavirus Disease 2019 Vaccination Diagnosed Only from Blood Tests

Miki Izawa, Kaname Satoh, Kazuhiro Shiraga, Tetsuhiro Yamaguchi, Akiharu Omori, Yosuke Ogawa,

Yu Tanaka, Hitomi Masuda, Syoichiro Kanda, Hikoro Matsui, Ryo Inuzuka, and Motohiro Kato

Department of Pediatrics, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

Myocarditis is a known adverse reaction against messenger RNA (mRNA) coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines, but the method for the diagnosis of postvaccination myocarditis has not been established. We report a child case of postvaccination myocarditis, which was diagnosed by abnormal blood test results alone. The patient was a previously healthy 13-year-old boy who received the second dose of mRNA COVID-19 vaccine (BNT162b2). Two days after vaccination, he experienced chest pain. He was taken to the hospital on the same day, but no abnormal physical findings were noted. Electrocardiogram and echocardiogram were both normal, but cardiac enzymes were elevated. We diagnosed him with postvaccination myocarditis. The symptoms and elevation of cardiac enzymes improved with no medical treatment. Throughout the disease course, only abnormal blood test values were noted on the acute phase; therefore, the diagnosis could not be confirmed. The incidence of postvaccination myocarditis is expected to increase with the increase in the vaccinations to younger age groups and additional vaccinations. To estimate the exact frequency and long-term prognosis of postvaccination myocarditis, accumulation of cases through proactive investigation, including blood tests, are desirable.

Keywords: myocarditis, vaccine, COVID-19, coronavirus

メッセンジャー RNA (mRNA) 新型コロナワイルスワクチンの副反応の一つとして心筋炎が知られているが、その診断方法は確立していない。今回血液検査値の異常から診断に至った小児例を経験したため報告する。症例は生来健康な13歳男児で、2回目のmRNA新型コロナワイルスワクチン(BNT162b2)接種後である。接種2日後に強い胸痛を自覚し、同日近医を受診した。受診時には胸痛以外の身体所見の異常を認めなかった。心電図検査や心臓超音波検査等の他の検査では異常を認めなかつたが、血液検査において心筋逸脱酵素の上昇を認め、心筋炎と診断した。無治療で経過を観察したところ、症状・心筋逸脱酵素の上昇は改善した。経過を通して、急性期の検査所見の異常は血液検査値のみであった。3回目以降の追加接種や低年齢児へのワクチンの適応拡大により、今後ワクチン接種後心筋炎患者は増加すると推測される。ワクチン接種に伴う心筋炎の正確な頻度、長期予後を明らかにするために、血液検査まで含めた積極的な検査による診断と症例の蓄積が望まれる。

2022年2月9日受付、2022年7月10日受理

著者連絡先：〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1 東京大学医学部附属病院小児科 犬塚 亮

doi: 10.9794/jspccs.38.180

はじめに

新型コロナウイルス感染症は2019年から2022年現在まで世界的流行をもたらしている新規のウイルス感染症である。新型コロナワクチン（以下、コロナワクチン）の副反応の一つとして心筋炎が知られている。頻度は本邦で0.0002%（2021年11月14日時点で12歳以上を対象とした1億9千万回以上の接種のうち468症例の報告）の非常に稀な副反応である¹⁾。一方で、小児例（12～19歳）では一般人口の4倍の0.0008%（2021年11月14日時点で1200万回以上の接種のうち102症例の報告）とコロナワクチン後の心筋炎の発症頻度が高いことが知られている¹⁾。小児へのワクチン接種が拡大している状況でワクチン接種を適切に実施するためには、正確な診断に基づく副反応の把握が重要であるが、コロナワクチン接種後の心筋炎の診断方法は確立していない。

今回、我々はコロナワクチンの副反応による心筋炎と診断した小児例を経験した。血液検査、12誘導心電図、心臓超音波検査等が診断に有用とされているが、本症例で認められた急性期の検査の異常所見は血液検査値のみであり、今後の同様の症例では積極的な血液検査が有用と考えられたため報告する。

経過

症例：13歳、男児

主訴：胸痛

現病歴：コロナワクチン（Pfizer社製BNT162b2）の1回目を入院24日前に接種し、2回目を入院3日前

に接種した。入院2日前に38°Cの発熱を認めた。入院前日に解熱したが、同日夕方に胸部圧迫感・疼痛が出現し、夜に動悸を自覚した。入院日未明には就寝できないほどの強い胸痛があり、朝に嘔吐を伴い、近医を受診した。近医での胸部単純X線撮影、12誘導心電図検査には異常所見はなかったが、血液検査でトロポニンT 1,359 pg/mLと高値であり、ワクチン接種後心筋炎の疑いで当科に紹介され、同日当科に入院となった。

既往歴：鼠径ヘルニア、慢性鼻炎

周産期歴：在胎37週、2,566g出生、異常指摘なし

家族歴：祖父母 狹心症

内服薬：アレルギー薬（市販薬）

周囲の感染流行状況：なし

入院時現症：身長157.9cm、体重44.8kg、体温36.6°C、心拍数63回/分、血圧94/52mmHg、SpO₂100%（室内気）、意識清明、活気良好、眼球結膜充血なし、口唇発赤なし、イチゴ舌なし、頭頸部リンパ節腫脹なし、呼吸音清、心音I→II→III(-)IV(-)、整、心雜音なし、心音減弱なし、腹部平坦、軟、腸蠕動音亢進減弱なし、肝腫大なし、下腿浮腫なし、皮疹なし、BCG接種痕の発赤なし、指趾末端発赤なし、腫脹なし、末梢冷感なし

入院時検査所見：血液検査でトロポニンI 16,001.2 pg/mL、CK/CK-MB 592/72 U/Lと心筋逸脱酵素は高値であり、CRP 1.90 mg/dLと炎症反応の軽度の高値を認めた。鼻腔SARS-CoV-2 PCR検査は陰性であった（Table 1）。胸部単純X線撮影（Fig. 1a）では異常所見を認めなかった。12誘導心電図検査（Fig. 1b）ではV6誘導で基準範囲内の0.1mV未満のST上昇があった。

Table 1 Blood test and SARS-CoV-2 PCR results

Complete Blood Counts		Blood Chemistry			
WBC	4,400/µL	Alb	4.7 g/dL	T-Bil	0.5 mg/dL
Hb	15.6 g/dL	LDH	361 U/L	BUN	11.2 mg/dL
Plt	19.1×10 ⁴ /µL	AST	77 U/L	Cre	0.52 mg/dL
Blood Coagulation		ALT	20 U/L	Na	142 mmol/L
PT-INR	1.1	CK	592 U/L	K	4.2 mmol/L
APTT	28.8 sec	CK-MB	72 U/L	Cl	102 mmol/L
Fbg	460 mg/dL	TnI	16,001.2 pg/mL	CRP	1.9 mg/dL
D-dimer	0.5 mg/mL				
Endocrine		Infection			
BNP	17.1 pg/mL	SARS-CoV-2	PCR	Negative	

Alb, albumin; ALT, alanine transaminase; APTT, activated partial thromboplastin time; AST, aspartate transaminase; BNP, brain natriuretic hormone; BUN, blood urea nitrogen; CK, creatinine kinase; CK-MB, creatinine kinase MB; Cl, chloride; Cre, creatinine; CRP, C-reactive protein; Fbg, fibrinogen; Hb, hemoglobin; K, potassium; LDH, lactate dehydrogenase; Na, sodium; Plt, platelet; PT-INR, prothrombin time-international normalized ratio; SARS-CoV-2 PCR, polymerase chain reaction test for COVID-19 (nasopharyngeal swab); TnI, troponin I; T-Bil, total bilirubin; WBC, white blood cells

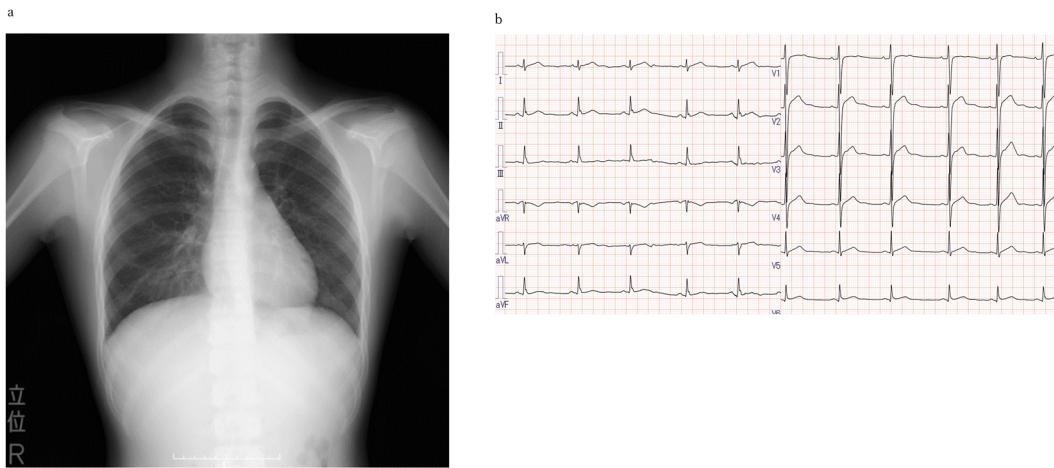


Fig. 1 Examinations on admission

- a: Chest X-ray shows no abnormal findings such as no cardiomegaly, pulmonary congestion, or pleural effusion.
 b: 12-lead ECG shows no abnormal findings such as ST-T change or abnormal Q.

心臓超音波検査では心収縮は良好で ejection fraction 62%, global longitudinal strain (四腔像-20.5%, 二腔像-16.2%, 三腔像-17.9%) も低下を認めなかった。有意な弁逆流や心嚢水の貯留は認めなかった。

入院後経過：ワクチン接種から 3 日後の胸痛であり、心筋逸脱酵素の上昇を伴っていたことから、コロナワクチン接種後の心筋炎と診断した。入院時、バイタルサインの異常はなく、全身状態は保たれていたが、胸痛は持続していた。痛みは自制範囲内であったため鎮痛薬は使用せず、室内での安静を指示し、心電図・SpO₂ モニター管理で経過を観察した。胸痛は入院後数時間で消失し、以降再燃することはなかった。入院翌日の血液検査では、トロポニン I 6,465.4 pg/mL, CK/CK-MB 166/24 U/L, CRP 1.04 mg/dL と心筋逸脱酵素、炎症反応はともに低下した (Fig. 2)。入院 2 日目的心臓超音波検査では、心収縮は良好であり、有意な弁逆流や心嚢液の貯留はなかった。その後も全身状態は良好であり、入院 5 日目の血液検査では、トロポニン I 44.6 pg/mL, CK/CK-MB 50/12 U/L, CRP 0.10 mg/dL と心筋逸脱酵素、炎症反応は正常化した。同日、階段昇降等の労作時にも症状の出現がないことを確認し、室内安静は解除した。12 誘導心電図検査を入院中繰り返し行ったが、異常所見を認めなかった。外来で段階的に運動制限を緩和する方針の下、入院 6 日目に退院した。退院後も胸痛を含めた症状の出現はなく、退院後 1 か月の血液検査、心臓超音波検査では異常を認めなかった。12 誘導心電図検査は入院時と変化なかった。また、発症後 6 か月の cardiovascular magnetic resonance imaging (以下 CMR) では心基部下側壁に斑状の late gadolinium enhancement

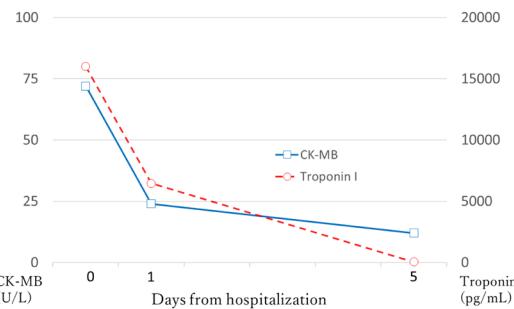


Fig. 2 Cardiac enzymes' levels during hospitalization

Solid line shows the creatine kinase-MB (CK-MB) isoenzyme levels (U/L). Broken line shows the Troponin I levels (pg/mL). Cardiac enzymes levels decreased spontaneously and normalized.

(以下 LGE) 陽性所見を認めた。心筋浮腫は認めなかった (Fig. 3)。

考 察

今回、我々はコロナワクチン接種後心筋炎（以下、コロナワクチン後心筋炎）の日本人年少例を経験した。急性期の特異的な他覚所見は血液検査における心筋逸脱酵素の上昇のみであり、血液検査が診断に有用であった。

本症例では嘔吐を伴う強い胸痛と血清トロポニン上昇を認めたことから、日本小児循環器学会の小児期急性・劇症心筋炎の診断と治療の指針²⁾に則り、Acute mild の心筋炎に該当すると診断した。さらに CDC が提示しているコロナワクチン後心筋炎の基準³⁾に

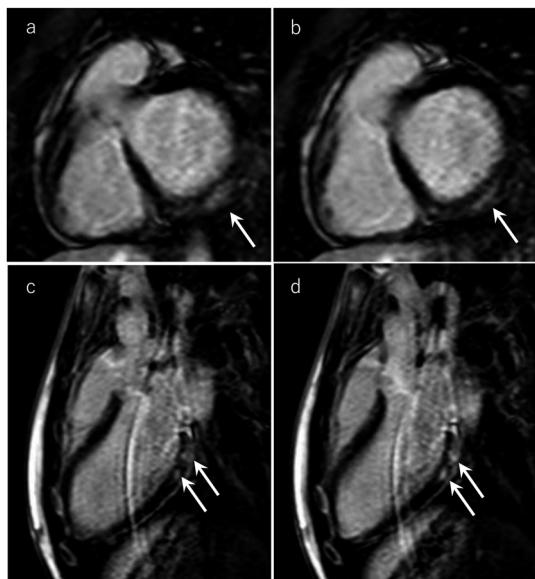


Fig. 3 CMR (Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging) 6 months after onset (a, b: short axis view, c, d: three chambers view)
CMR shows late gadolinium enhancement on basal inferior lateral wall indicated by the arrows.

則り、血清トロポニン上昇と胸痛よりコロナワクチン後心筋炎と診断した。発症6か月後のCMRではLGE陽性所見を認め、診断を支持する所見と考えた。なお、ウイルス感染に伴う心筋炎の原因となるウイルスの分離検査やペア血清検査は先行感染を疑う呼吸器症状を認めなかつたため施行しなかった。

本邦のコロナワクチン後心筋炎については、疑似症例も含めた発生例が厚生労働省から発表されているのみで、検査所見まで言及した報告はまだないが、米国では10代のコロナワクチン後心筋炎診断例の経過・検査所見・治療を記述したcase seriesが複数報告されており（計22症例）^{4,5)}、血液検査で重要なのはトロポニンの上昇とされている。成人例も含めた76例のcase seriesでは全例でトロポニンの上昇が認められた^{4,6)}。一方でウイルス感染や自己免疫性疾患による心筋炎で上昇することの多いBNPやCRPについては上昇が目立たないこともあった（Table 2）。そのほかの12誘導心電図検査・心臓超音波検査・CMRに異常所見が出ることも知られており、特に12誘導心電図検査の異常の頻度が多い（Table 2）^{4,5)}。従来、小児で心筋炎を疑った際の急性期検査として推奨されている12誘導心電図検査・心臓超音波検査・血液検査・胸部単純X線撮影が^{7,8)}コロナワクチン後心筋炎でも有用と考えられるが、本症例において異常を認めた検査はそのうちの血液検査のみであった点が大き

な特徴といえる。

コロナワクチン後心筋炎の詳細なメカニズムは未だ明らかになっていないが、発症には本症例に投与したのと同じmRNAワクチンが関与している可能性が指摘されている。アデノウイルスのベクターワクチンであるJohnson & Johnson社製のワクチンではコロナワクチン後心筋炎の症例報告がない一方で、mRNAワクチンであるBNT162b2（Pfizer社製）とmRNA-1273（Moderna社製）では報告が集まっているためである⁹⁾。免疫機構がワクチン中のmRNAを抗原として認識し、炎症カスケードが活性化して全身反応の一環として心筋炎を発症する可能性や、コロナウイルスのスパイク蛋白と自己抗原の分子相同性によって交差反応が生じ自己免疫反応が生じることで発症する可能性などが唱えられている⁶⁾。本邦では2022年1月1日現在、本症例に投与されたBNT162b2を含め、mRNAワクチンのみが認可されており、コロナワクチン接種後には接種したワクチンの種類を問わず心筋炎を発症する可能性を考慮する必要がある。

本症例でのワクチン接種から心筋炎発症までの期間は3日間であった。先述の海外の10代22例の報告でも全例で接種から1週間以内であり、接種3日後が多かった^{4,5)}。また成人例におけるcase seriesでも、54例中53例が1週間以内の発症であった⁶⁾。よって、接種後1週間は心筋炎に注意すべきと考えられ、American Heart Associationも特に接種後1週間は心筋炎の可能性に注意する必要があると勧告している¹⁰⁾。

コロナワクチン後心筋炎は、ICU管理や循環作動薬を要さない軽症例が発症年齢にかかわらず多く、死亡率は1%未満である。入院期間も短く、大部分の症例が1週間以内の退院であった^{4,5)}。本症例も同様に治療を要さず軽症であり、1週間以内の退院であった。その他の心筋炎の予後と比較しても、コロナワクチン後心筋炎の予後は良いことが報告されている¹¹⁾。従来のウイルス感染に伴う心筋炎では発症から1年以内に4~5%の割合で死亡や心移植に至り、心筋炎を含むコロナウイルス感染症における心血管系合併症では20%以上の割合で死亡や心移植に至ることと比して、コロナワクチン後心筋炎は心筋炎としては軽症と考えられる。

しかしコロナワクチン後心筋炎が原因として疑われる死亡例も稀ながら報告されている^{12,13)}。2021年12月3日の厚生労働省の報告によれば、本邦では1億9千万回以上の全接種中20例の心筋炎関連事象による死亡例が報告されている。また、長期予後についても楽観視できない。コロナワクチン後心筋炎を発症した

Table 2 Characteristics of pediatric myocarditis after m-RNA COVID-19 vaccination (22cases)^{4,5)}

Laboratory findings	Range	Number of patients
Troponin I	2,590–22,100 pg/mL	3/3
Troponin T	80–3,200 pg/mL	18/18
High-sensitivity troponin T	232,000 pg/mL	1/1
BNP	10–184 pg/mL	16/16
CRP	0.69–18.1 mg/dL	22/22
Electrocardiogram	Number of patients (Total 22cases)	
ST elevation	20	
Nonspecific ST segment changes	4	
T-wave abnormality	2	
NSVT	1	
Echocardiogram		
LV systolic ventricular dysfunction	4	
Abnormal global longitudinal or global circumferential strain	6	
CMR		
LGE	18	
T2 high	2	
Global native T1 high	2	
Extracellular volume fraction elevation	7	
Therapeutics		
IVIG+mPSL+PSL po	10	
IVIG+PSL po	1	
NSAIDs	6	
Aspirin	2	
Colchicine	1	
furosemide	1	
β-blocker	1	

CMR, cardiovascular magnetic resonance; IVIg, intravenous immunoglobulin; iv, intravenous; LGE, late gadolinium enhancement; mPSL, methylprednisolone; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSVT, non-sustained ventricular tachycardia; po, per os; PSL, prednisolone

症例において、CMR の LGE を認める症例が報告されているからである⁴⁻⁶⁾。LGE は一般的に心筋壊死や浮腫を意味し、ウイルス感染による急性心筋炎においては遠隔期心筋イベント発生のリスクとされているためである⁴⁾。本症例においても長期的なフォローが必要と考えている。重症例が稀ながら存在すること、長期予後が明らかでないことから、コロナワクチン後心筋炎を積極的に診断することの意義は大きいと考えられる。

また、本症例におけるワクチンの追加接種について見送っている。従来の各種ウイルス感染に伴う心筋炎既往の患者ではコロナワクチン接種を控えるべきという推奨はない。しかし、コロナワクチン後心筋炎の既往がある患者では、ワクチンの追加接種による影響は明らかでなく、コロナワクチン後心筋炎を再度発症する懸念もある。追加接種により症状の悪化を認めなかつた2症例の報告や¹⁴⁾、追加接種の必要性の判断

のために抗体価を測定する提案¹⁵⁾などがあるが、追加接種の是非について一定の見解はなく、本症例においては情報の集積を待ちながら追加接種の判断は保留している。追加接種のリスクが高くなりうる症例を抽出する意味でも、実際に心筋炎の既往により追加接種時のリスクが高くなるのかを評価する意味でも、コロナワクチン後心筋炎を正確に診断して症例を蓄積する必要がある。

結語

新型コロナウイルスワクチン接種後心筋炎の頻度や長期予後を明らかにするために、正確な診断を行い、症例を蓄積していく必要がある。新型コロナウイルスワクチン接種後、1週間以内に胸痛を認めた場合は、心筋炎を鑑別にあげることが肝要であり、血液検査まで含めた精査を積極的に検討すべきである。

謝 辞

心臓 MRI 画像撮影にあたっていただいた手塚大介先生をはじめとした AIC 八重洲クリニックの皆様方に深謝いたします。

利益相反

本論文について、開示すべき利益相反 (COI) はない。

著者の役割

伊澤美貴：論文の構想、データ収集、分析に関与し、論文を執筆

佐藤要、白神一博、犬塚亮：論文の構想、データ収集、分析に関与し、論文執筆を直接指導

山口哲弘、大森紹玄、小川陽介、田中優、益田瞳、松井彦郎、神田祥一郎：診療に関連したデータ収集、分析、批判的推敲に関与

加藤元博：批判的推敲に関与

引用文献

- 1) 第 73 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会：“副反応疑い報告の状況について” 厚生労働省. 2021-12-04. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisaku-0000862253.pdf> (2021 年 12 月 27 日閲覧)
- 2) 佐地 勉：小児期急性・劇症心筋炎の診断と治療の指針. 日小児循環器会誌 2006; **22**: 514-524
- 3) Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines. (Update on COVID-19 vaccine safety, including myocarditis after mRNA vaccines.) <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-06.html> (2022 年 4 月 19 日閲覧)
- 4) Dionne A, Sperotto F, Chamberlain S, et al: Association of Myocarditis With BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine in a Case Series of Children. JAMA Cardiol 2021; **6**: 1446-1450
- 5) Marshall M, Ferguson ID, Lewis P, et al: Symptomatic acute myocarditis in 7 adolescents after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. Pediatrics 2021; **148**: e2021052478
- 6) Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ: Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines. Circulation 2021; **144**: 471-484
- 7) 和泉 徹：循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008 年度合同研究班報告）急性および慢性心筋炎の診断治療に関するガイドライン（2009 年改訂版）. 2009
- 8) 廣野恵一：心筋炎が疑われるとき. 小児科診療 2020; **83**(suppl): 282-286
- 9) Centers for Disease Control and Prevention: Clinical Considerations for Myocarditis and Pericarditis after receipt of mRNA COVID-19 Vaccines among adolescents and young adults. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/myocarditis.html> (2021 年 12 月 27 日閲覧)
- 10) American Heart Association: Post-vaccine myocarditis in young people is rare and usually mild, study confirms. 2021-12-06. <https://www.heart.org/en/news/2021/12/06/post-vaccine-myocarditis-in-young-people-is-rare-and-usually-mild-study-confirms> (2021 年 12 月 27 日閲覧)
- 11) Heymans S, Cooper LT: Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination: Clinical observations and potential mechanisms. Nat Rev Cardiol 2022; **19**: 75-77
- 12) Choi S, Lee S, Seo JW, et al: Myocarditis-induced sudden death after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in Korea: Case report focusing on histopathological findings. J Korean Med Sci 2021; **36**: e286
- 13) Verma AK, Lavine KJ, Lin CY: Myocarditis after Covid-19 mRNA vaccination. N Engl J Med 2021; **385**: 1332-1334
- 14) Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, et al: Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. JAMA 2021; **326**: 1210-1212
- 15) British Heart Foundation: COVID-19 vaccines and myocarditis: should you be worried? 2021-12-15. <https://www.bhf.org.uk/informationsupport/heart-matters-magazine/news/coronavirus-and-your-health/coronavirus-vaccine-your-questions-answered/covid-19-vaccines-and-myocarditis-should-you-be-worried#Heading9> (2021 年 12 月 27 日閲覧)