

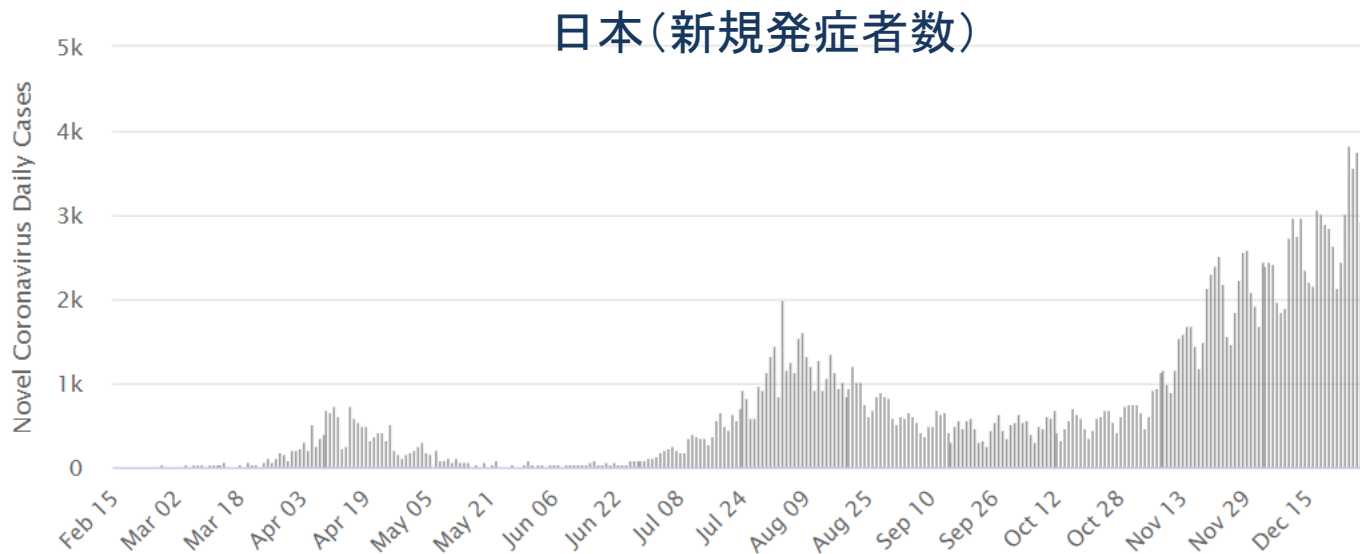
COVID-19 の 神経筋症状/合併症について

下畑 享良

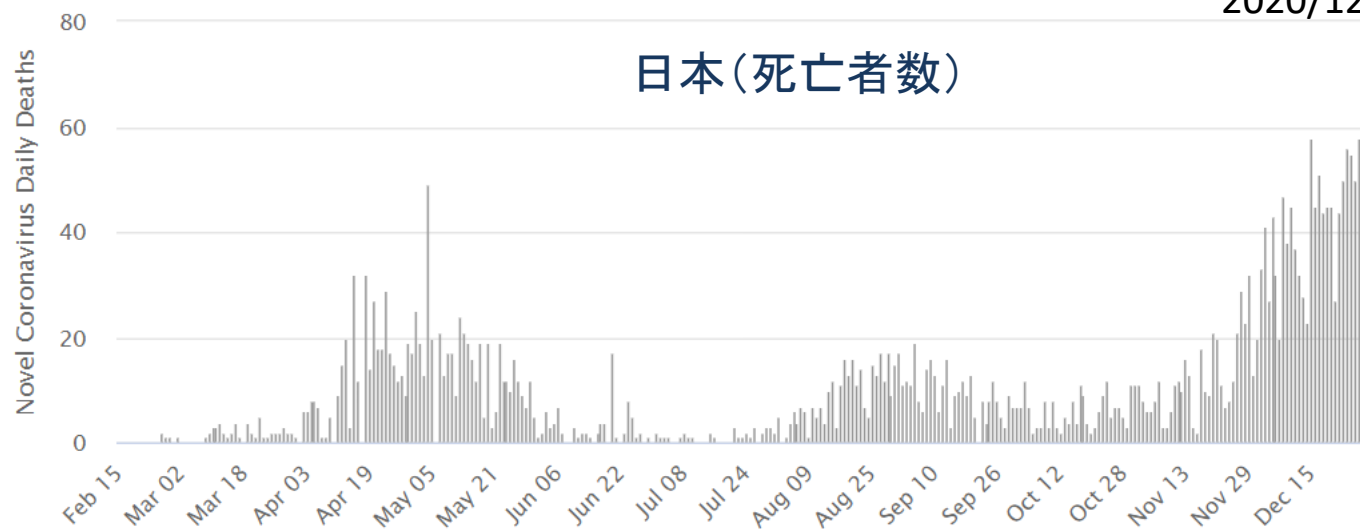
岐阜大学大学院医学系研究科
脳神経内科学分野

はじめに

- 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、2019年12月に中国・武漢で報告されて以来、パンデミックとなった。
- COVID-19は呼吸器症状を主徴とするが、神経筋症状を高頻度に合併することが明らかになってきた。
- 日本では第3波を迎え、有効な対策を講じることができない状態にある。



worldmeter
2020/12/30 アクセス



神経筋症状を主訴とする症例に遭遇する可能性は高い！

本スライドの目的

1. COVID-19に伴う神経筋症状/合併症に伴う感染拡大，院内感染を防止するための知識を学ぶ.
2. そのためにCOVID-19に伴う神経筋症状/合併症の症候，および病態を正しく認識する.

**神経筋症状
総論**

**多彩な神経
筋合併症**

神経筋症状の頻度と種類

- 神経筋症状の頻度に関しては、中国、スペイン、欧州神経学会から報告がなされているが、36.4%～57.4%と幅がある（検討した対象の基準や重症度が異なるためと考えられる）。
- 頻度の高い症状としては、めまい、頭痛、筋障害、嗅覚障害、味覚障害がある（神経筋症状と呼ぶ）。
- 重症な患者では意識障害を合併しやすい。

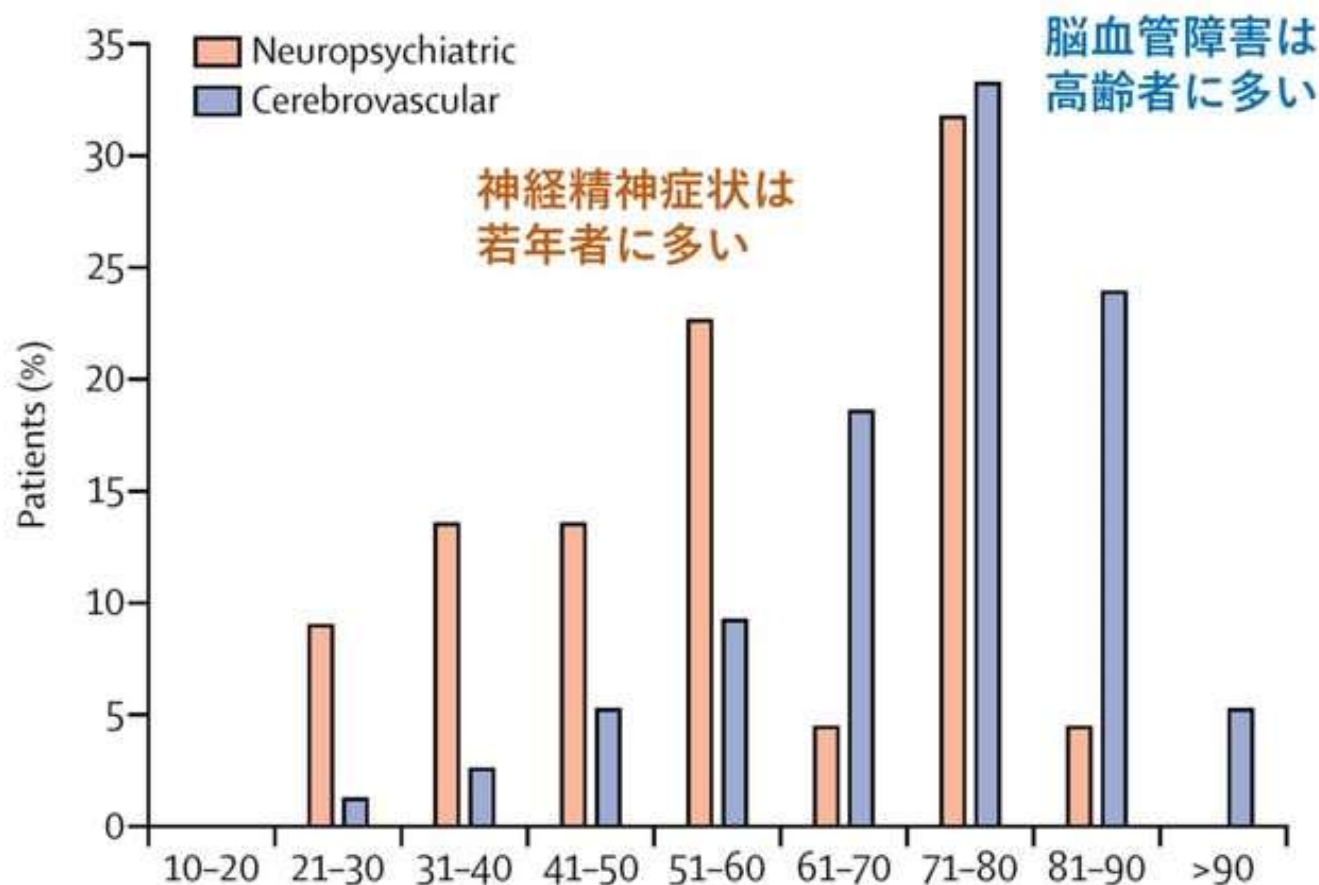
	中国 (Mao et al. JAMA Neurol 2020)	スペイン (Romero-Sánchez et al. Neurology 2020)	欧州 (Moro et al. Eur J Neurol 2020)
患者数	214 名	841 名	不明 (神経症状を呈した患者のみ検討)
神経筋症状の頻度 (%)	78 名 (36.4%)	483 名 (57.4%)	不明
神経筋症状の種類	1. めまい (16.8%) 2. 頭痛 (13.1%) 3. 筋障害 (10.7%) 4. 意識障害 (7.5%) 5. 味覚障害 (5.6%) 6. 嗅覚障害 (5.1%)	1. 筋障害 (20.3%) 2. 意識障害 (19.6%) 3. 頭痛 (14.1%) 4. 味覚障害 (6.2%) 5. めまい (6.1%) 6. 嗅覚障害 (4.9%) 7. 自律神経障害 (2.5%) 8. 脳血管障害 (1.7%) 9. けいれん (0.7%) 10. 運動異常 (0.7%)	1. 頭痛 (61.9%) 2. 筋痛 (50.4%) 3. 嗅覚障害 (49.2%) 4. 味覚障害 (39.8%) 5. 意識障害 (29.3%) 6. 精神運動性動揺 (26.7%) 7. 脳症 (21.0%) 8. 脳血管障害 (21.0%)

	中国 (Mao et al. JAMA Neurol 2020)	スペイン (Romero-Sánchez et al. Neurology 2020)	欧州 (Moro et al. Eur J Neurol 2020)
患者数	214 名	841 名	不明 (神経症状を呈した患者のみ検討)
神経筋症状の頻度	78 名 (36.4%)	483 名 (57.4%)	不明
神経筋症状の種類	1. めまい (16.8%) 2. 頭痛 (13.1%) 3. 筋障害 (10.7%) 4. 意識障害 (7.5%) 5. 味覚障害 (5.6%) 6. 嗅覚障害 (5.1%)	1. 筋障害 (20.3%) 2. 意識障害 (19.6%) 3. 頭痛 (14.1%) 4. 味覚障害 (6.2%) 5. めまい (6.1%) 6. 嗅覚障害 (4.9%) 7. 自律神経障害 (2.5%) 8. 脳卒中 (1.7%) 9. けいれん (0.7%) 10. 運動異常 (0.7%)	1. 頭痛 (61.9%) 2. 筋痛 (50.4%) 3. 嗅覚障害 (49.2%) 4. 味覚障害 (39.8%) 5. 意識障害 (29.3%) 6. 精神運動性動揺 (26.7%) 7. 脳症 (21.0%) 8. 脳卒中 (21.0%)

	ニューヨーク (Frontera JA et al. Neurology 2020)	シカゴ (Liotta EM, et al. Ann Clin Transl Neurol. 2020)
患者数	4491 名	509 名
神経筋症状の頻度	606名 (13.5%) * めまい, 頭痛, 筋障害, 嗅覚・ 味覚障害 (神経筋症状) を含まず.	発症時 215名 (42.2%) 入院時 319名 (62.7%) 任意の時点 419名 (82.3%)
神経筋症状の種類	1. 中毒性・代謝性脳症 (6.8%) 2. けいれん発作 (1.6%) 3. 脳卒中 (1.9%) 4. 低酸素／虚血性障害 (1.4%) 髄膜炎・脳炎, 脊髄症・脊髄炎は 見られず.	1. 筋痛 (44.8%) 2. 頭痛 (37.7%) 3. 脳症 (31.8%) 4. めまい (29.7%) 5. 味覚障害 (15.9%) 6. 無嗅症 (11.4%) 脳卒中, 運動異常症, 運動失調, けいれん発作はまれ (各0.2-1.4%)
危険因子	高齢, 男性, 白人, 高血圧, 糖尿病, 挿管患者	若年, COVID-19重症

症候によって年齢分布に違いがある

英国125名（脳血管障害77名，神経精神症状39名）の年齢分布.

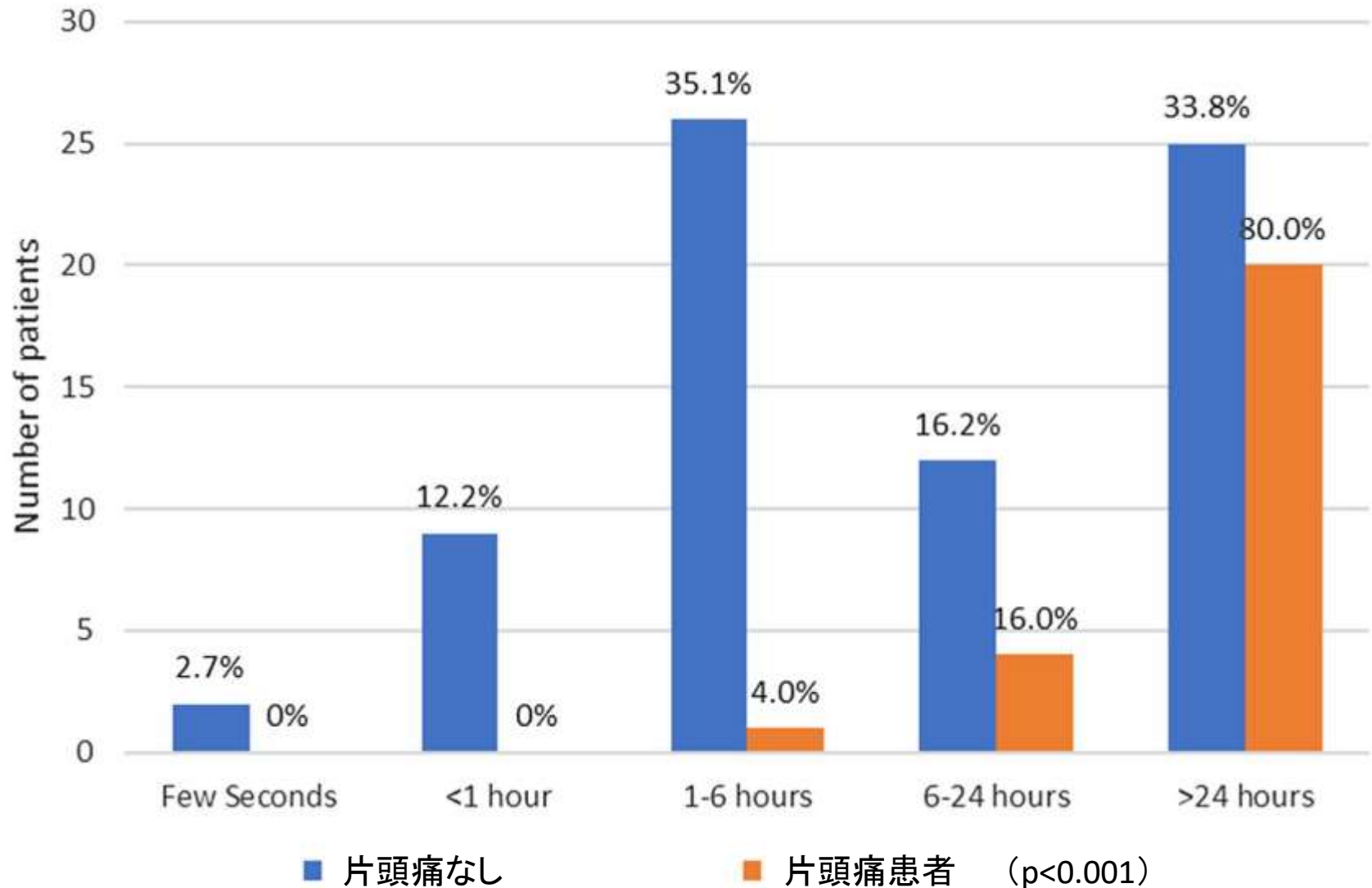


COVID-19に伴う頭痛

- 頭痛が原因で外来を受診し、COVID-19と診断された13 名（女性 9 名）に対するトルコからの観察研究.
- 片頭痛に似た急激な発症，重度の弱まることのない頭痛に加え（70%の患者で3日間持続），嗅覚・味覚障害や消化器症状を合併した.
- 3名は頭痛のみを呈した → 診断は困難.
- 全例で2週間以内に消失した.

片頭痛患者が感染すると 持続時間の長い頭痛を呈する

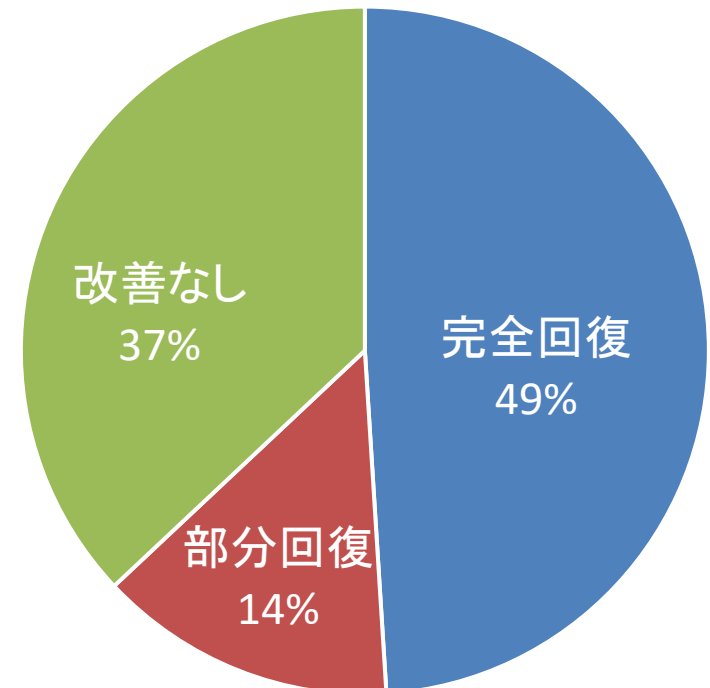
Headache. Sep 28, 2020
(doi.org/10.1111/head.13967)



COVID-19に伴う嗅覚障害

Eur J Neurol. July 16, 2020
(doi.org/10.1111/ene.14440)

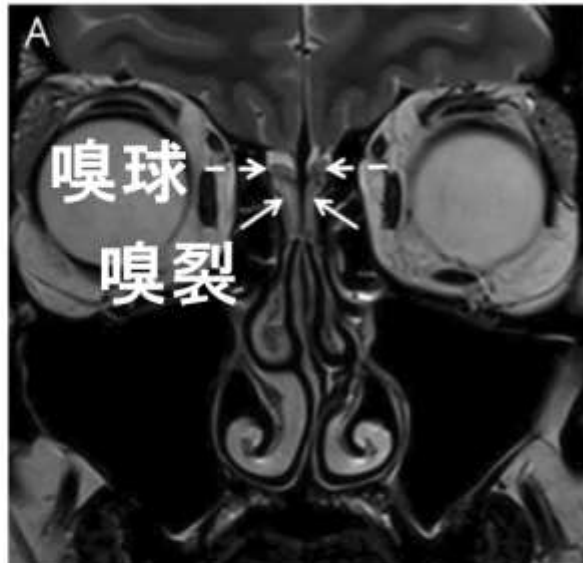
- ヨーロッパ4カ国の前方視的調査研究.
- 対象はPCRないし抗体検査で診断された751名.
- 全嗅覚消失 621名 (83%)
 部分的嗅覚喪失 130名 (17%)
- 予後：初診から47±7日後の評価.



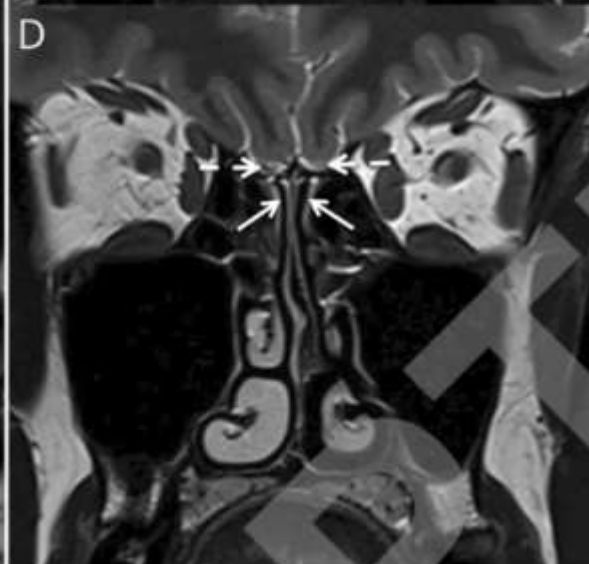
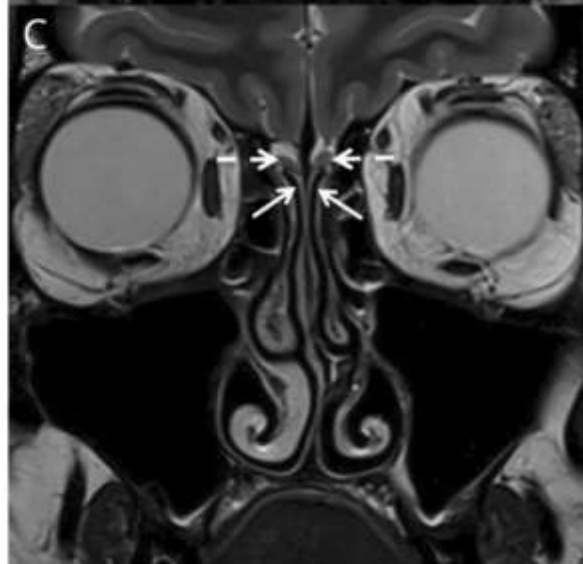
高頻度に認める嗅裂閉塞

Neurology. September 11, 2020
(doi.org/10.1212/WNL.00000000000010806)

病初期



1ヶ月後

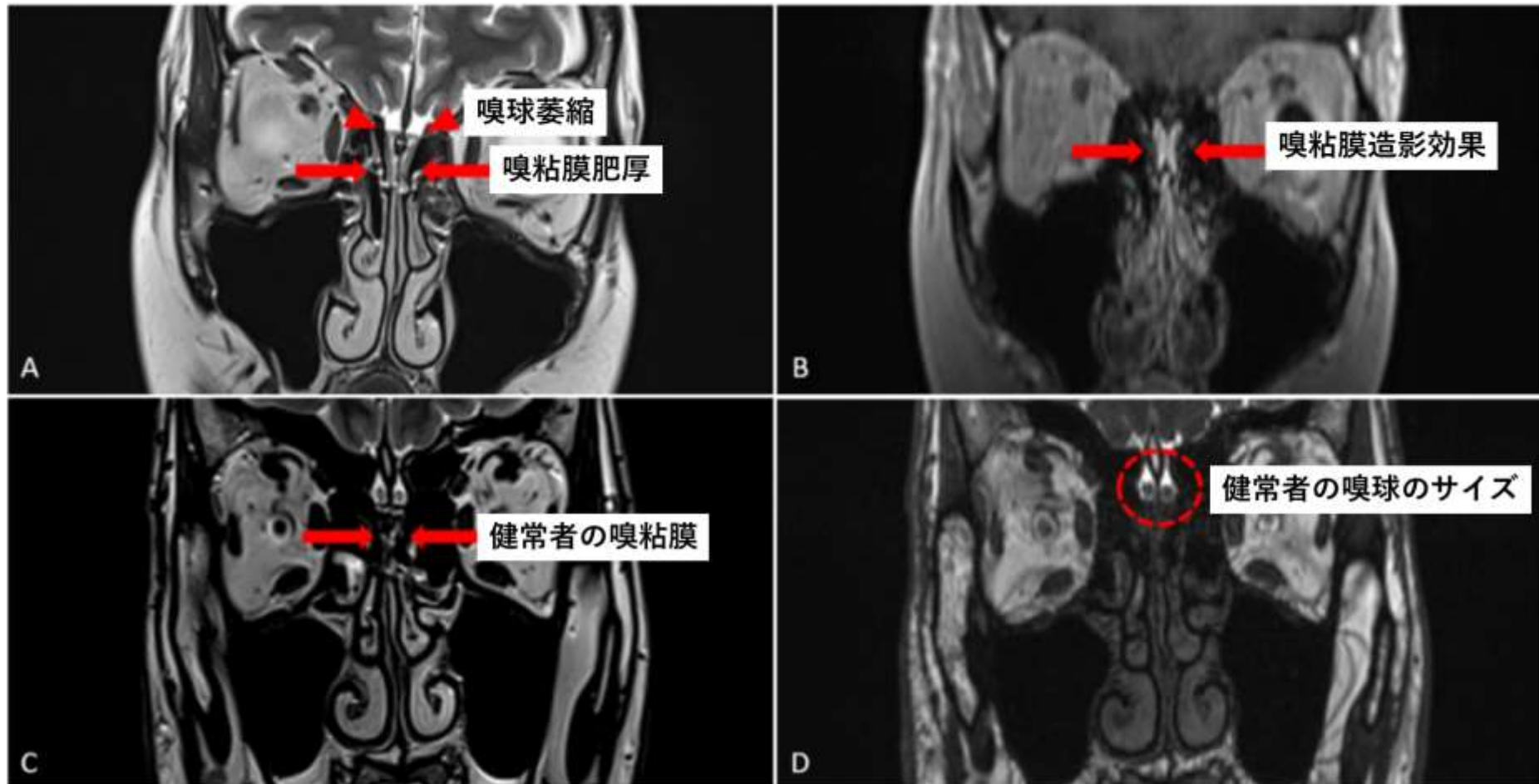


嗅覚障害を認めた
20名中19名に
嗅裂の完全閉塞。
対照群ではなし。

1ヵ月後、嗅裂閉
塞は7名に減少。

長期嗅覚障害 → 嗅球萎縮

Eur J Neurol. Sep 16, 2020
(doi.org/10.1111/ene.14537)



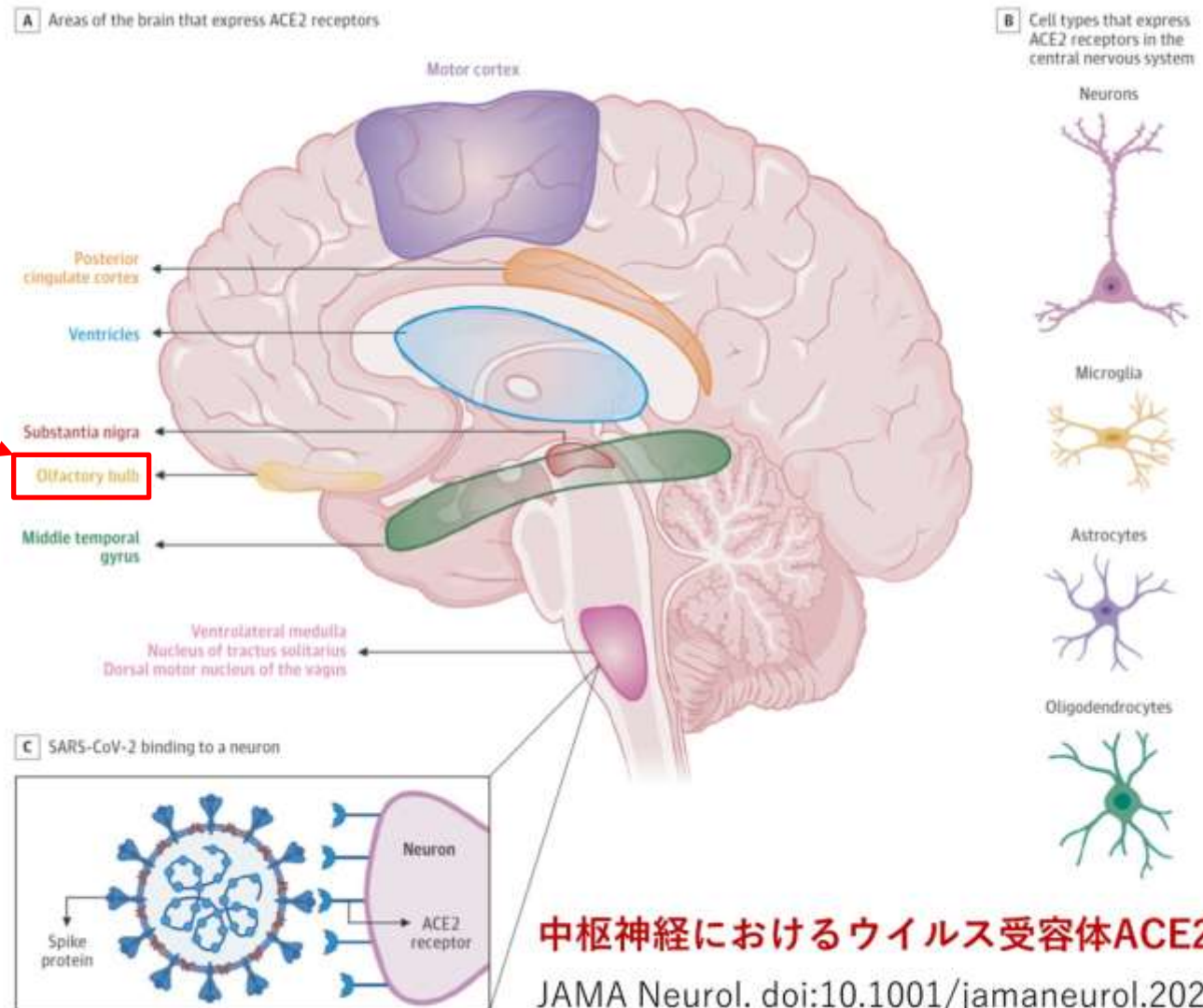
長期間 = 70日 (中央値) の嗅覚障害を認めた8名で**嗅球萎縮**を呈した。永続的な損傷を反映している可能性。

神経合併症の病態機序

- ① ウイルスの中樞神経への直接感染 (ACE2受容体, NRP-1)
- ② 血管内皮への感染と障害
- ③ 血液脳関門の破綻
- ④ 血栓形成
- ⑤ 間接的な神経障害

①ウイルスによる脳神経実質への直接侵入

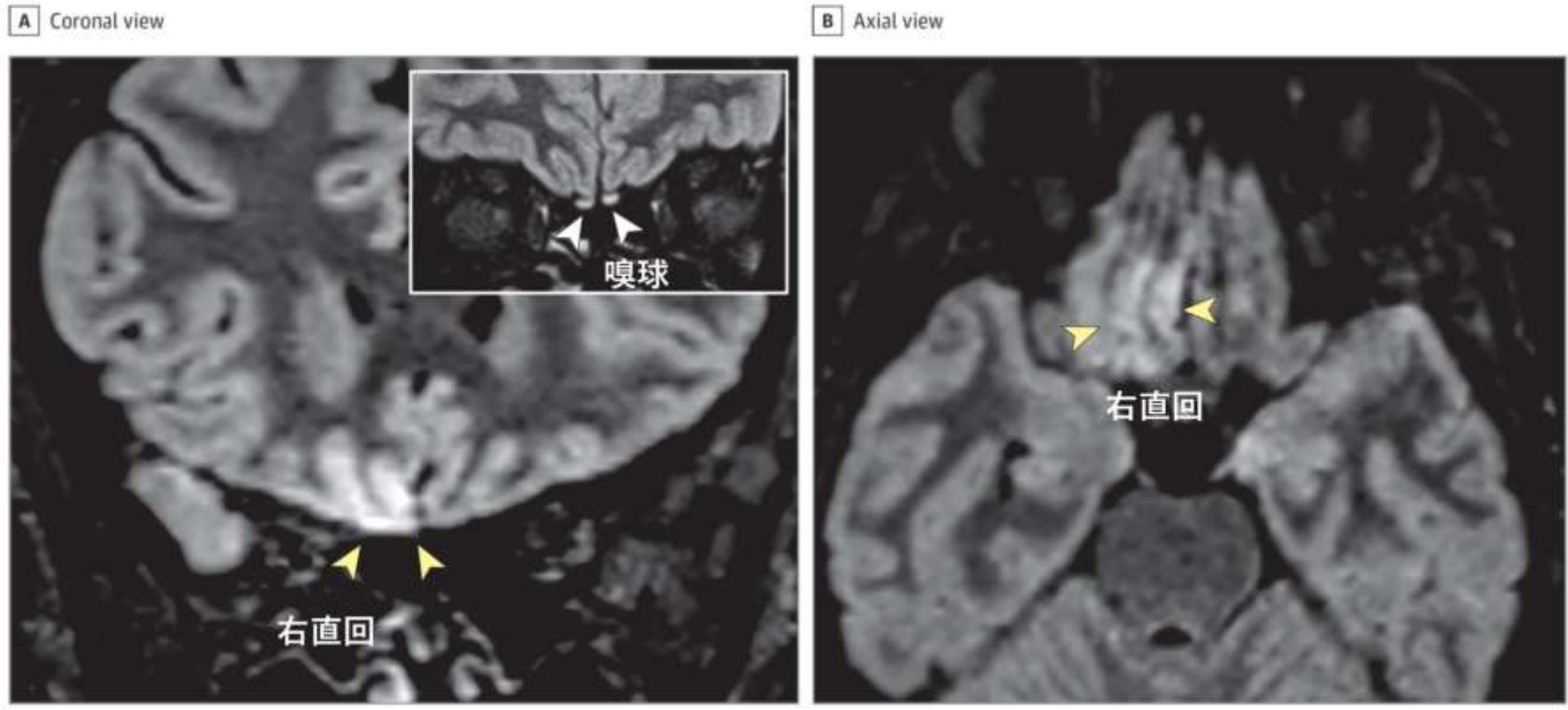
運動皮質
後帯状皮質
脳室
黒質
嗅球
中側頭回
延髄腹外側野
孤束核
迷走神経背側
運動核



中枢神経におけるウイルス受容体ACE2発現

JAMA Neurol. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2065

嗅覚伝導路の異常信号①

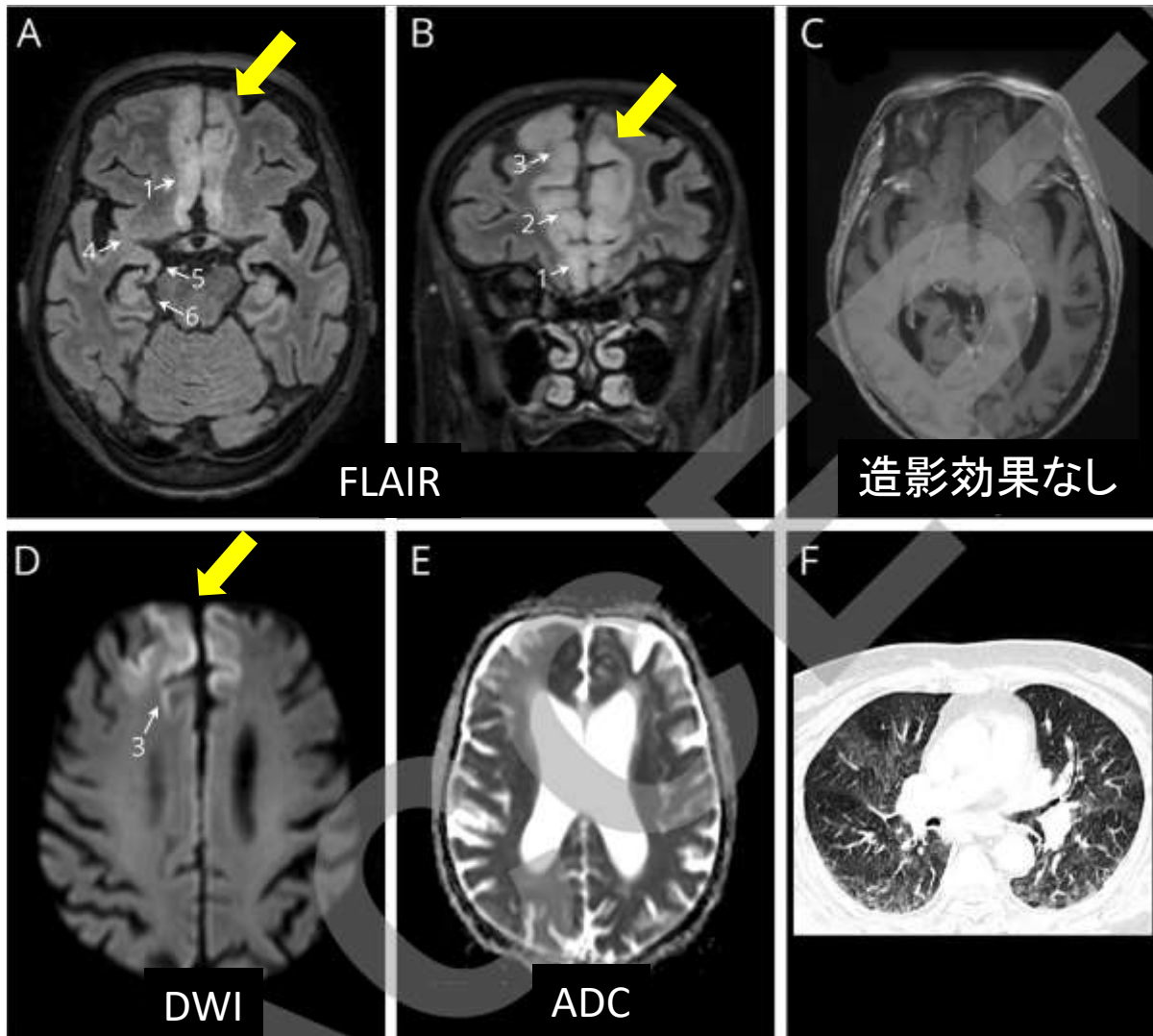


25歳放射線技師，無嗅症発症1日後のMRI所見
ウイルスの嗅球と直回への侵入

JAMA Neurol. May 29, 2020
(doi:10.1001/jamaneurol.2020.2125)

嗅覚伝導路の異常信号②

Neurology. Nov 5, 2020.
(doi.org/10.1212/
WNL.00000000000011150)



96歳女性
発熱と全身けいれんにて入院。
入院2日前から、嗅覚消失、
意識障害、行動異常。

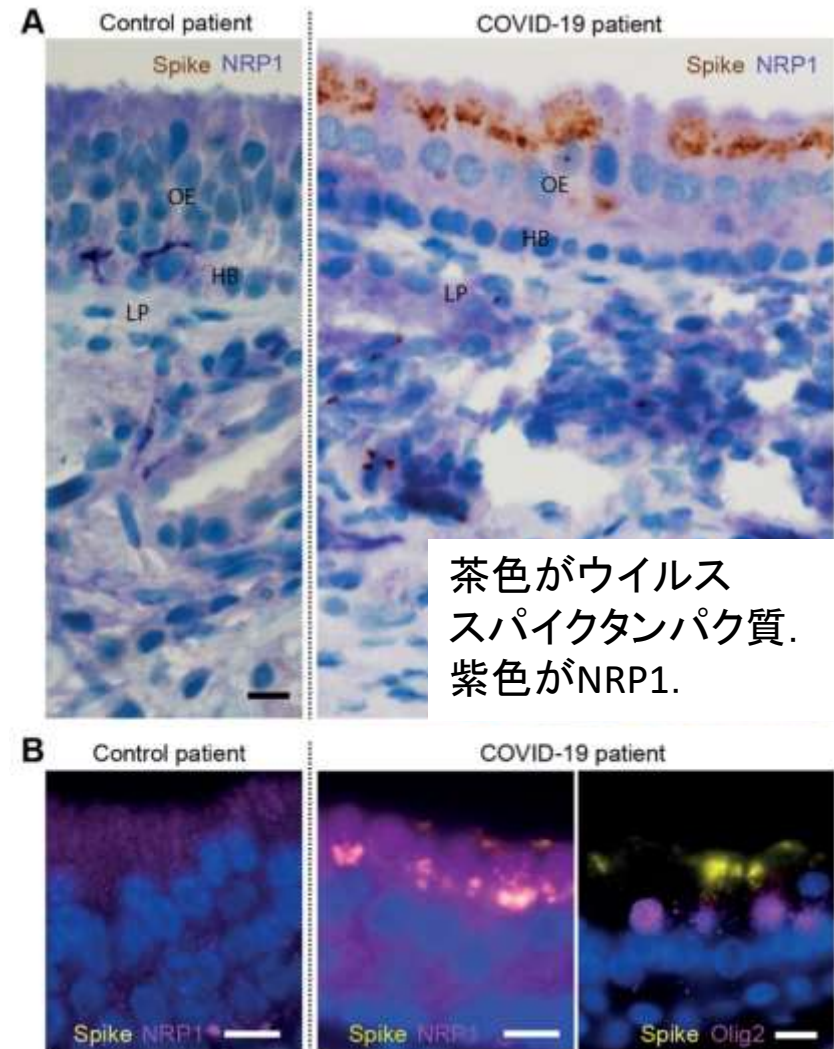
1. 直回
2. 前帯状回
3. 第一前頭回極部
4. 梨状皮質
5. 扁桃体
6. 前部海馬

前頭回の拡散抑制

ニューロピリン1も嗅神経細胞からの侵入に関わる

- 宿主のタンパク分解酵素furinによって切断されたSタンパク質の切断部位に、膜タンパクニューロピリン-1（NRP1）が結合し、ウイルス感染性を増強する.
- ヒト剖検脳の検討でも確認がなされた.

Science. Oct 20, 2020 (doi.org/10.1126/science.abd2985)
Science. Oct 20, 2020 (doi.org/10.1126/science.abd3072)



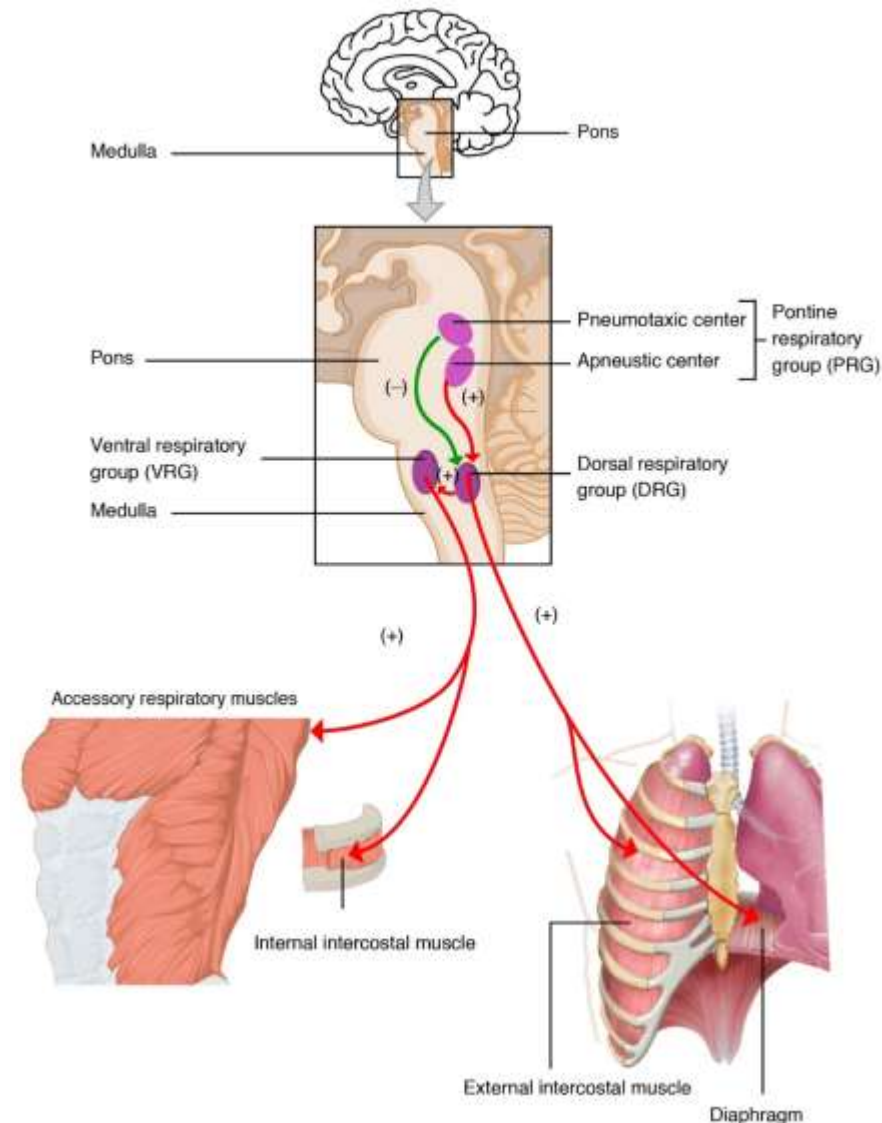
両者の共局在.

ヒトSARSで確認された感染経路

J Med Virol. 2020;92(6):552-555.
doi.org/10.1002/jmv.25728.

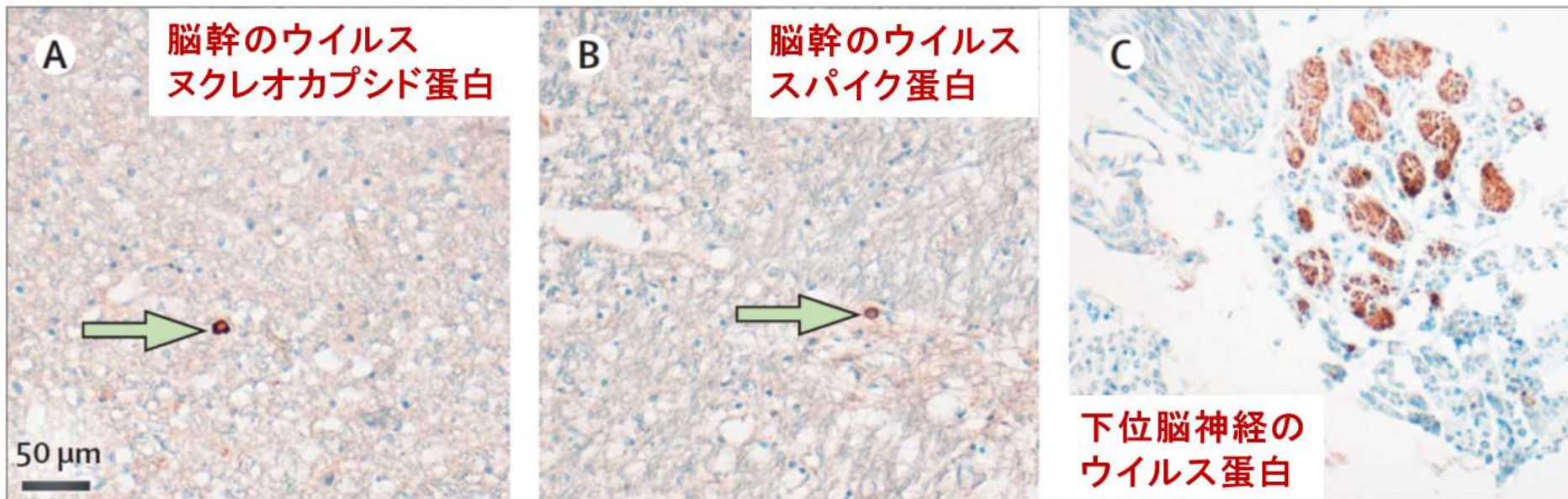
1. 経鼻的に感染する可能性.
2. 肺・下気道から機械・化学受容器を介して, 経シナプス的に延髄へ求心性に伝播する可能性.

呼吸不全・死亡の原因として,
ウィルスによる脳幹障害もありうる



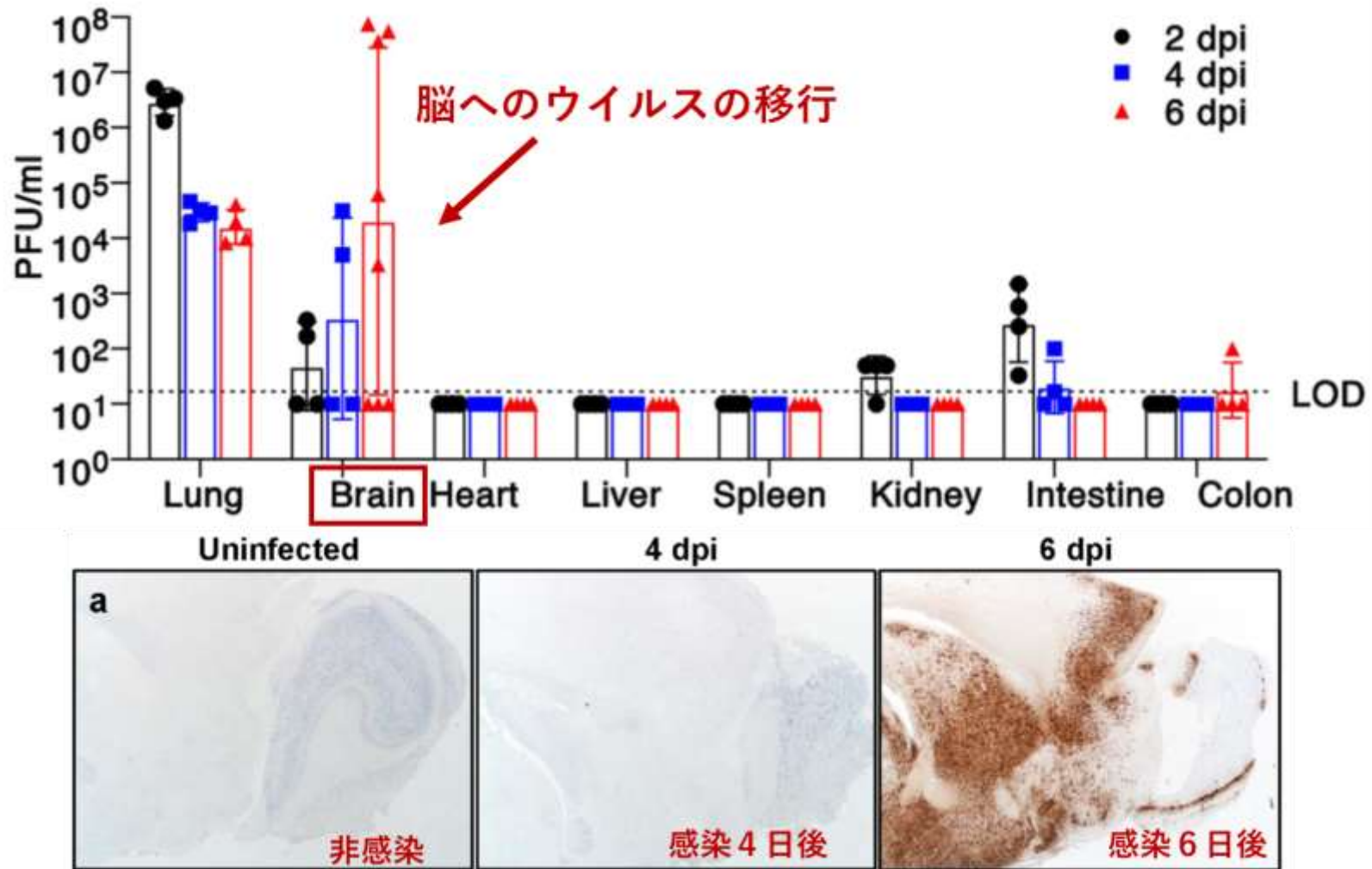
ウイルスが脳組織に到達した証明

- COVID-19 43名（51～94歳）の脳病理に関する検討.
- ウイルス蛋白質は脳幹，下部脳幹に由来する脳神経で陽性.
- ミクログリアの活性化と細胞障害性Tリンパ球の浸潤は，**脳幹と小脳**で最も顕著であった.
- ウイルス蛋白質の存在と，病理変化の重症度と相関なし.



ヒトACE2発現マウスでウイルスは 接種6日後に脳組織に到達する！

Nature. 2020 Nov 9.
(doi.org/10.1038/
s41586-020-2943-z)

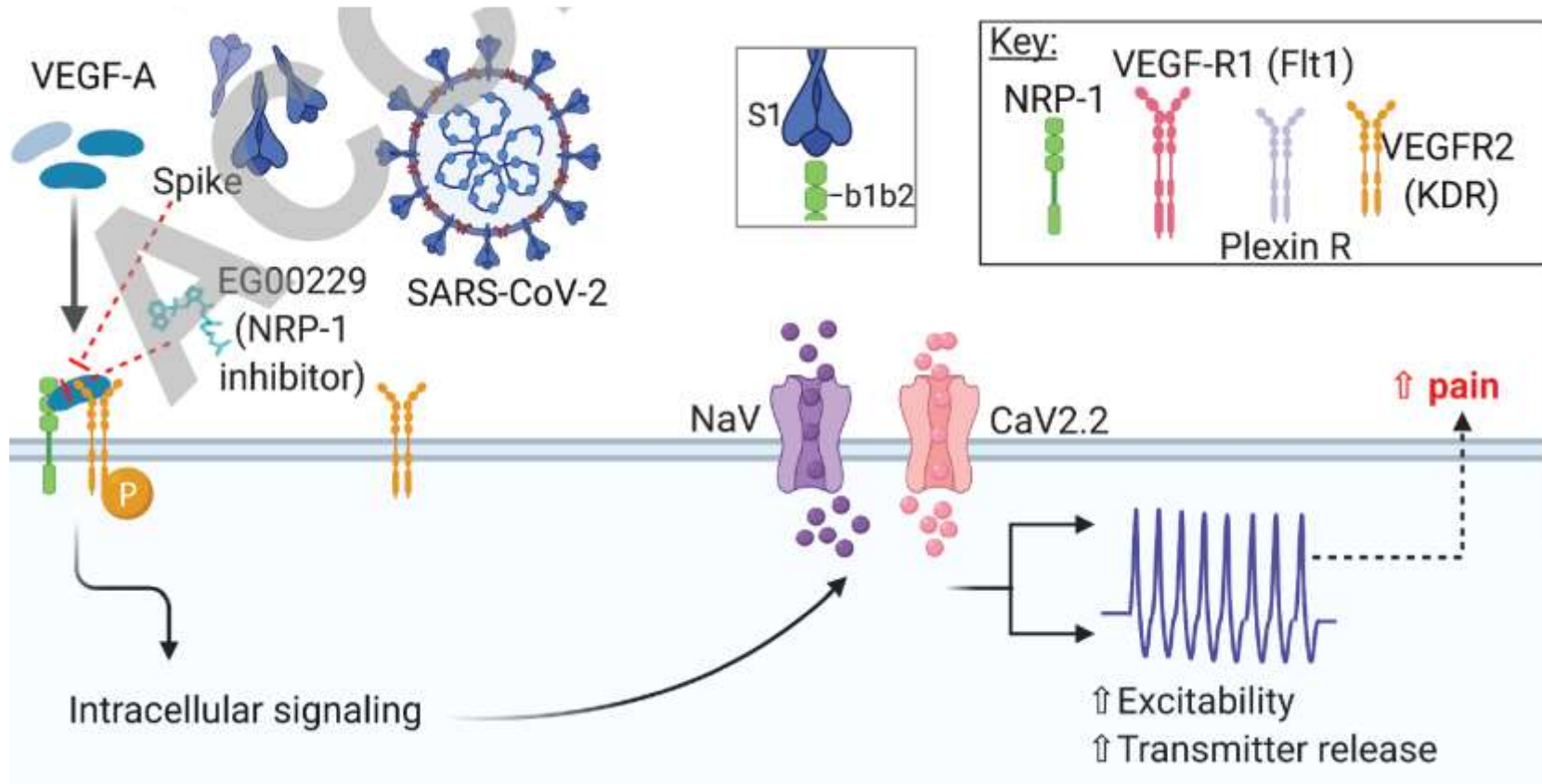


ウイルスヌクレオカプシド(N)タンパク質

ニューロピン-1 受容体を介した 中枢神経への移行と痛みの遮断

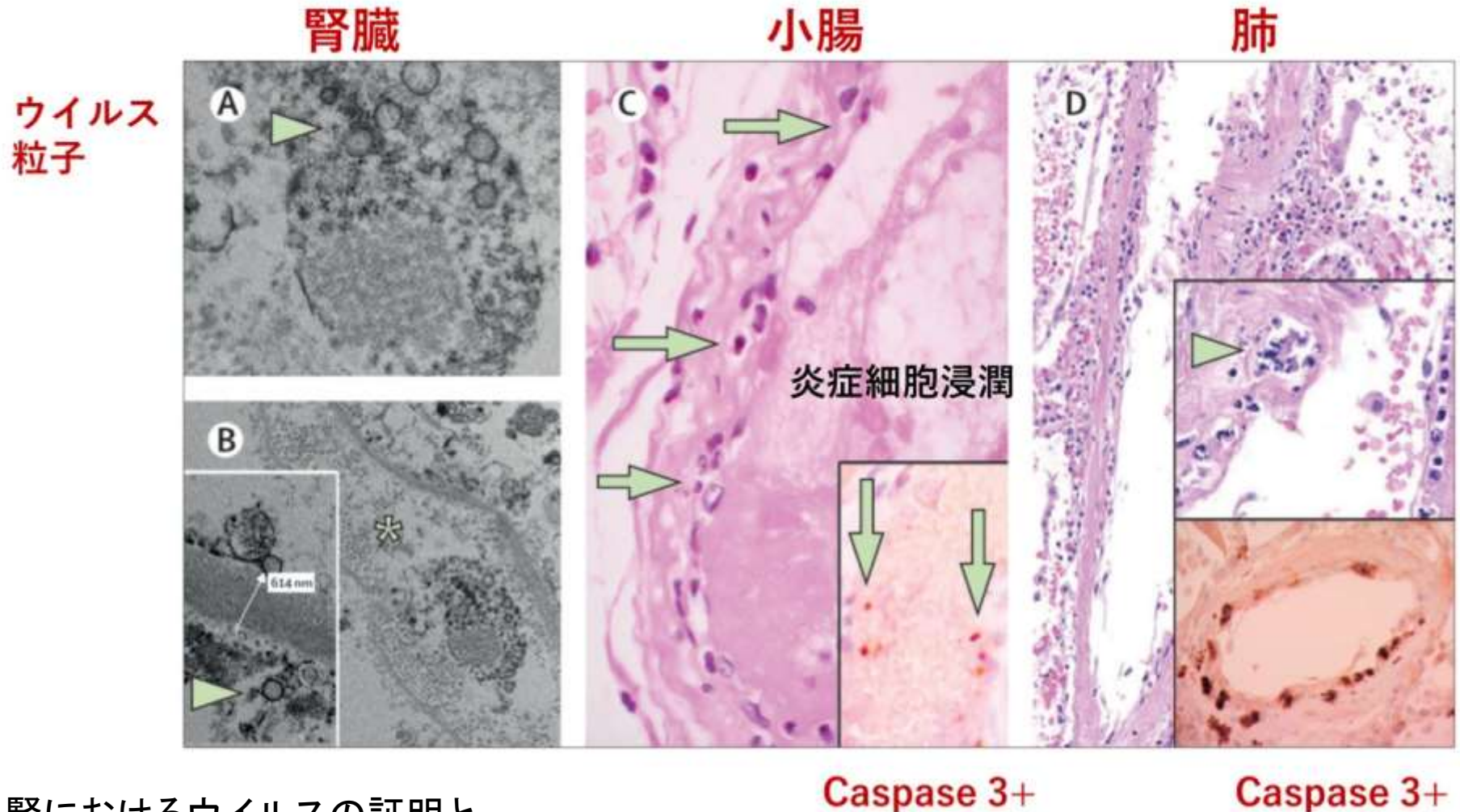
Pain. Oct 1, 2020

(doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002097)



スパイク蛋白質は ① VEGF-Aによる感覚神経細胞の発火, ② VEGF-Aによる侵害受容促進作用, ③神経障害性疼痛モデルにおけるアロディニアを抑制した. → VEGF-Aによる痛みを抑制し, **無症状患者**を生む.

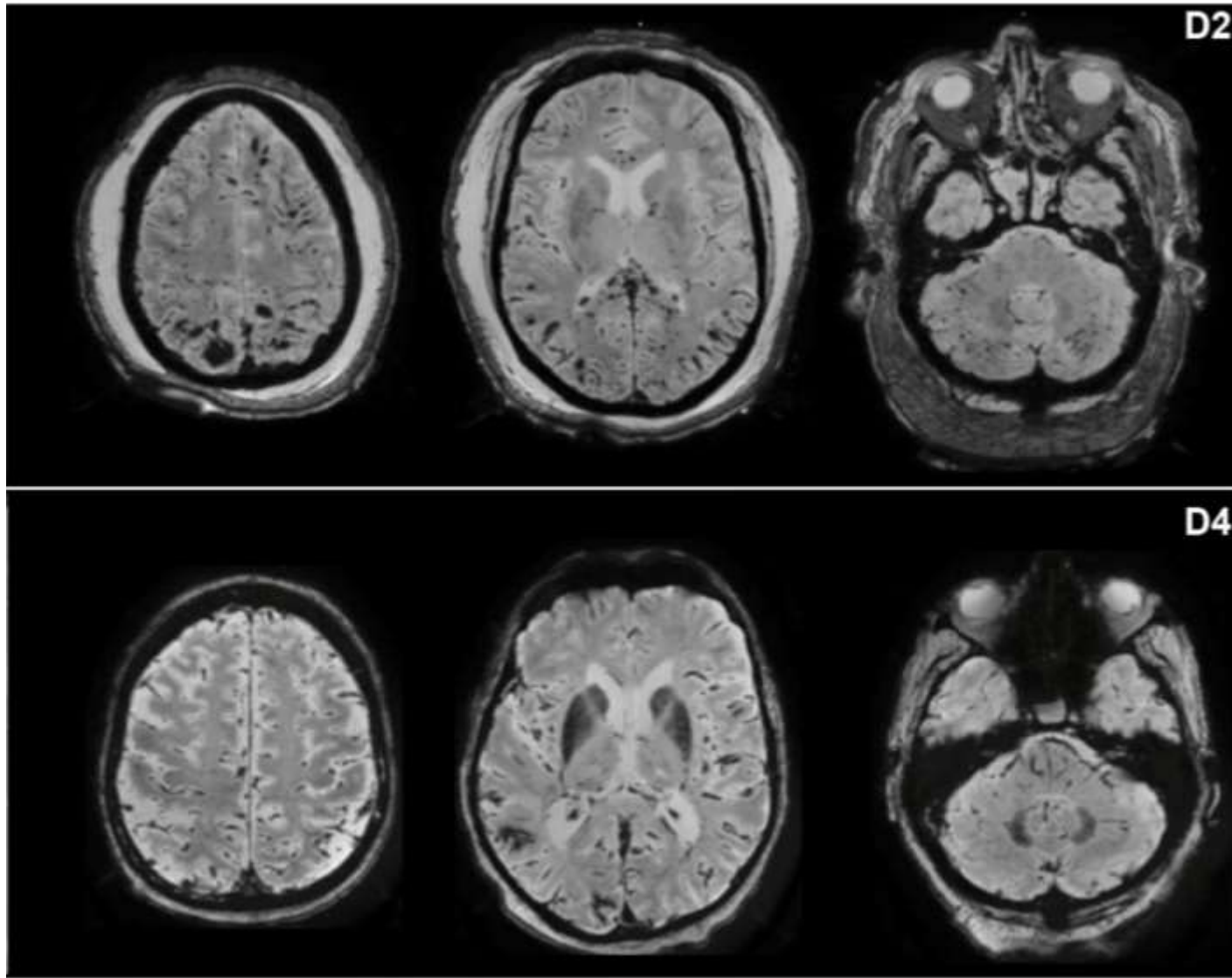
②ウイルスによる血管内皮障害



腎におけるウイルスの証明と、
小腸・肺における炎症細胞浸潤、アポトーシス

Autopsy imagingにおける 脳血管内皮障害の傍証

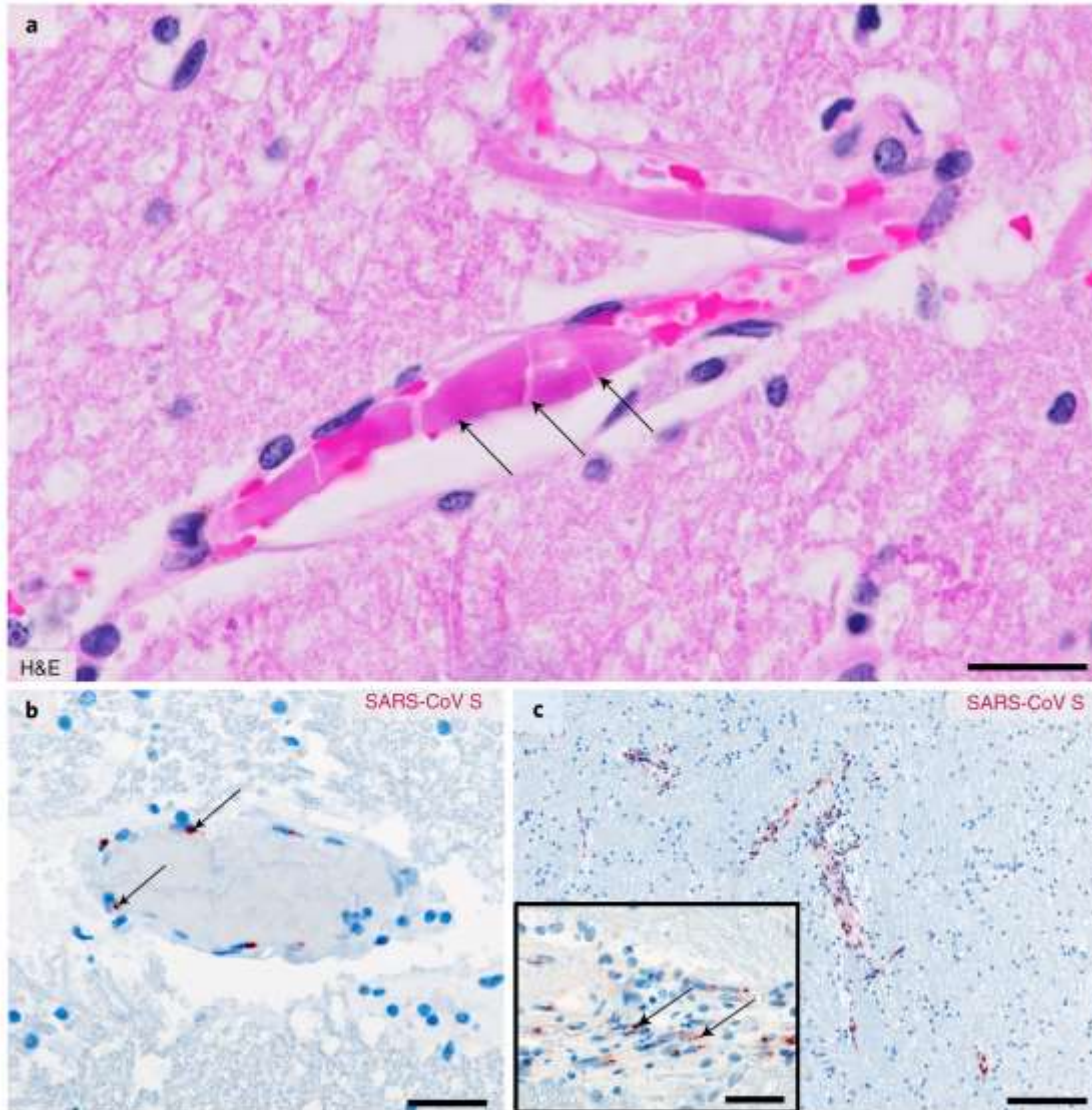
medRxiv. May 08, 2020



死後脳 MRI.
19名中2名に
SWI画像で、
皮質下の
大～微小出血
を認めた。

中枢神経の血管内皮に ウイルス蛋白が見出される！

Nat Neurosci. Nov 30, 2020
(doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5)



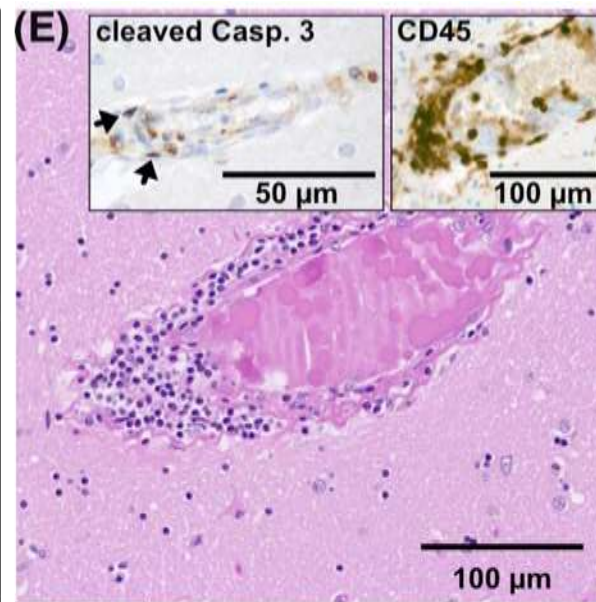
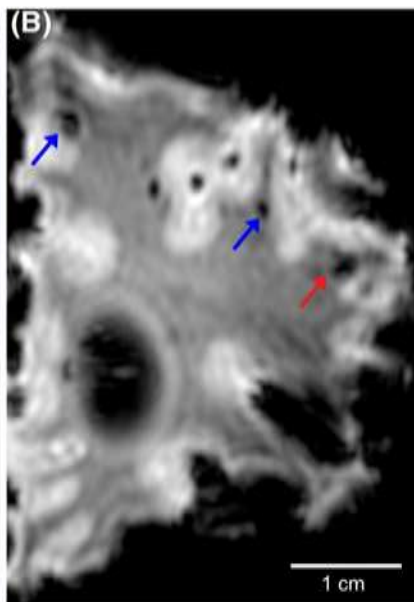
視床における
新鮮な血栓と
周囲の梗塞巣

血管内皮に認めた
ウイルス蛋白
(延髄, 橋)

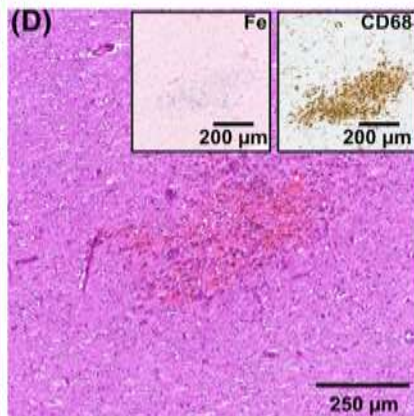
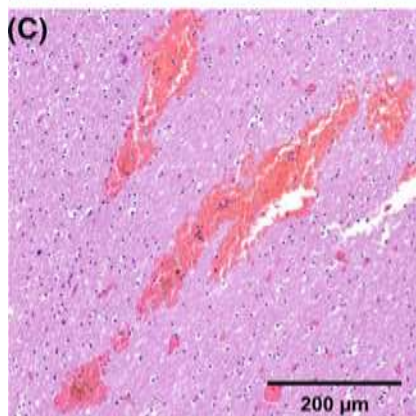
微小出血はACE2発現を伴う 血管内皮炎により生じる

Neuropathol Appl Neurobiol.
Nov 29, 2020.
(doi.org/10.1111/nan.12677)

微小出血

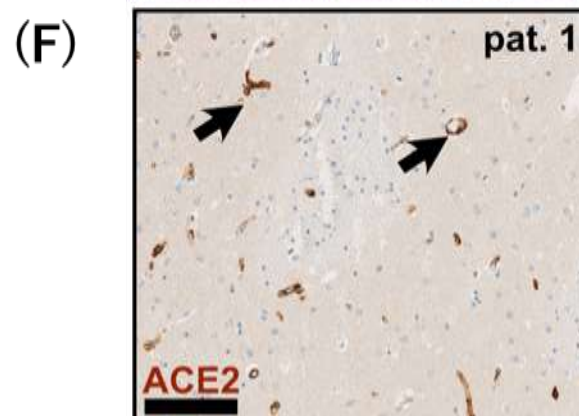


血管内皮細胞
アポトーシス
リンパ球浸潤



新鮮な出血

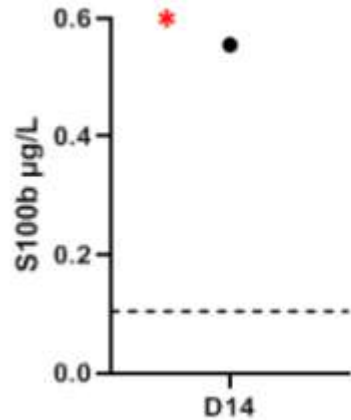
マクロファージ



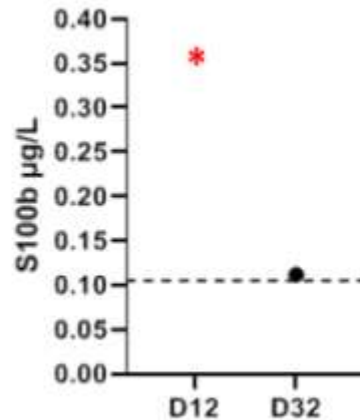
血管内皮細胞
ACE2発現

③血液脳関門の破綻

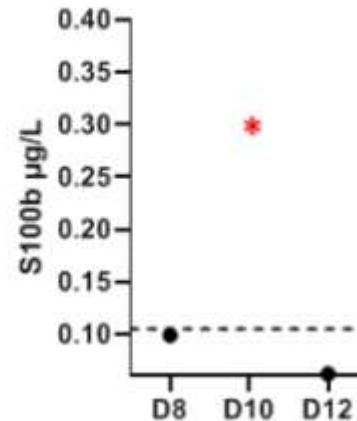
A Case 1



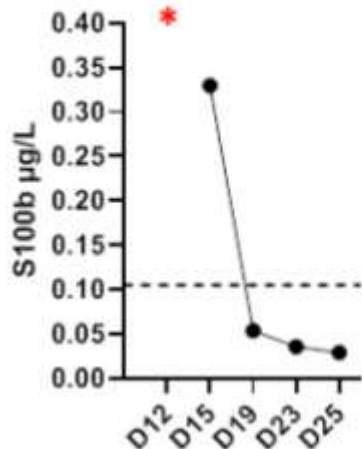
C Case 3



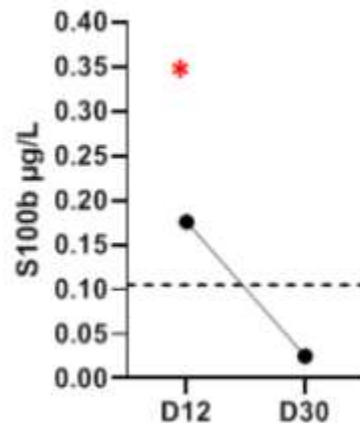
E Case 5



B Case 2



D Case 4



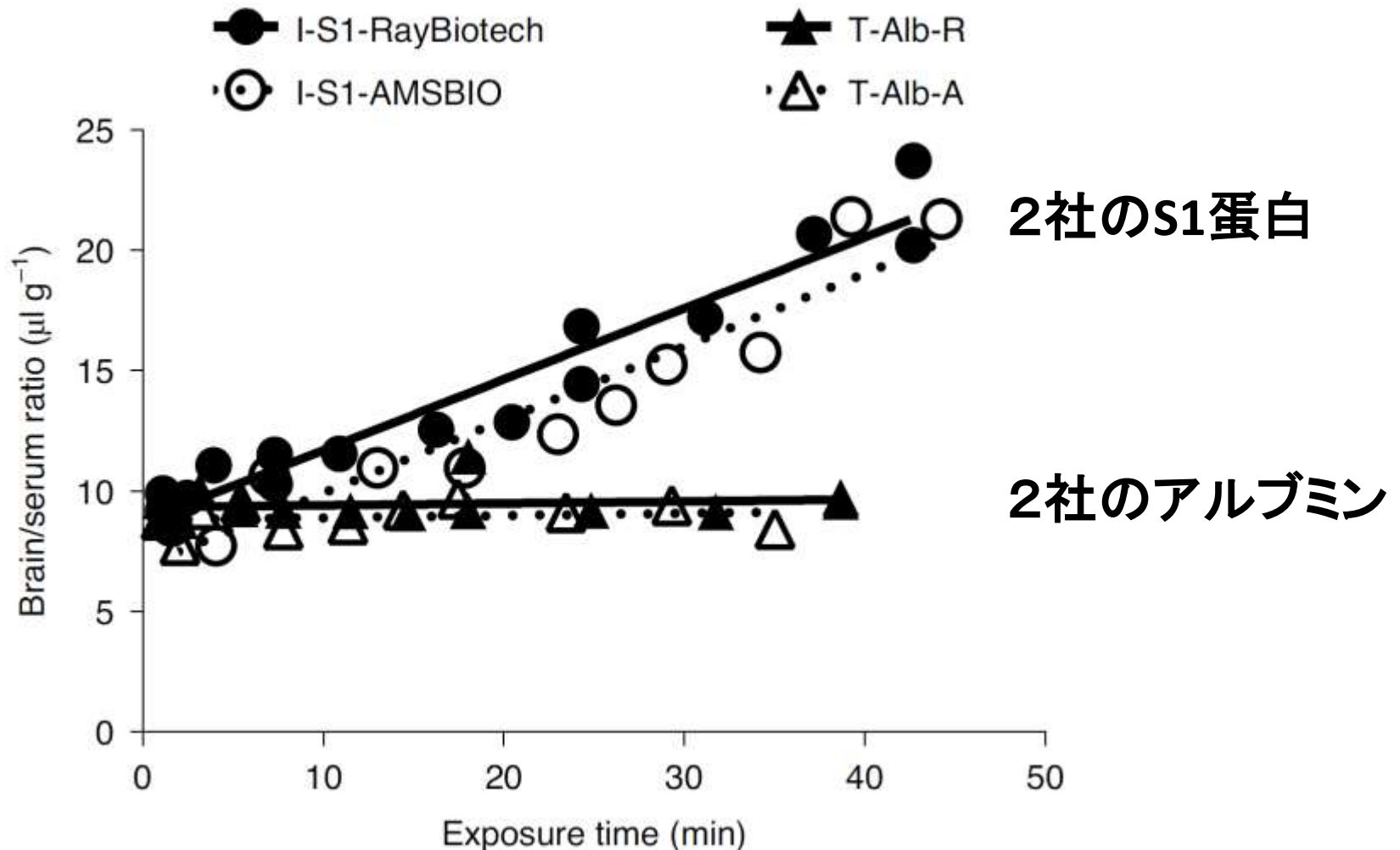
* はピーク値

5名の脳症を対象とした縦断研究.

アストログリア由来S100Bの一過性増加と、髄液/血清Alb index ↑ を認めた.

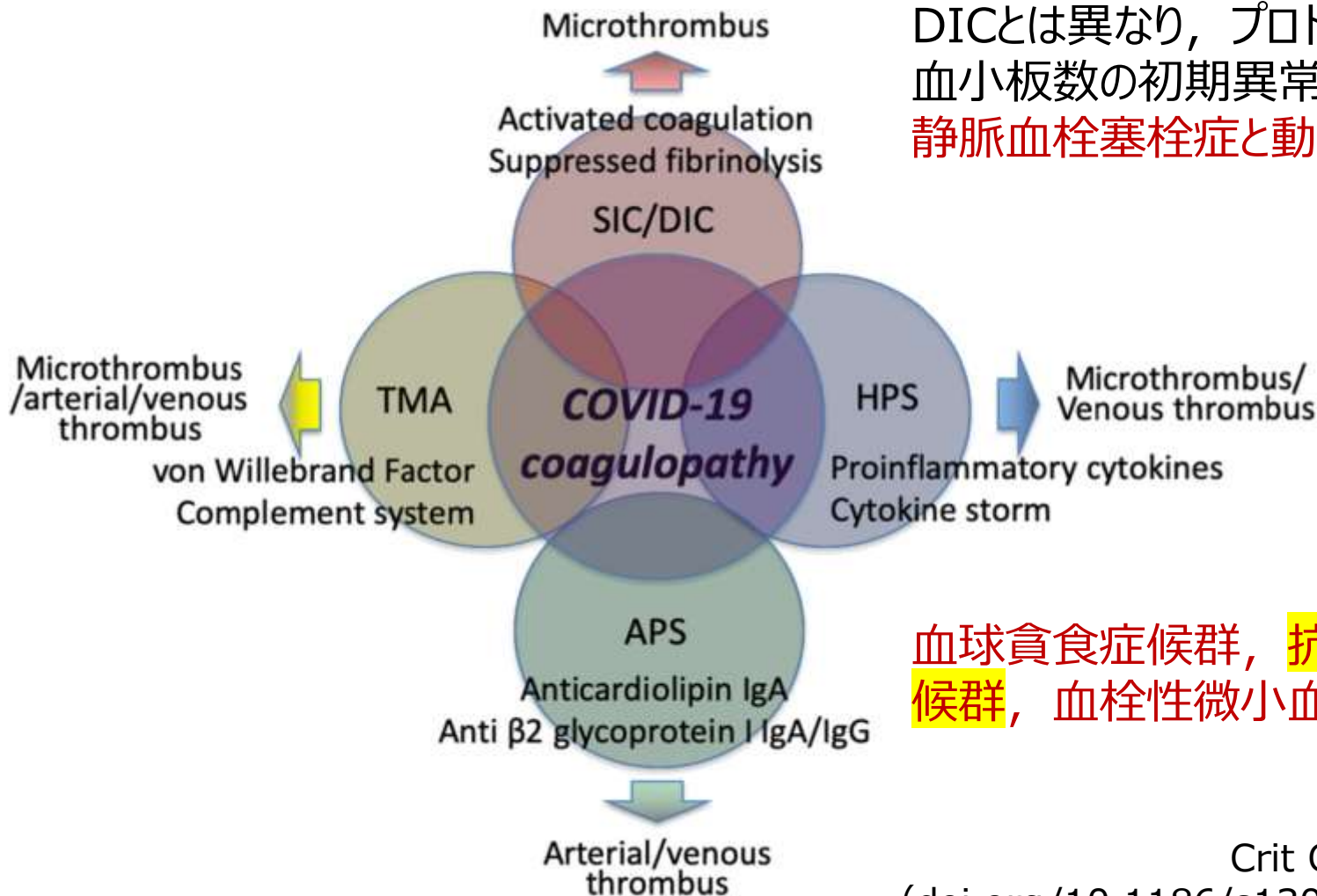
マウス脳でのスパイクS1蛋白の 血液脳関門の通過

Nat Neurosci. Dec 16, 2020
(doi.org/10.1038/s41593-020-00771-8)



S1蛋白静注では経時的に脳/血清比が増加する

④血栓形成（病態は複雑）



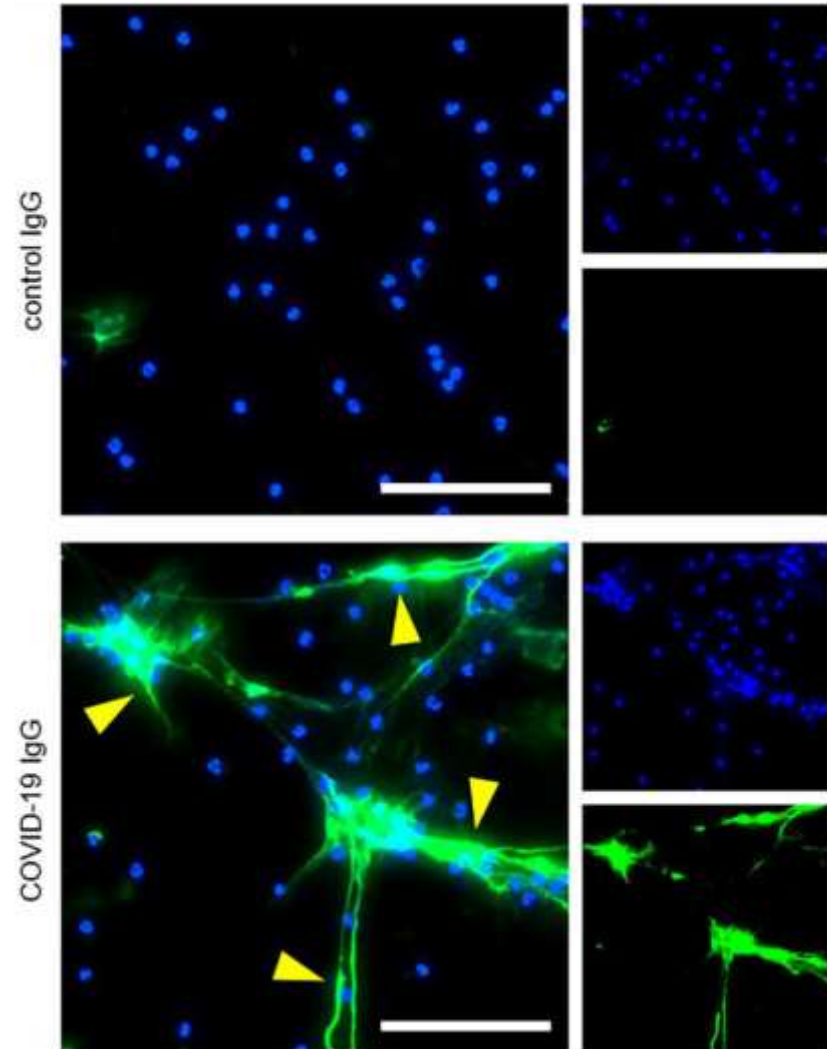
敗血症誘発性凝固障害（SIC）およびDICとは異なり，プロトロンビン時間および血小板数の初期異常は少ない。
静脈血栓塞栓症と動脈血栓症は多い。

血球貪食症候群，抗リン脂質抗体症候群，血栓性微小血管症とも重複する

抗リン脂質抗体と好中球

Science Transl Med. Nov 2, 2020
(doi.org/10.1126/scitranslmed.
abd3876)

- 入院患者89/172名（**52%**）で、抗リン脂質抗体（8種類測定）が陽性であった。
- 抗リン脂質抗体症候群で認め、血栓形成の機序として考えられている**好中球細胞外トラップ**（Neutrophils extracellular trap; NET）作用が、COVID-19のIgG分画でも認められた。

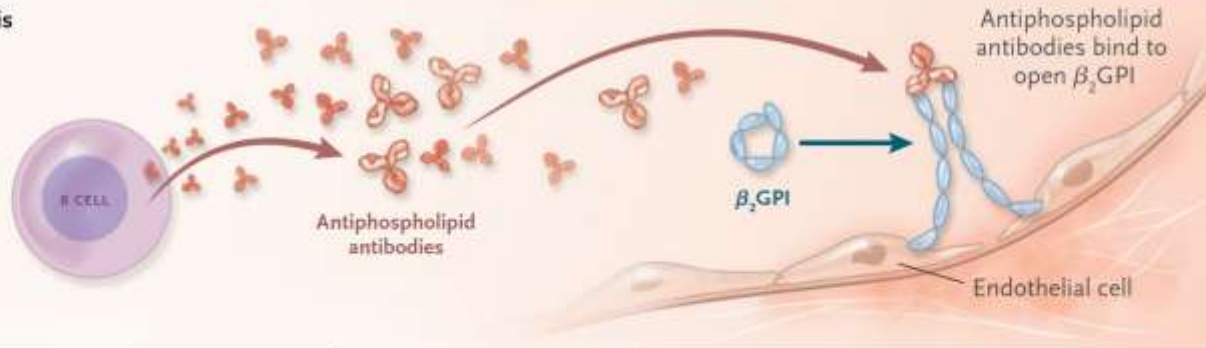


COVID-19 → APS → ネトースス → 血栓形成

N Engl J Med. 2018 ;379:1290.
doi: 10.1056/NEJMc1808253.

A Initial pathogenesis

Antiphospholipid antibodies are produced by B cells

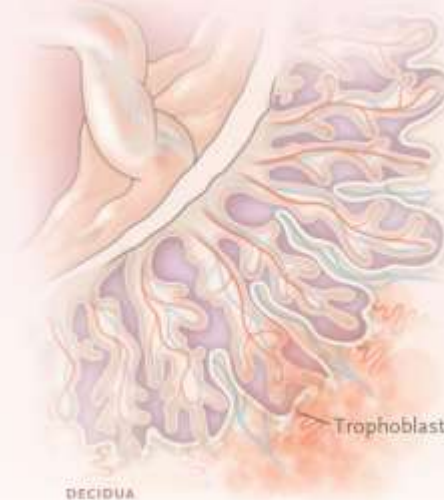
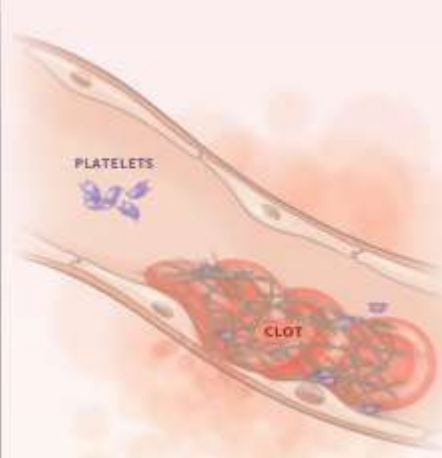


B Continued pathogenesis

Activation of inflammatory cells and endothelial cells

Promotion of coagulation

Interference with trophoblasts and decidual cells



抗リン脂質抗体により生じた好中球細胞外トラップは、好中球自身の細胞死を起こし、血管内血栓形成に関わる

⑤感染後の間接的な脳神経障害

1. 高サイトカイン血症による障害

- 脳炎・脳症

2. ウイルス感染後の免疫介在性障害

- 脳炎・脳症
- 急性散在性脳脊髄炎
- 急性出血性壊死性脳炎
- ギラン・バレー症候群, ミラー・フィシャー症候群
- 重症筋無力症

免疫介在性障害の機序

高サイトカイン血症→胚中心形成抑制と濾胞外B細胞反応

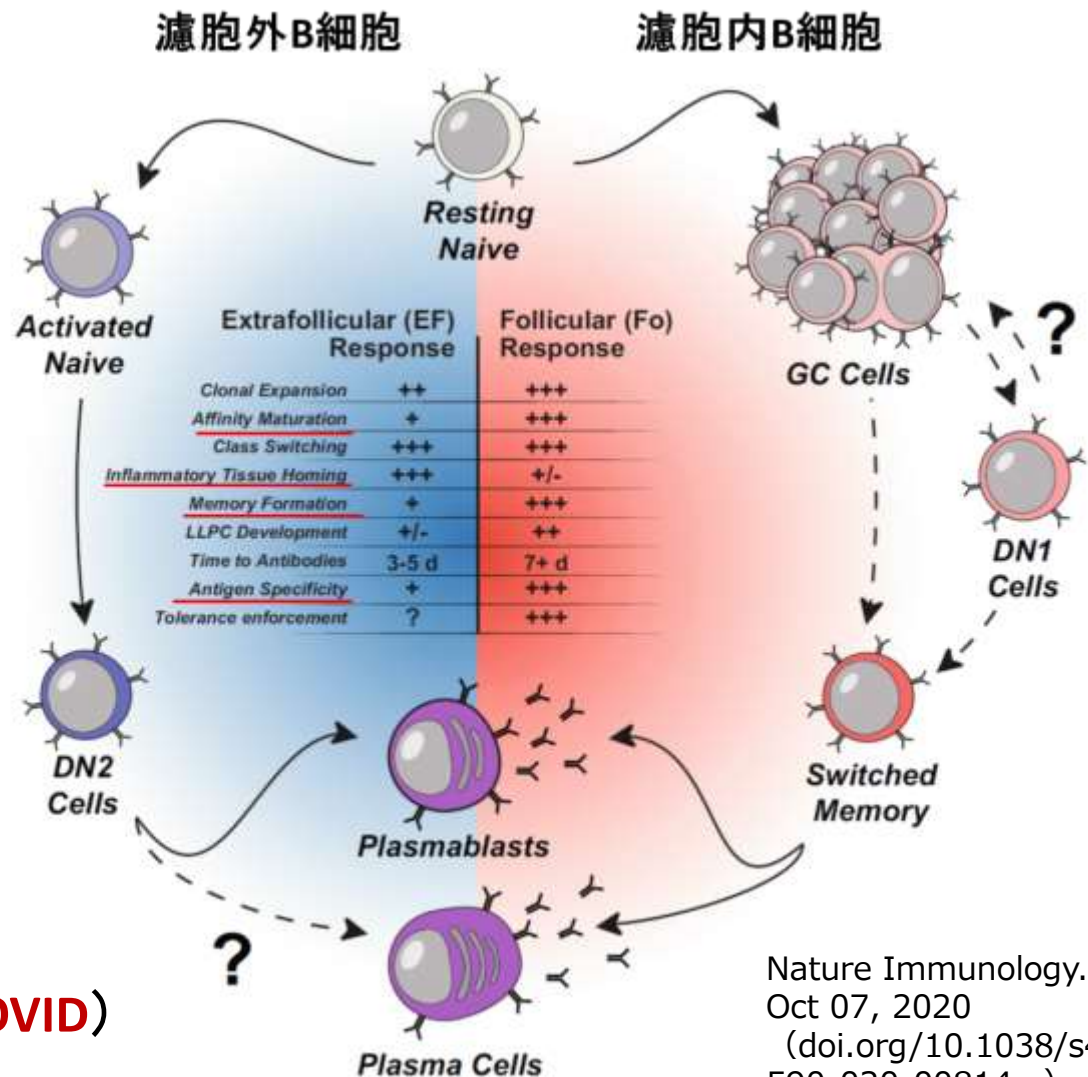
胚中心形成抑制

- 抗原記憶↓
- 再感染

濾胞外B細胞の特徴

(SLE様B細胞レパートリ)

- 抗原特異性↓
 - 免疫寛容破綻
 - 多彩な自己抗体産生
- (神経合併症, **Long-Haul COVID**)



小括

- COVID-19では、神経筋症状（めまい、頭痛、筋障害、嗅覚・味覚障害）を高頻度に合併する。
- 神経筋症状は若年者に多く、神経筋合併症（脳症、脳卒中等）は高齢者に多く認める。
- 病態機序として、ウイルスの中枢神経への直接感染、血管内皮障害、凝固異常症、血液脳関門の破綻、間接的な神経障害が推測される。

**神経筋症状
総論**

**多彩な神経
筋合併症**

COVID-19における神経筋合併症①

1. 脳血管障害

脳梗塞

脳出血

critical illness-associated cerebral microbleeds

脳静脈血栓症

2. 髄膜炎/脳症

髄膜炎

ステロイド反応性脳症/脳炎

3. その他の脳症・脳炎

急性出血性壊死性脳症

急性散在性脳脊髄炎

可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症

後部可逆性脳症症候群

Wernicke脳症類似

4. 多発性硬化症/抗MOG抗体関連疾患

COVID-19における神経筋合併症②

5. 運動異常症	全身性ミオクローヌス オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群 遅発性運動異常症 感染後パーキンソニズム
6. 免疫性ニューロパチー	ギラン・バレー症候群 ミラー・フィッシャー症候群 単独末梢性顔面神経麻痺 突発性感音性難聴 急性炎症性有痛性多発神経根炎 ARDSに対する腹臥位による圧迫性ニューロパチー
7. 神経筋接合部疾患	重症筋無力症
8. 筋障害	急性筋炎, Critical illness myopathy
9. long-haul COVID	
10. 薬剤性神経筋障害	レムデシビル(ベクルリー®), ファビピラビル(アビガン®)など

1. 脳血管障害

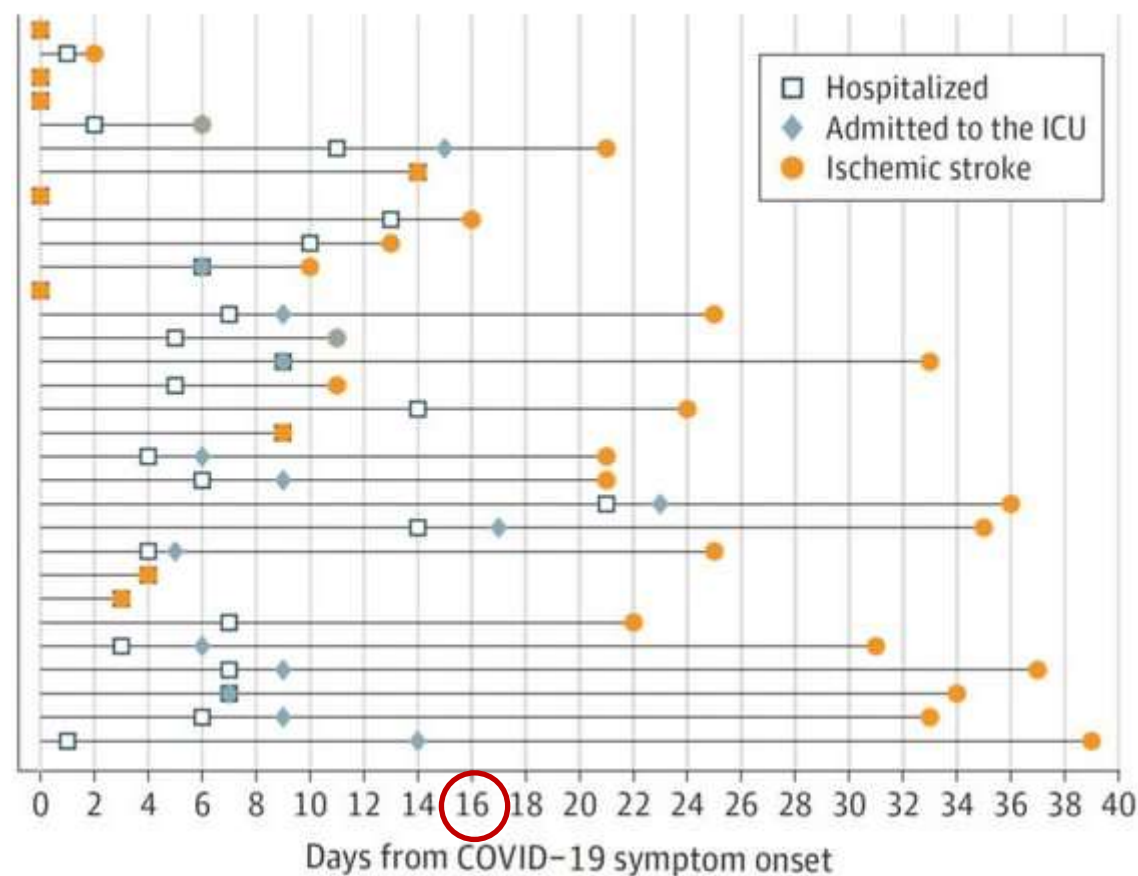
Brain. July 09, 2020
(doi.org/10.1093/brain/awaa239)

- ① スペインの1病院からの23名の検討（発症率1.4%）。
- ② 内訳は脳梗塞17名（73.9%），脳出血5名（21.7%），PRES 1名であった。
- ③ 脳梗塞は椎骨脳底動脈領域が多かった（6/17, 35.3%）。
脳出血群は，くも膜下出血，微小出血，単発または多発性の局所性血腫を呈した。
- ④ 入院期間中の機能的予後不良（mRS 4～6）は73.9%（17/23）で，年齢が主な予測因子であった。
- ⑤ 7名（30.4%）が死亡した。

脳梗塞発症のタイミング

JAMA Neurol. July 2, 2020
(doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2730)

オレンジ＝脳梗塞の発症日（中央値16日）



米国31名の脳梗塞の検討.

発症率 1.6%, 年齢中央値は69歳.

COVID-19発症から脳梗塞発症まで中央値16日

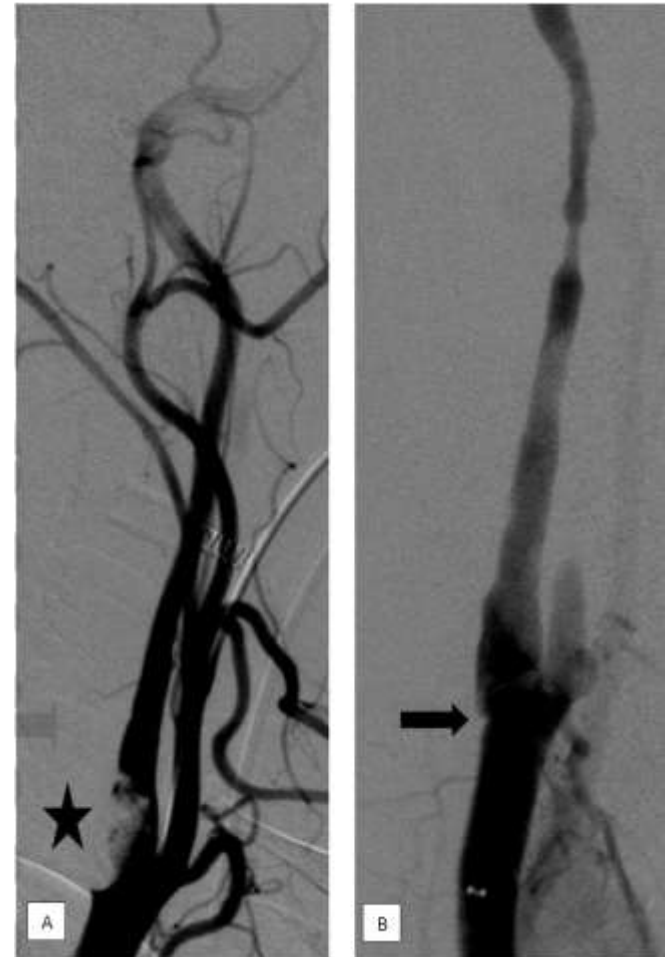
(四分位範囲 5～28日).

脳梗塞発症が5名.

脳梗塞発症の危険因子①

Eur J Neurol. August 6, 2020
(doi.org/10.1111/ene.14466)

- 大血管閉塞を呈した6症例の検討.
- 全例, 危険因子 (高血圧, 糖尿病, 脂質異常症, 肥満) を有していた.
- 頸部頸動脈に大きな血栓を認めた症例は, 基礎となる非狭窄性粥腫を有していた.
- 危険因子や動脈硬化性病変を有する患者が, COVID-19に感染した場合, 脳梗塞発症に注意する.

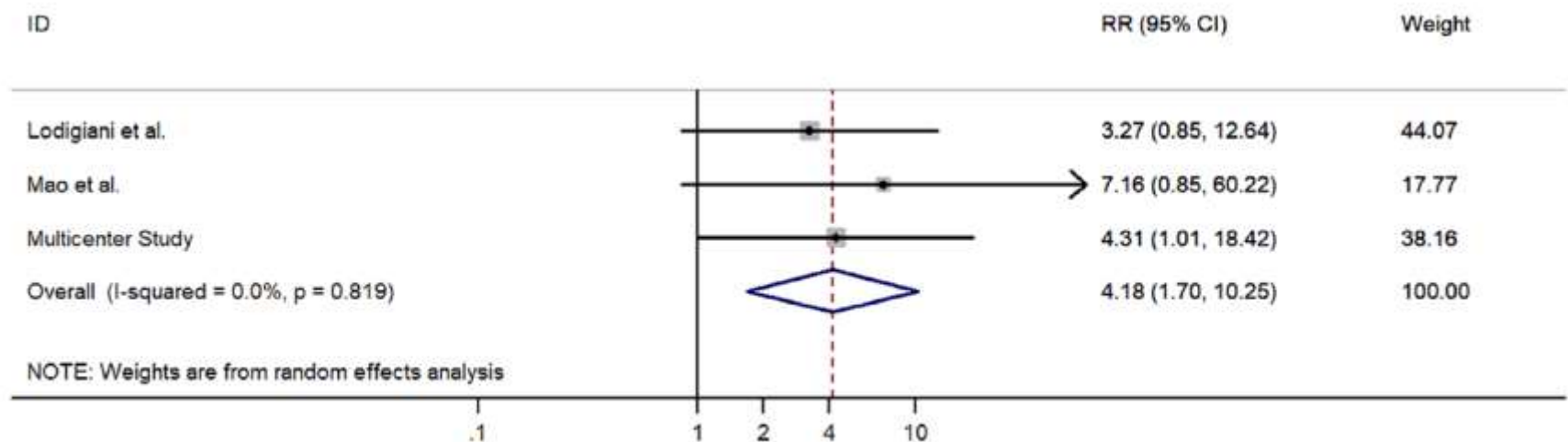


血栓回収術を行い再開通が得られたが, 軽度の動脈硬化性病変 (➡) を認めた

脳梗塞発症の危険因子②

Eur J Neurol. September 12, 2020
(doi.org/10.1111/ene.14535)

- ドイツ4施設による多施設共同研究に、2件の既報の観察研究を加えたメタ解析.
- 対象は741名で、全脳卒中率は2.9%.
- 脳卒中リスクは、**重症COVID-19患者**では非重症患者に比べ増加した (**RR = 4.18**, $P = 0.002$) .



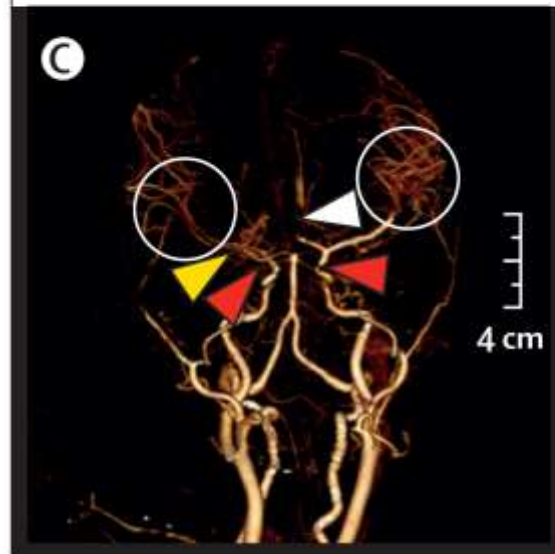
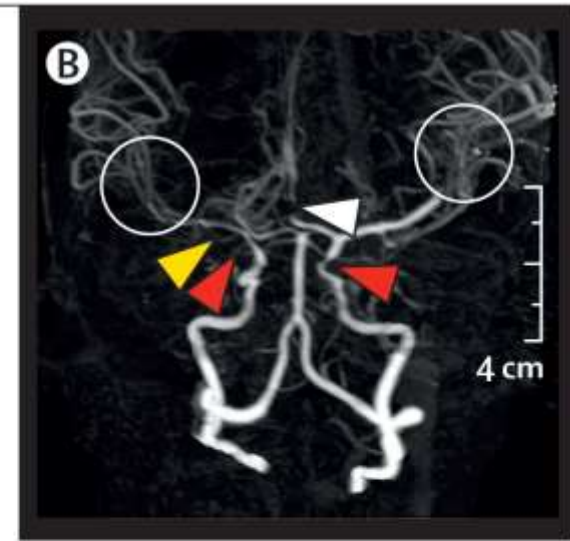
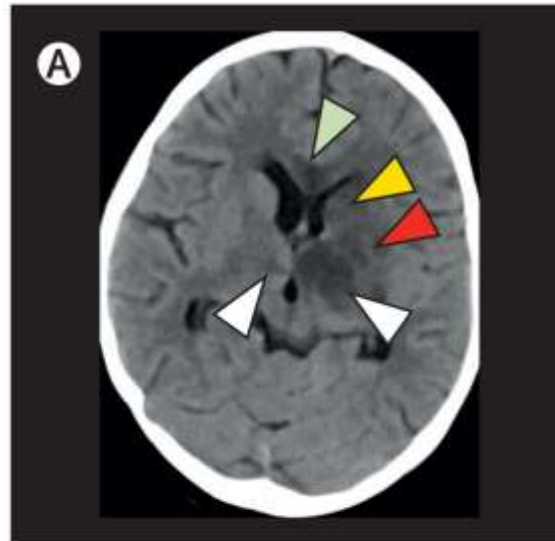
小児脳梗塞の1例

Eur J Neurol. September 12, 2020
(doi.org/10.1111/ene.14535)

川崎病に類似する小児
多臓器系炎症性症候群

(MIS-C : multisystem inflammatory
syndrome in children and adolescents)

初の脳梗塞症例.



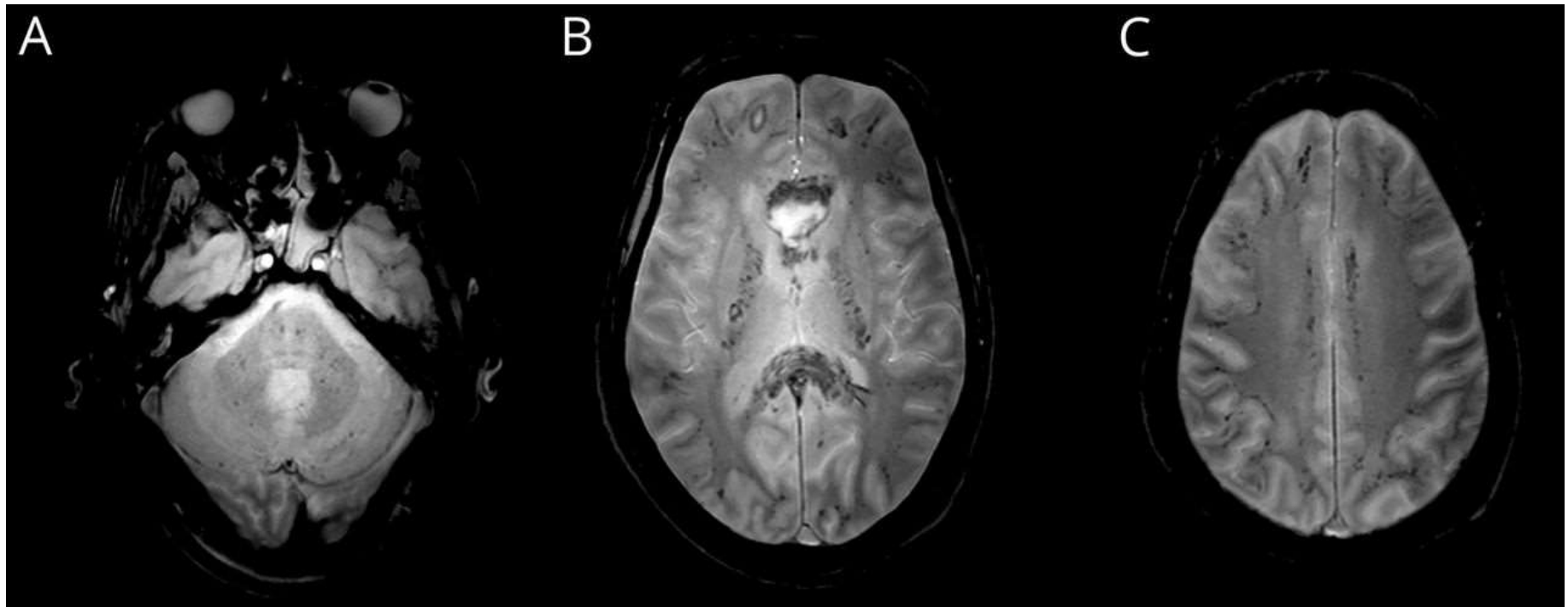
9歳女児 MIS-C

脳梁, 左尾状核・被殻,
両側視床に梗塞巣.

多発狭窄病変を認める.

脳出血の1例

critical illness-associated cerebral microbleeds

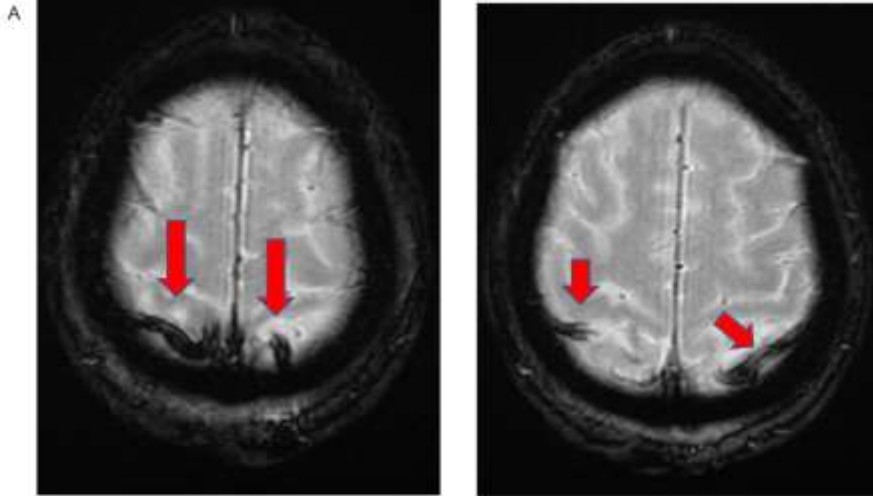


急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を呈しECMO治療を行ったところ，せん妄をきたした63歳男性.

脳静脈血栓症の1例

MRI Cord Sign on Gradient Spin Echo Sequence

MRI Cord sign



CTV Empty Delta Sign

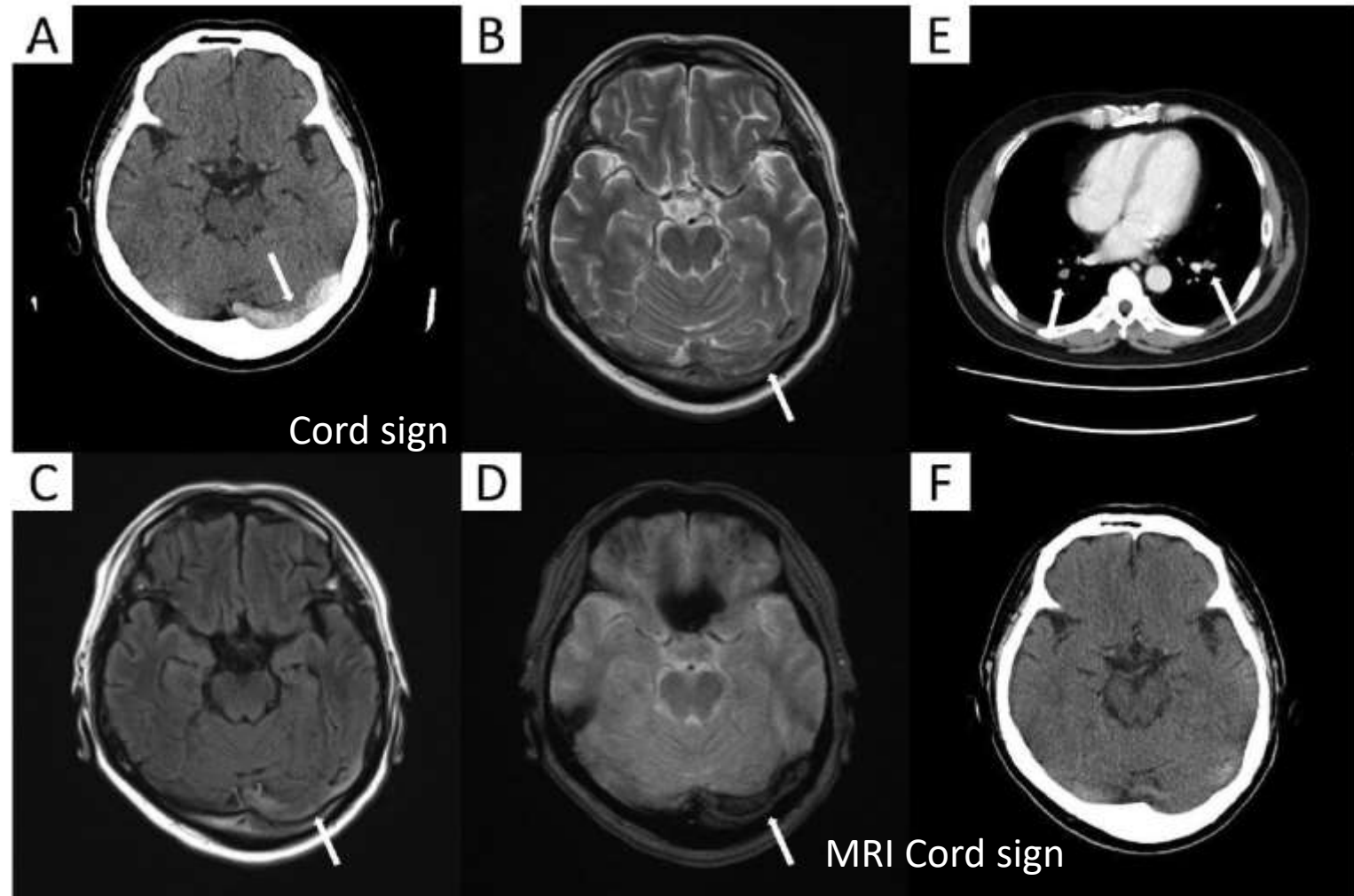


造影CT
Empty delta sign

糖尿病の既往のある69歳男性。精神症状にて発症。うめき声のみ発し，命令に従うことはなく，当初，糖尿病性ケトアシドーシスと診断されたが，画像所見から脳静脈洞および皮質静脈血栓症と診断された。

脳静脈血栓症，肺塞栓の1例

56歳日本人男性，激しい頭痛とD₂上昇



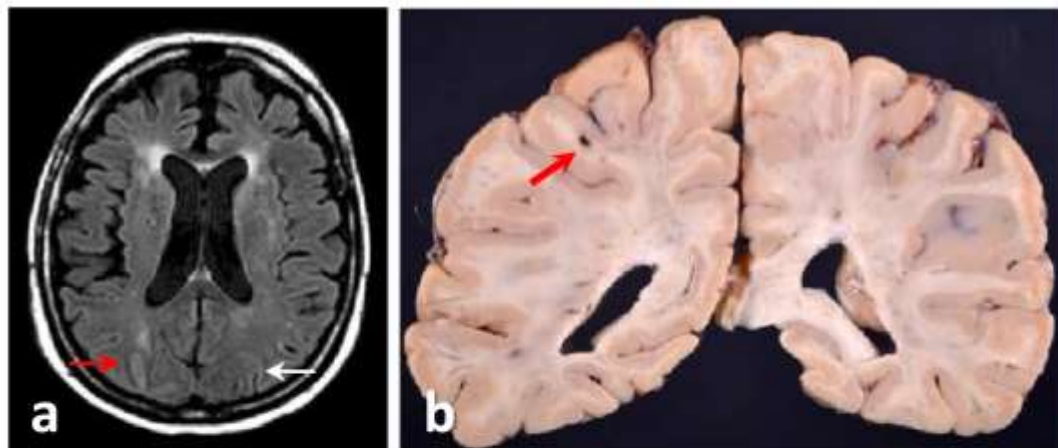
未分割ヘパリン投与，エドキサバンにて改善

J Clin Neurosci. 2020;79:30-32.

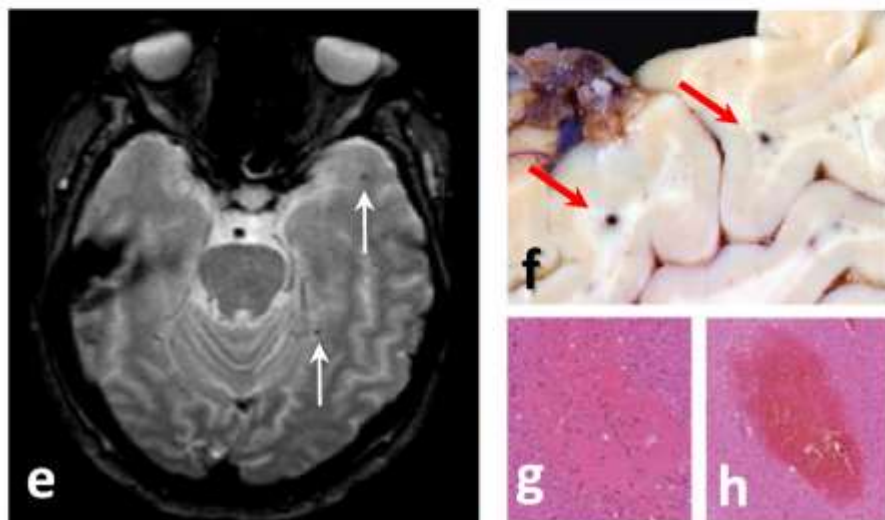
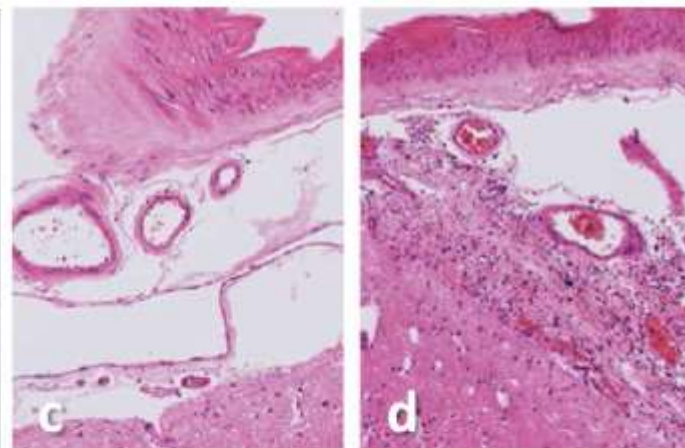
中枢神経病理は 微小血管障害と虚血性変化

Acta Neuropathol. July 08, 2020
(doi.org/10.1007/s00401-020-02190-2)

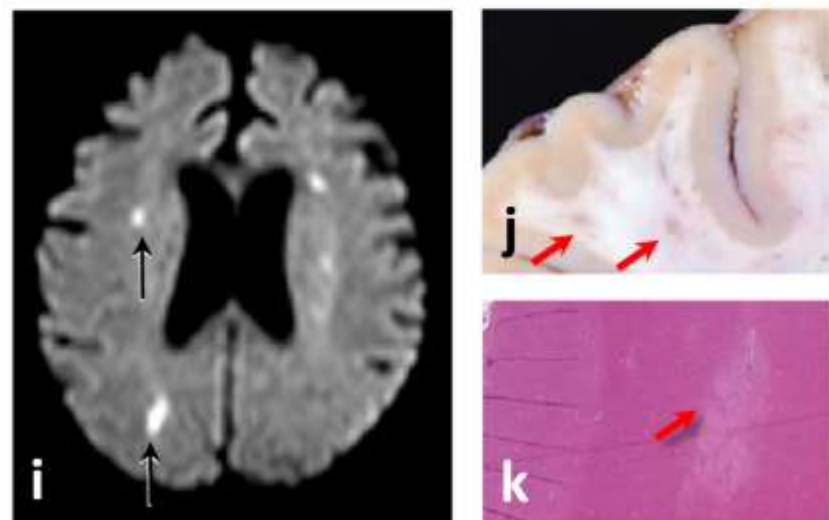
白質変化と微小血栓



軟膜のリンパ球浸潤



microbleeds



小梗塞

死亡率と危険因子

Neurology. Sep 15, 2020
(doi.org/10.1212/WNL.00000
00000010851)

- 米国, カナダ, イランのCOVID-19患者を対照としたメタ解析.
- COVID-19患者における脳卒中の頻度は1.8%, 院内死亡率は34.4%と高かった.
- 院内死亡の危険因子は, 高齢, 併存症, COVID-19呼吸器症状の重症度であった.

COVID-19は脳梗塞, とくにcryptogenic strokeの増加と関連する.

Ann Neurol. Nov 21, 2020
(doi.org/10.1002/ana.25967)

- 6万7845名を含む18のコホート研究が対象となったメタ解析.
- 感染者のうち, 脳卒中で入院した頻度は 1.3% (虚血性脳卒中 1.1%, 出血性脳卒中0.2%) .
- 感染者群は, 対照群と比較して, 虚血性脳卒中はオッズ比3.58, 潜因性脳梗塞 (cryptogenic stroke) はオッズ比3.98と増加していた.
- 感染者群における脳卒中による院内死亡率は, 感染のない脳卒中患者と比較して高い (オッズ比5.60) .

脳血管障害の対応

- ① 急性期治療で重要なことは感染予防に注意を払うことである。
血栓溶解療法や血栓回収術の適応も、**感染の可能性**を総合的に判断して決める（PCRの結果を待って行うという選択肢）。
- ② 二次予防については抗血小板薬や抗凝固薬を用いる場合、**血小板数や凝固能**を頻回に確認する。

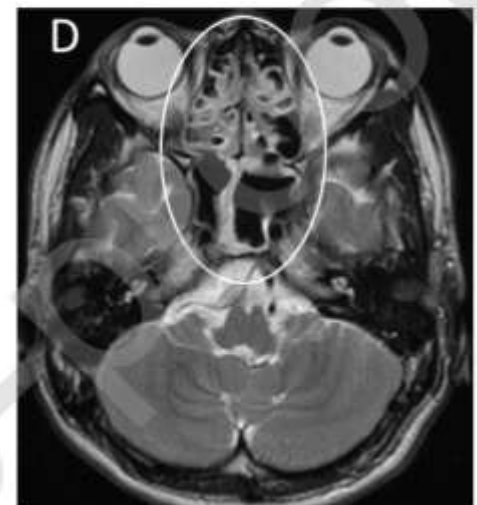
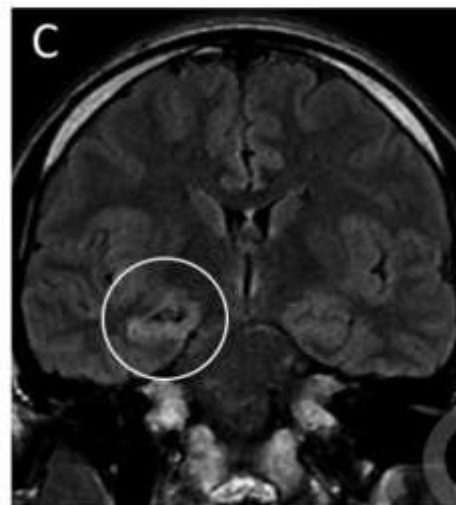
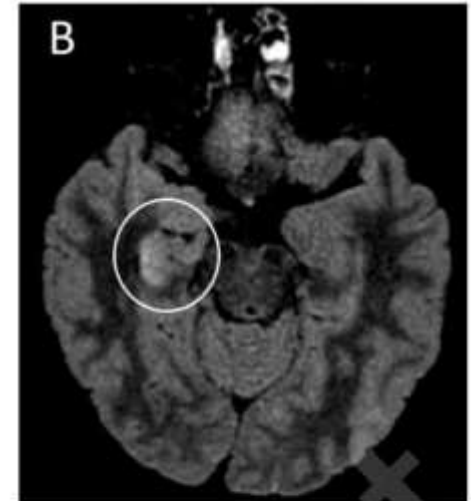
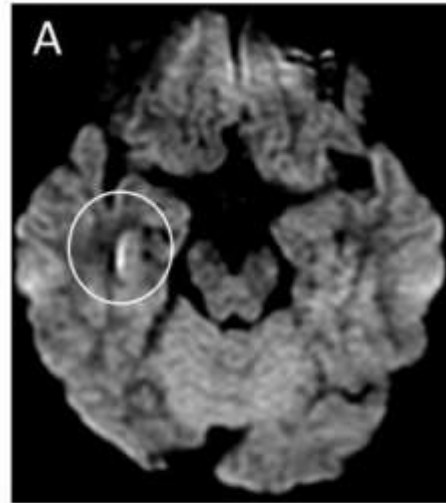
2. 髄膜脳炎/脳症

① 脳室炎＋脳炎（髄液PCR陽性）

24歳男性（山梨大学）.
発熱で発症したのち、
9日目に意識障害、
けいれん発作、項部硬直
が出現.

頭部MRIにて脳室炎およ
び脳炎.

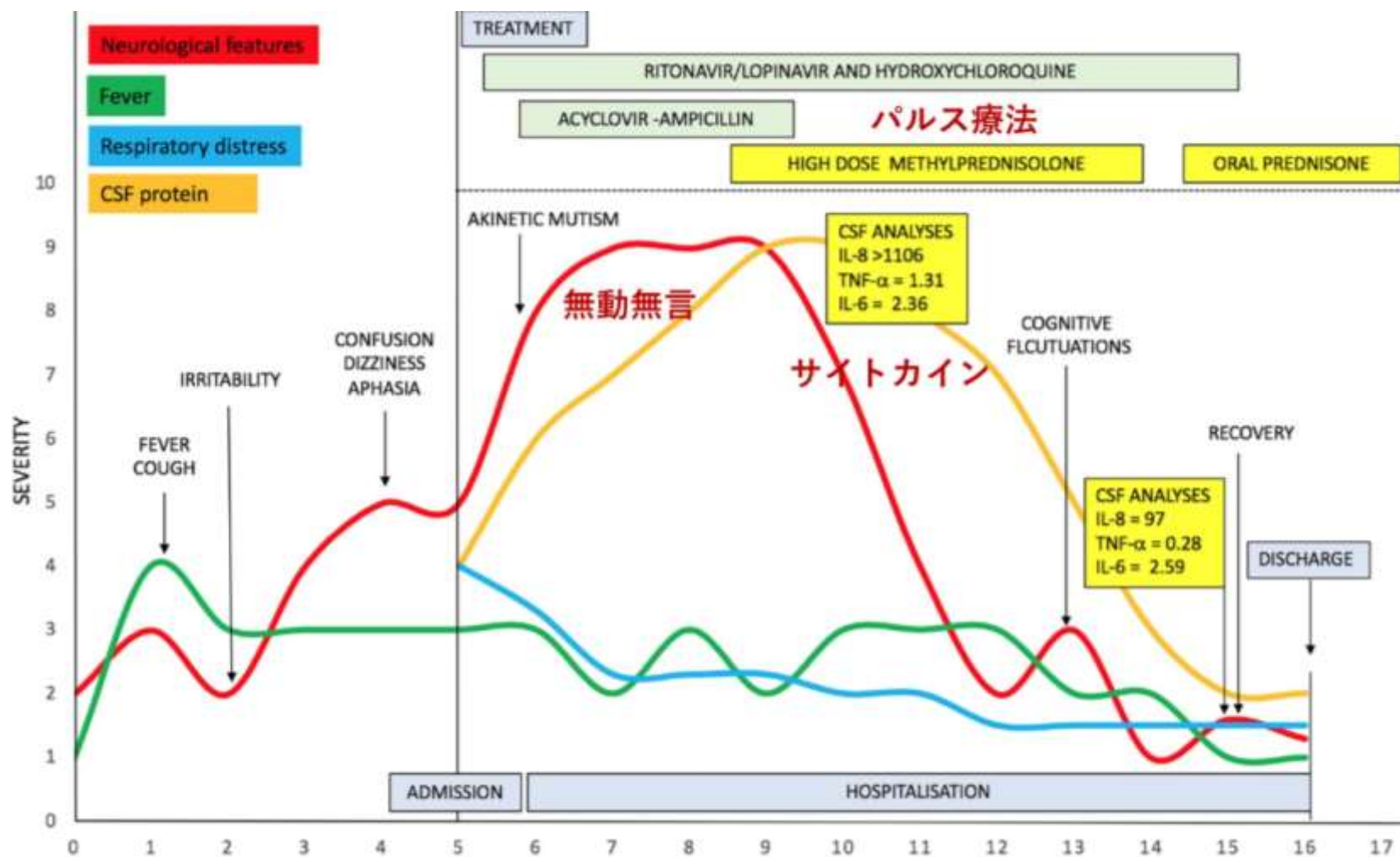
鼻咽頭拭い液PCR陰性、
髄液陽性.



② 脳症/脳炎（髄液PCR陰性 4 報告） → 画像異常なし，サイトカイン↑，急速改善

- ① 発症5日ないし17日後に，急速に神経精神症状を呈した2症例。
頭部MRIでは異常なし。速やかに改善した。
 - ② 易刺激性と混迷にて発症し，意識障害に至った60歳男性。
頭部MRIでは異常なし。髄液細胞数，蛋白の増加を認め，
IL-8とTNF α も上昇。ステロイドパルスにより速やかに改善した。
 - ③ 髄液IL6の上昇を認めた2症例が報告された。いずれも3日未満
で速やかに回復した。
 - ④ 16歳の脳症も報告された。
1. Eur J Neurol. May 7, 2020 (doi: 10.1111/ene.14298)
 2. Ann Neurol. May 17, 2020 (doi: 10.1002/ana.25783)
 3. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. Jul 1, 2020.
(doi: 10.1212/NXI.0000000000000821)
 4. Neurol Clin Pract. July 28, 2020
(doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000911)

炎症性サイトカイン関連・ステロイド反応性脳炎 (画像異常なし, 髄液PCR陰性, パルス有効)



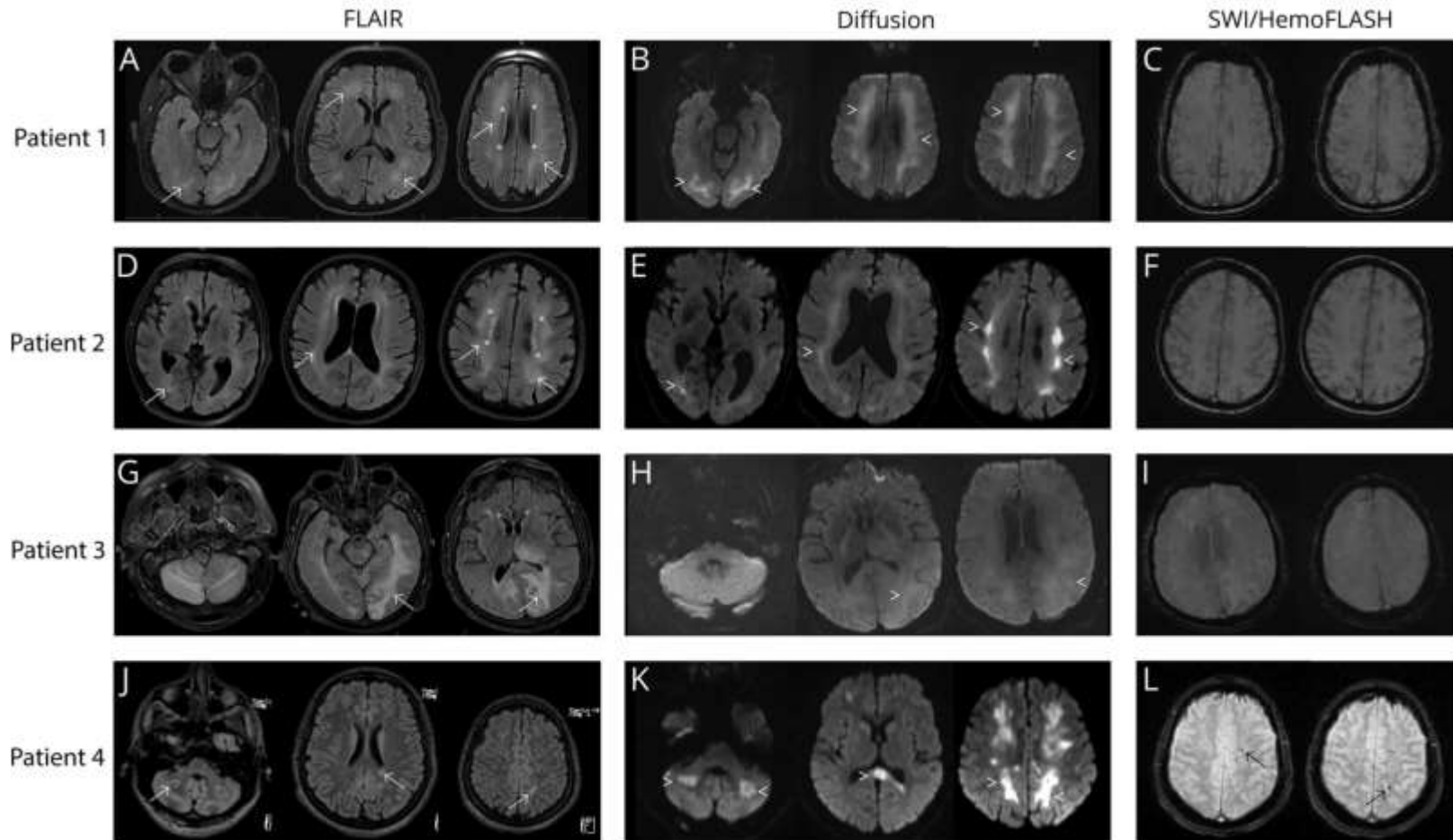
脳症患者における髄液

- 脳症 8 名の髄液に抗SARS-CoV-2抗体が認められた.
- 8名中4名が血清抗体価に匹敵する高力価を示した.
 - 1名：抗SARS-CoV-2 IgGの髄腔内産生
 - 3名：血液脳関門の破綻
- 4名の髄液所見で、神経変性マーカーの14-3-3蛋白が高値.

血液脳関門破綻 → サイトカインや炎症性メディエーターの侵入
→ 神経炎症・神経変性をきたす症例が多い？

画像所見 びまん性白質脳症 4 症例

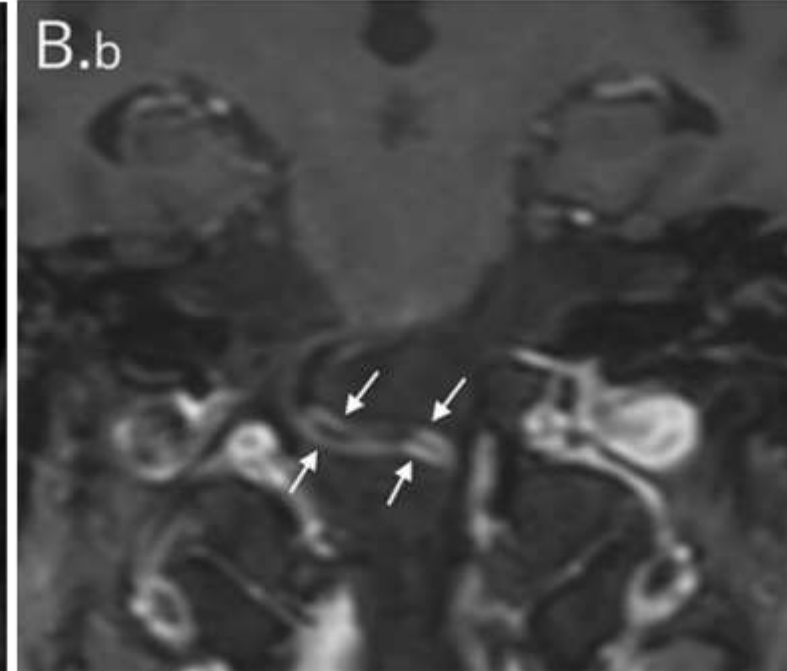
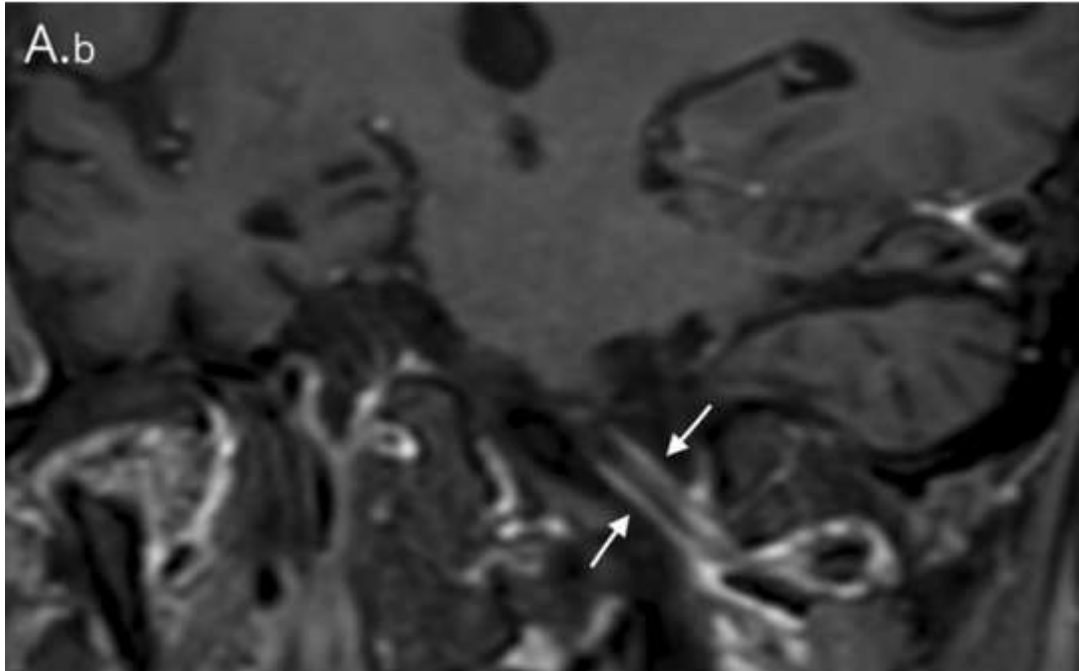
Neurology. August 11,
2020,doi.org/10.1212/W
NL.00000000000010636



- 人工呼吸器離脱後，意識障害が持続する患者では，念の為，頭部MRIを行う。

画像所見 頭蓋底部の血管炎を伴う脳症

Neurology. July 17, 2020
(doi.org/10.1212/WNL.0000000000010354)



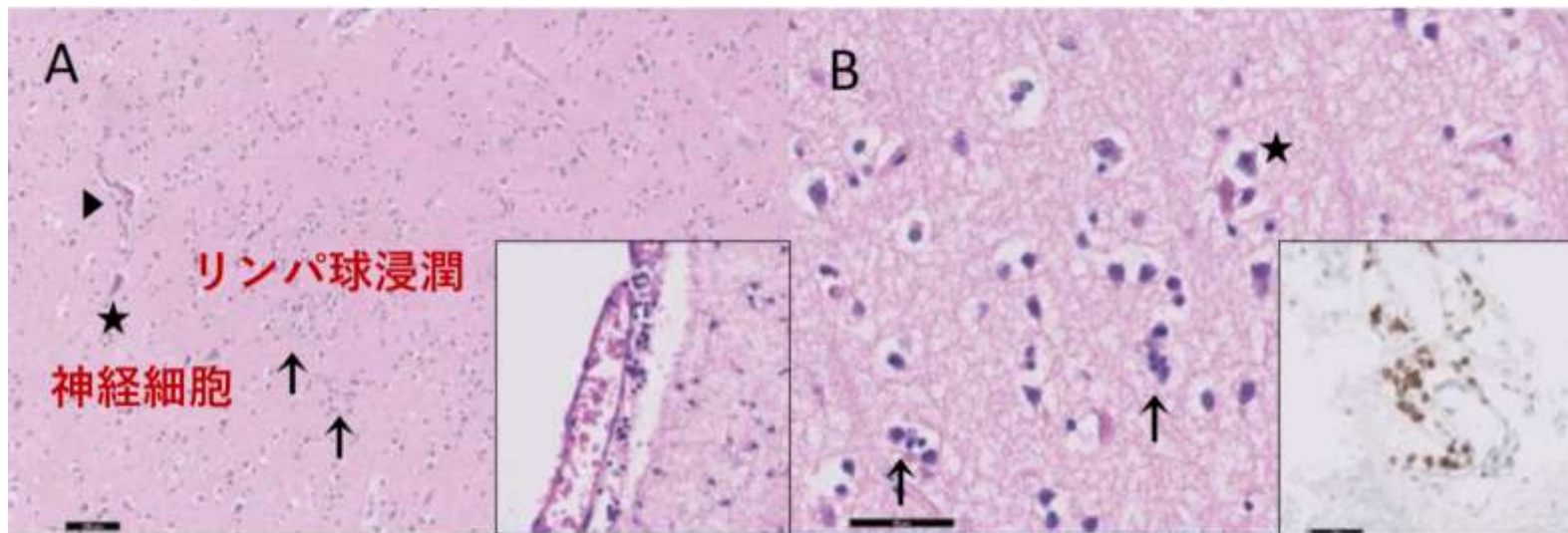
- 意識障害が持続する脳症5名の報告．椎骨・脳底動脈，内頸動脈錐体部に**血管炎**を示唆する造影所見を認めた．
 - ハーフパルス療法で劇的な改善を認めた．
- **血管炎による後方循環系＝脳幹の機能障害による意識障害．**

相反する病理の2 報告

- ① 人工呼吸器が装着され、のちに死亡した18名の検討で**脳炎を認めなかった**とする報告がある.
- ② 人工呼吸器が装着され、のちに死亡した6名の脳病理所見で、**リンパ球性汎脳炎と髄膜炎を認めた**とする相反する報告がある.

弱拡大

強拡大



血管周囲のT細胞の浸潤

脳炎患者に対する免疫療法

Brain. Oct 16, 2020
(doi.org/10.1093/brain/awaa337)

- フランスからの報告． 重度の意識障害を呈したCOVID-19関連脳炎の5名（37～77歳）の症例集積研究．
- Grausら（2016）のpossible autoimmune encephalitis（AE）の診断基準を満たす症例を対象としている．
- 5名中3名が，免疫療法（ステロイドパルス＋血漿交換）により，数日後に劇的な神経学的改善がみられた．
- レスポンダー群では頭部MRI所見が軽度の傾向．

Grausのpossible AEの基準

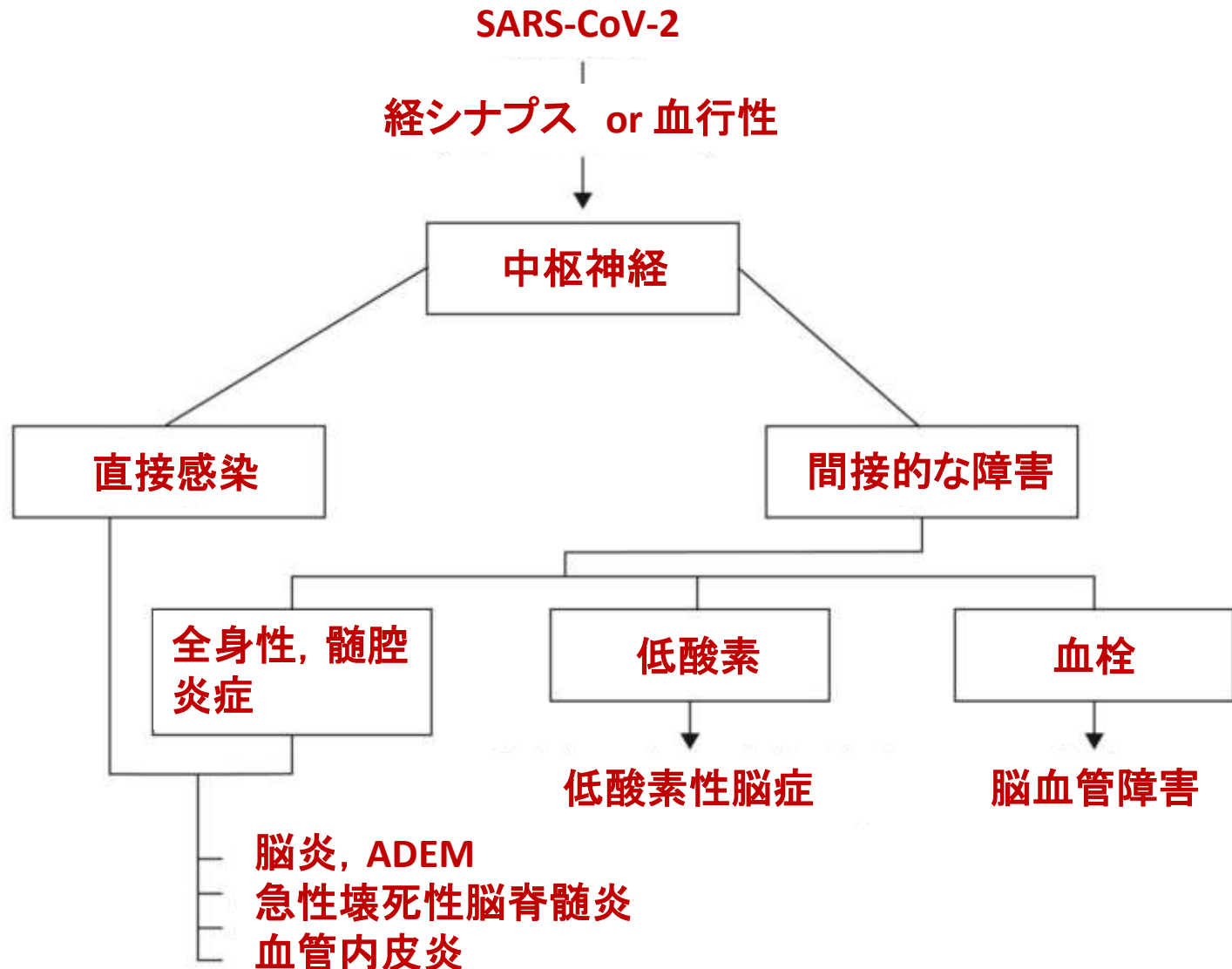
Graus F et al. Lancet Neurol
2016;15: 391-404.

以下の 3 つのすべてを満たす.

1. 3 カ月以内に急速に進行する作業記憶（短時記憶） 障害,
精神状態の変化, あるいは精神症状.
2. 少なくとも以下のいずれか 1 項目を認める.
 - 新規に出現した中枢神経巣症状
 - 既存の痙攣疾患では説明できない痙攣発作
 - 髄液細胞増加（白血球数 $>5/\mu\text{l}$ ）
 - 脳炎を示唆する頭部 MRI 異常所見
3. 他の疾患が除外できる.

脳炎・脳症の病態機序仮説

Brain. Oct 16, 2020
(doi.org/10.1093/brain/awaa337)

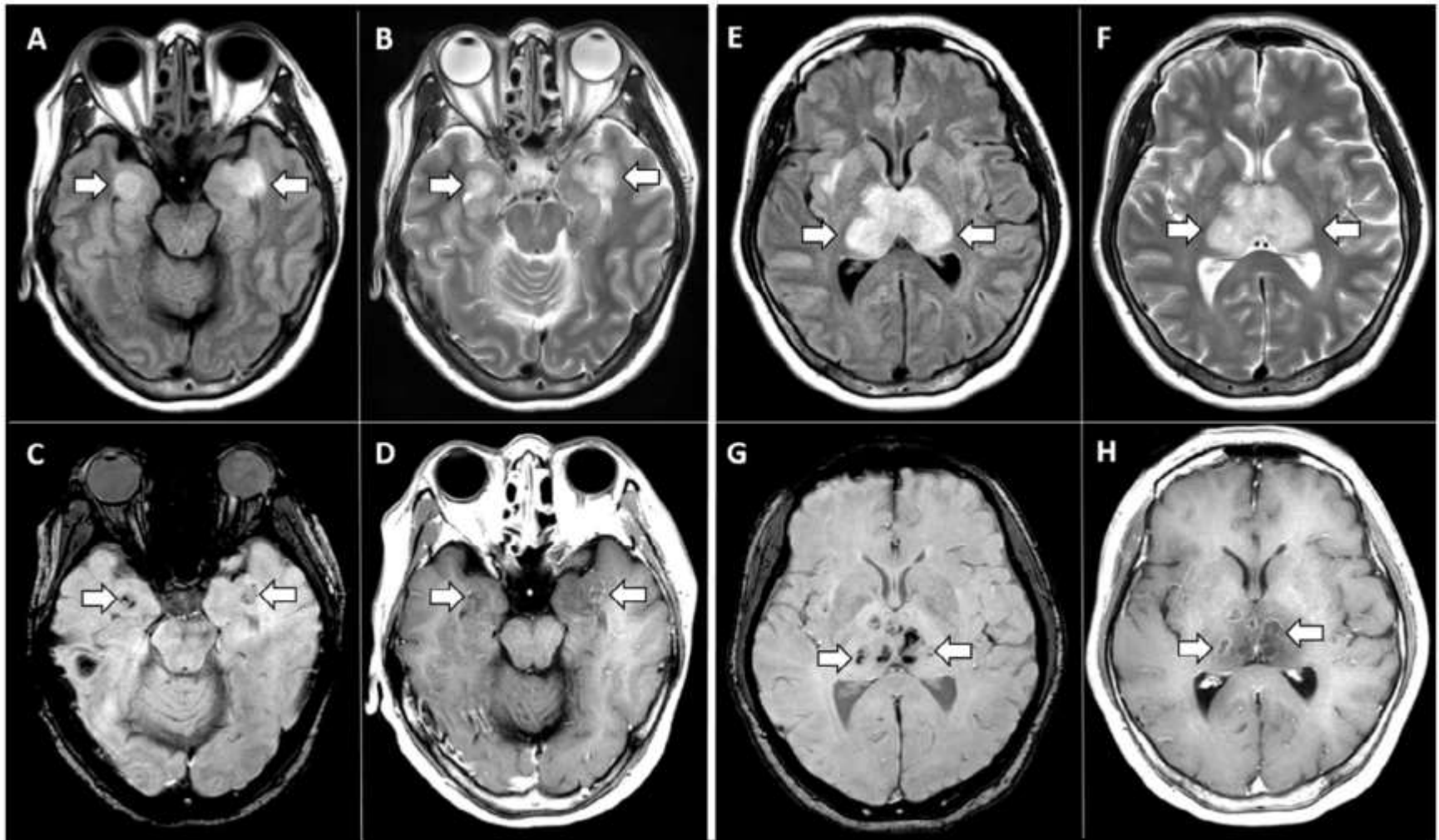


3. その他の脳炎・脳症

- ① 急性出血性壊死性脳炎
- ② 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）
- ③ 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症（MERS）
- ④ 後部可逆性脳症症候群（PRES）
- ⑤ Wernicke脳症類似

① 急性出血性壊死性脳炎

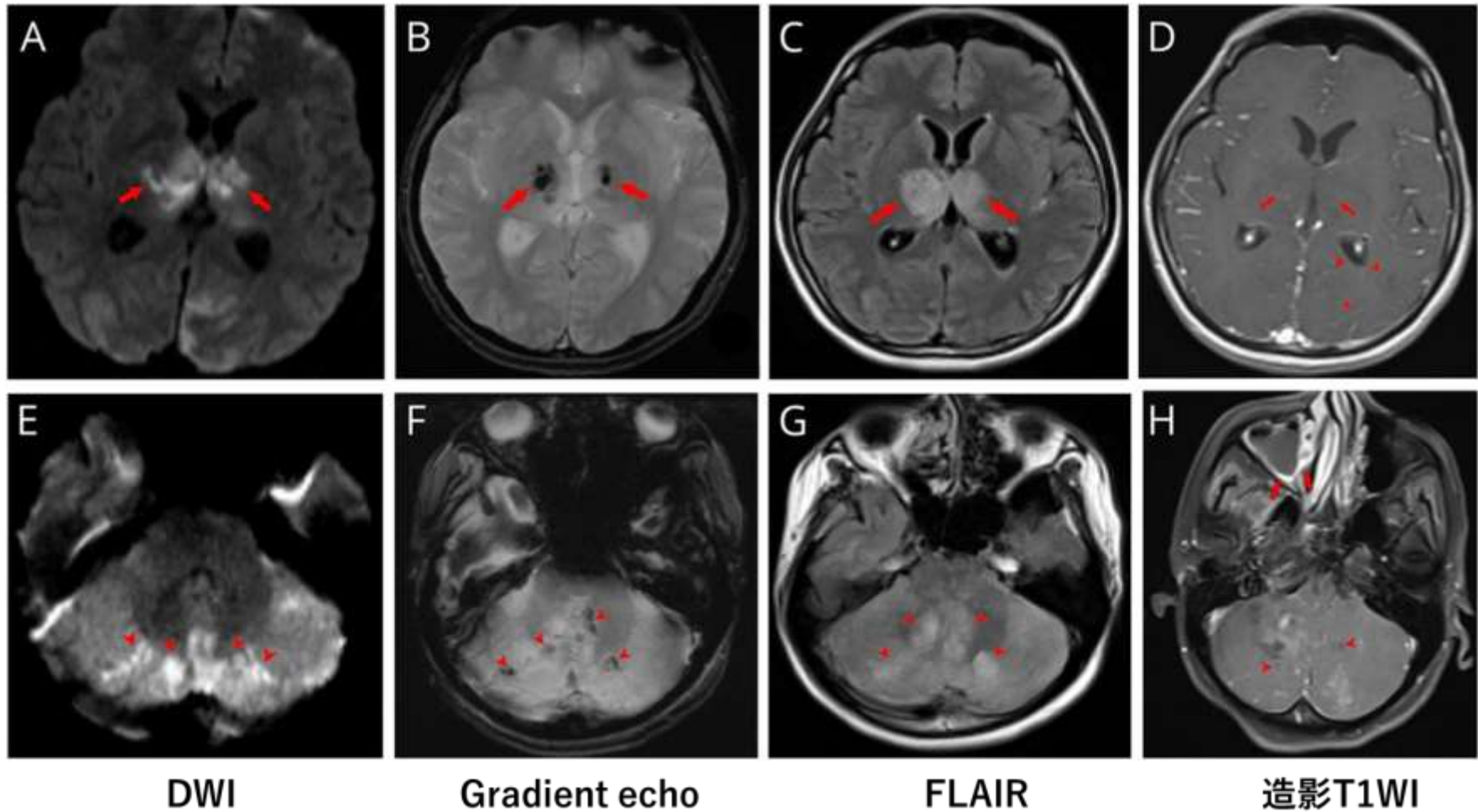
Radiology. Aug 2020.
(doi:10.1148/radiol.2020201187)



50歳女性. 意識障害, 出血を伴う対称性視床病変＋海馬病変

急性出血性壊死性脳炎

Neurology. June 4, 2020.
(doi.org/10.1212/NXI.0
0000000000000801)

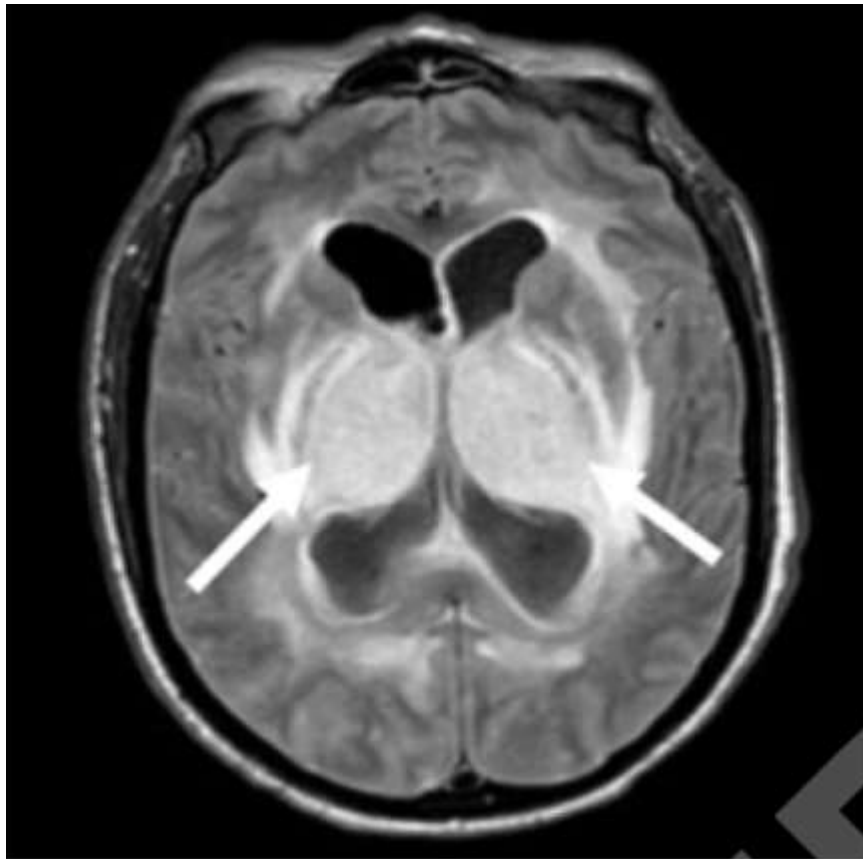


33歳女性. けいれん重積, 出血を伴う対称性視床病変 + 小脳病変

より重症例の報告 致死性壊死性脳炎

Neurol Clin Pract. August 18, 2020
(doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000945)

56歳男性. 発症36時間後死亡, 髄液PCR陰性, 脳室圧迫＋水頭症.



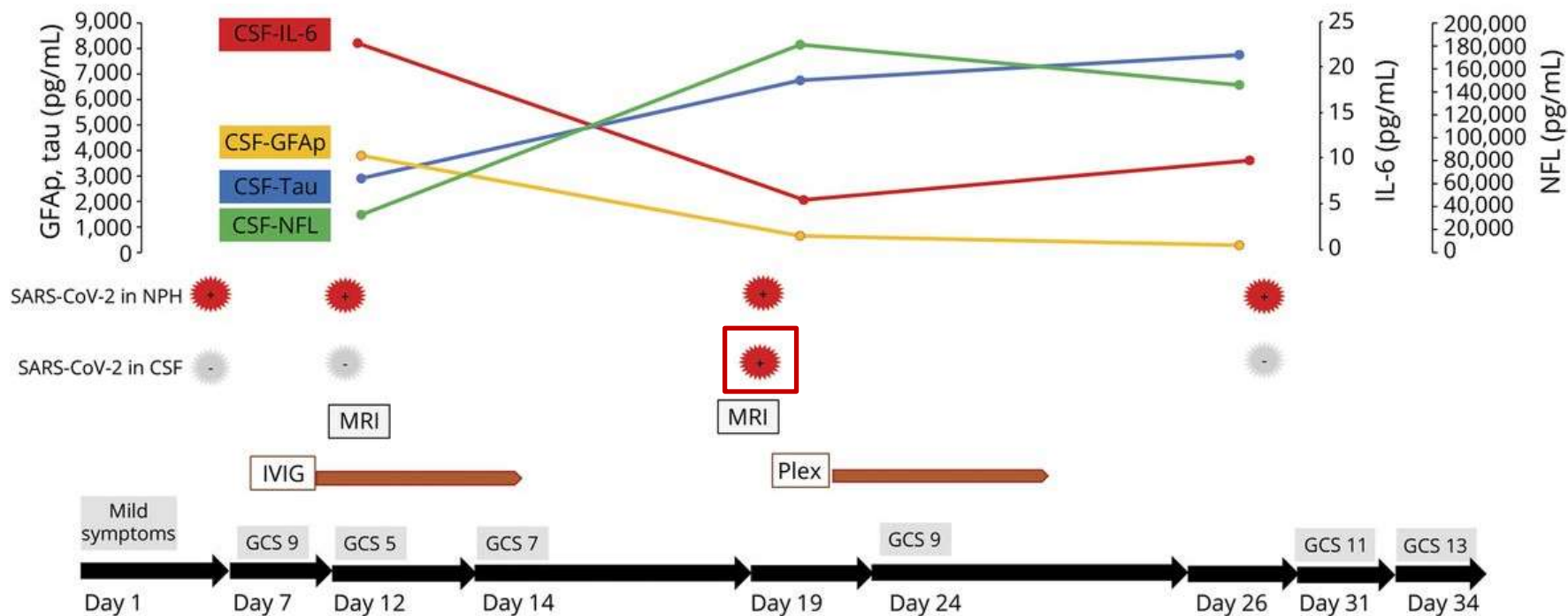
両側視床病変 (FLAIR)



視床低信号＋小脳造影病変 (T1WI)

壊死性出血性脳症における 高サイトカイン血症

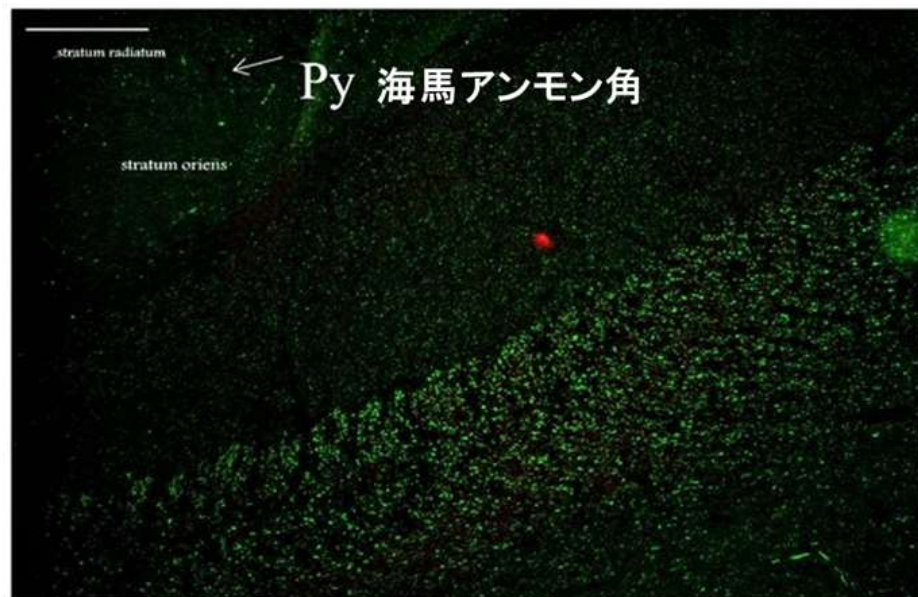
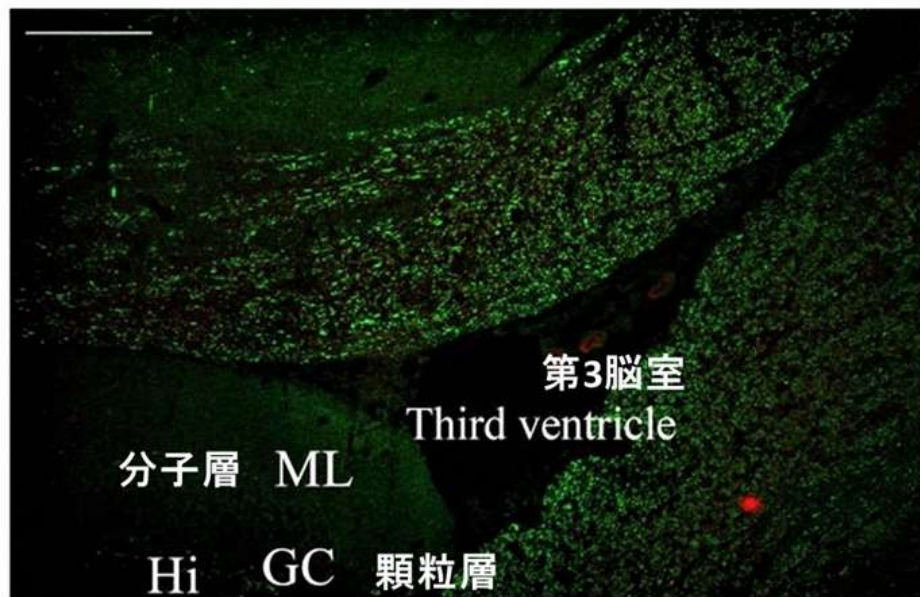
Neurology. June 25, 2020
(doi.org/10.1212/WNL.00000000000010250)



- 髄液中IL6とGFAPは病初期に高値で徐々に低下した。
- IVIGと血漿交換で，症候とIL6値は速やかに改善した。
- 髄液タウとニューロフィラメント軽鎖は遅れて増加した。

壊死性出血性脳症における 未知の自己抗体

J Neurol Neurosurg Psychiatry. Jul
10, 2020 (doi.org/10.1136/jnnp-
2020-323678)



- 51歳男性，発症21日目に昏睡．髄液PCR陰性．
- サル小脳スライス，ラットの海馬スライスにて，脳室周囲，
歯状回の近傍（左）や海馬アンモン角の近傍（右）に認めた．
- 免疫療法にて神経症状は改善．
- 神経抗原を標的としたIgGによって脳症が生じた可能性．

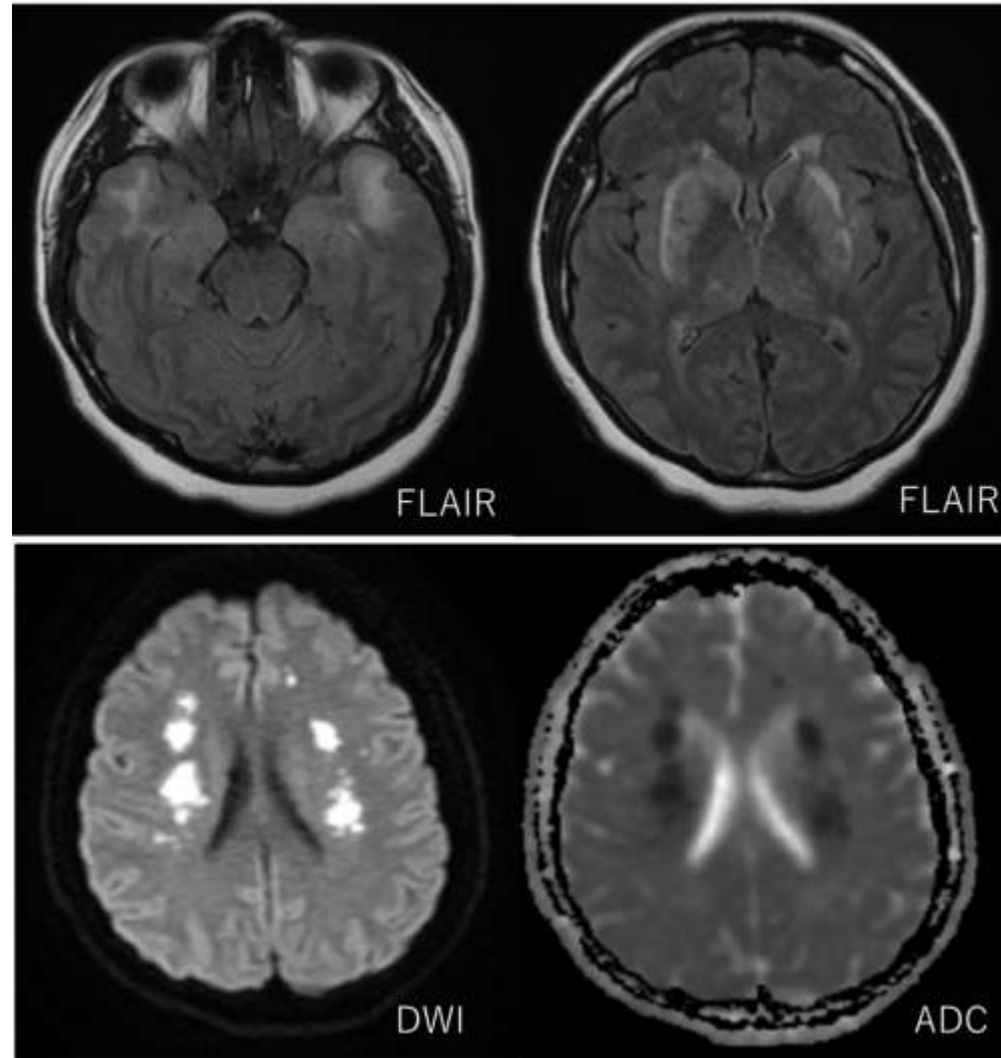
② 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）

40歳代女性.

頭痛，筋痛で発症後11日目に球麻痺，失語症を呈した.

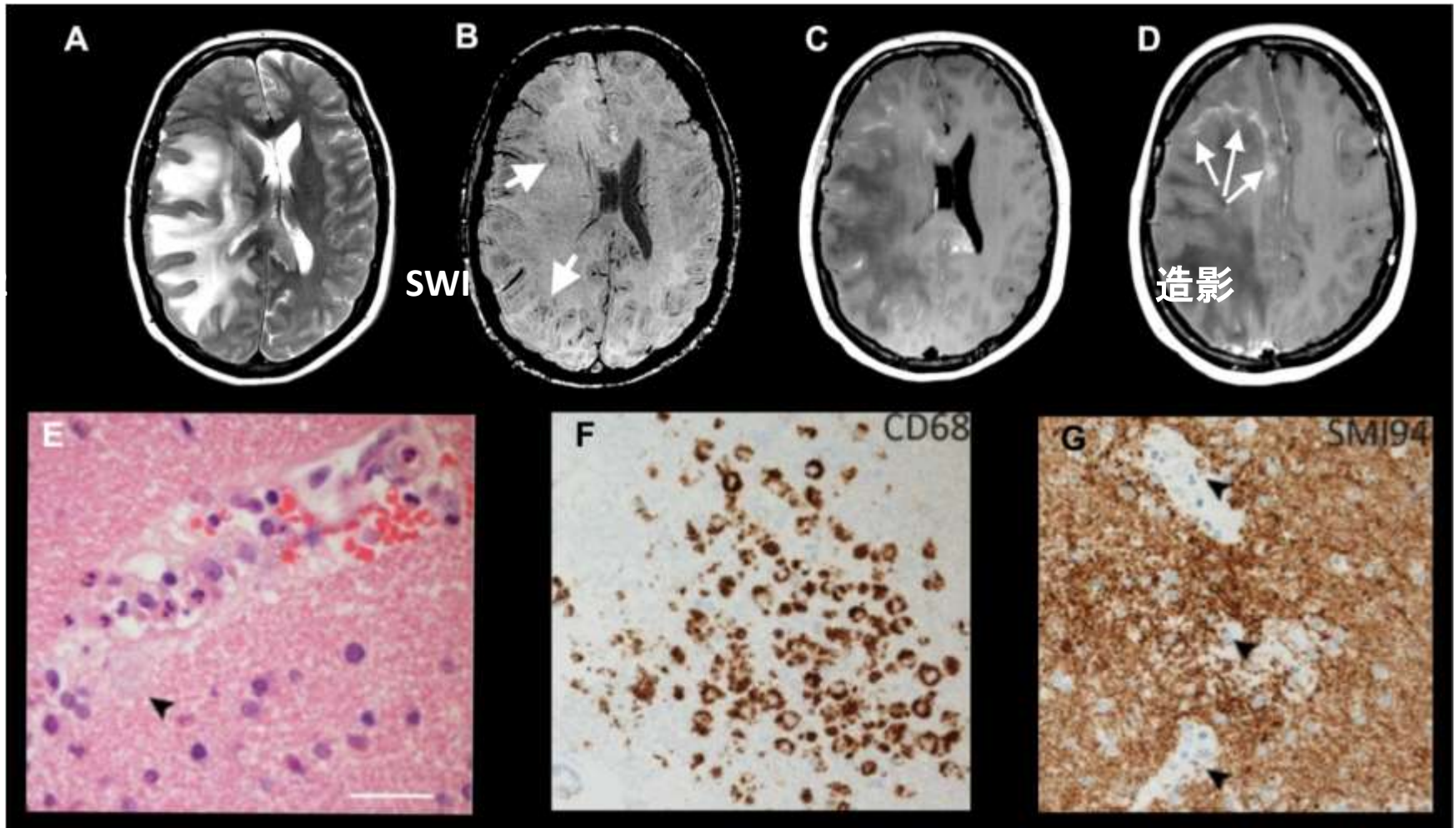
頭部MRIでは前頭・側頭葉白質，側頭葉極，外包，視床に異常信号を認めた.

ヒドロキシクロロキンとIVIGによる治療が行われ，徐々に改善した.



症例集積研究（英国） 5/9 名で出血性変化を認めた

Brain. July 08, 2020
(doi.org/10.1093/brain/
awaa240)



好中球やマクロファージ浸潤

マクロファージ (CD68)

ミエリン崩壊 (MBP 染色)

ADEMの劇症型？ 同心円状の脱髄パターンを示す 急性出血性白質脳炎

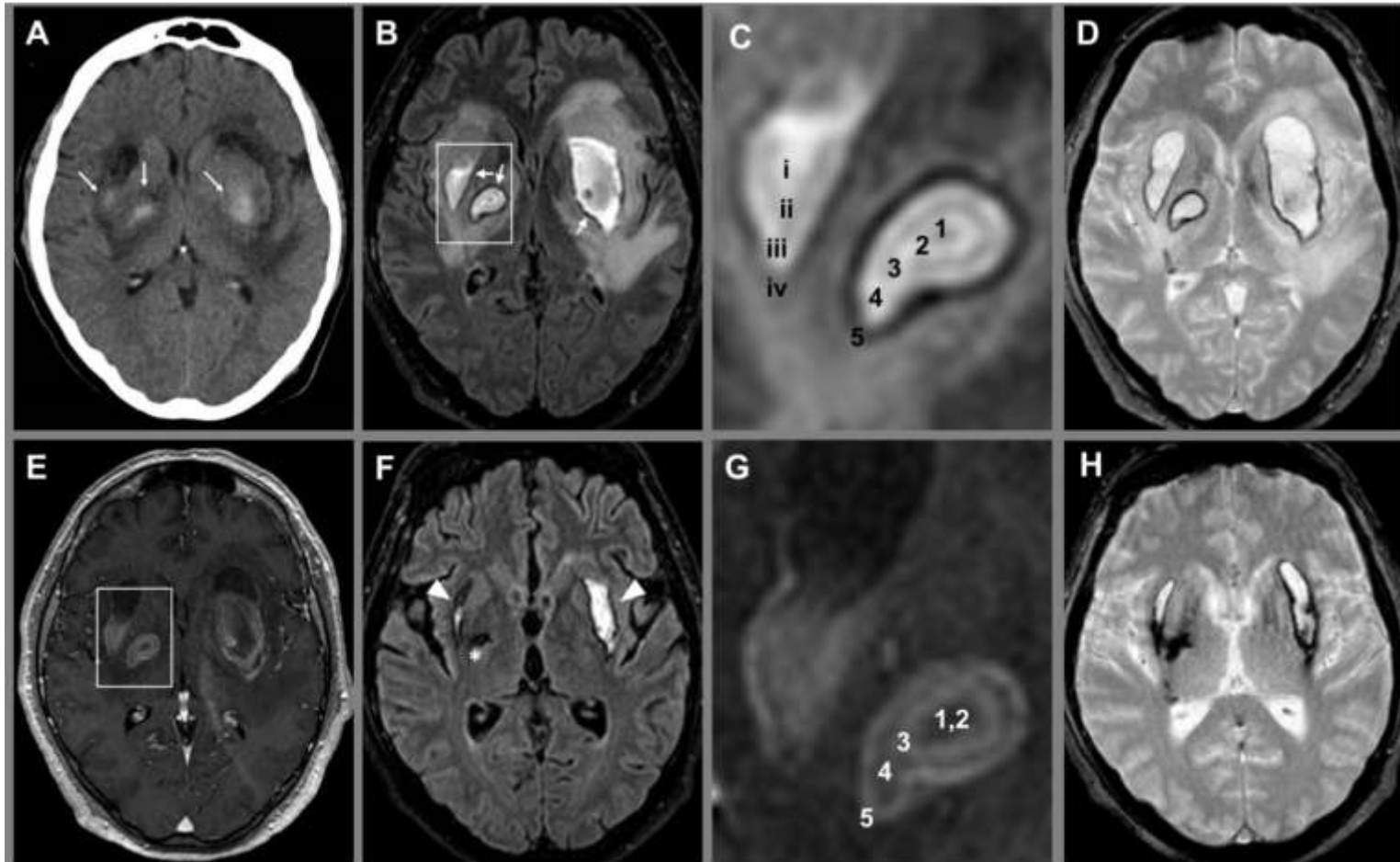
Brain. Oct 16, 2020
(doi.org/10.1093/brain/a
waa375)

CT 出血

FLAIR

ヘモジデリン+同心円状脱髄

T2* 出血



T1 造影

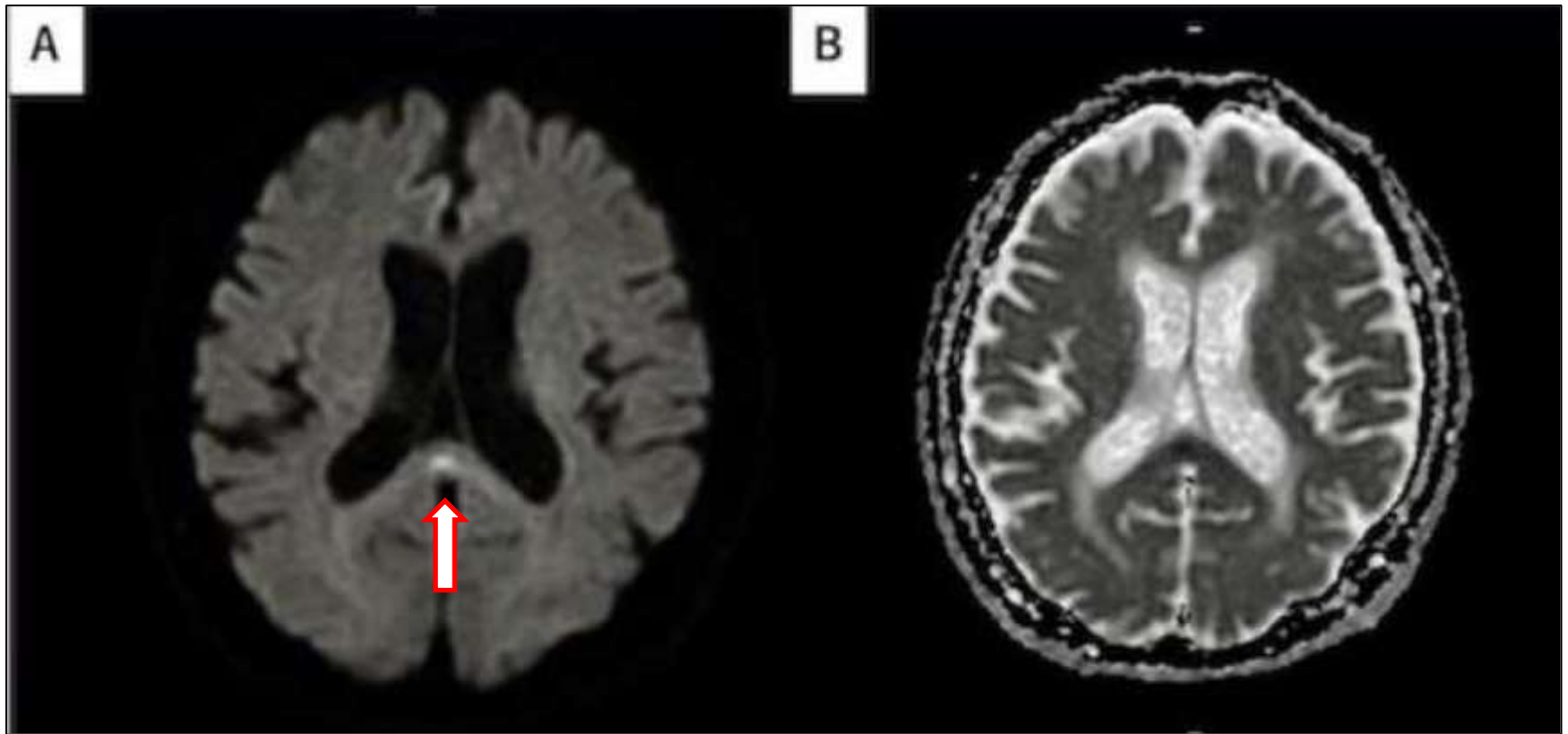
FLAIR 1M後

T1造影

T2* 1M後

③ 可逆性脳梁膨大部病変を 有する軽症脳炎・脳症（MERS）

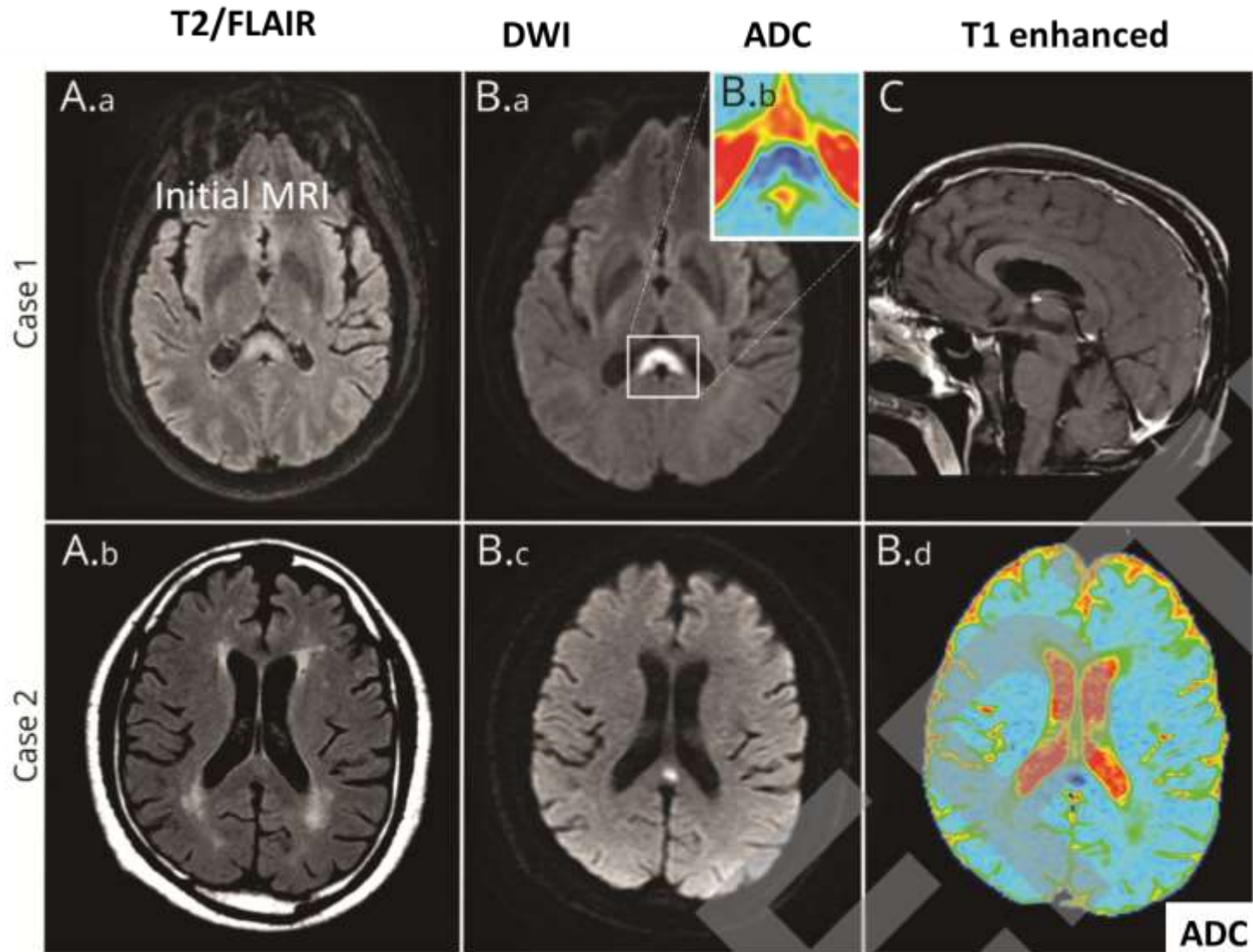
J Neurol Sci. Aug 15. 2020
(doi: 10.1016/j.jns.2020.
116941)



75歳男性（自報告例）．
運動時振戦と失調性歩行にて発症．脳梁の異常信号を認めた．
遅れて呼吸器症状を呈したが，小脳性運動失調は速やかに消失した．

脳梁膨大部病変の細胞傷害性浮腫

Neurology. Sep 16, 2020
(doi.org/10.1212/WNL.00000000010880)



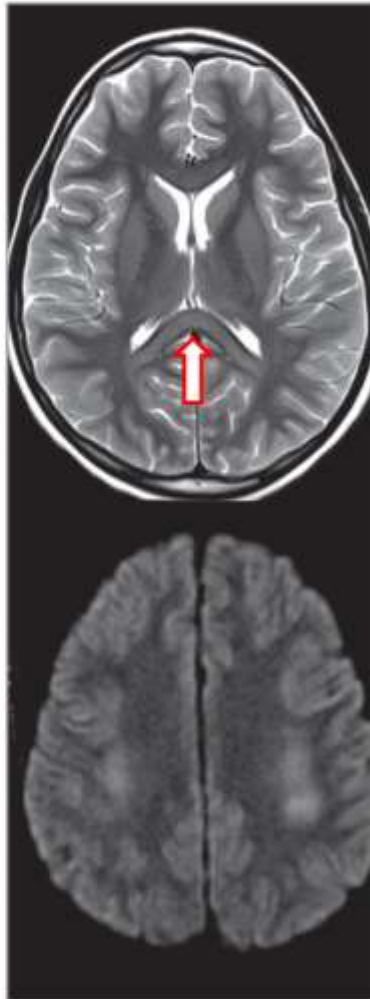
脳梁膨大部病変を認めた 小児例 4 例の報告

JAMA Neurology. July 1, 2020.
(doi.org/10.1001/jamaneurol.
2020.2687)

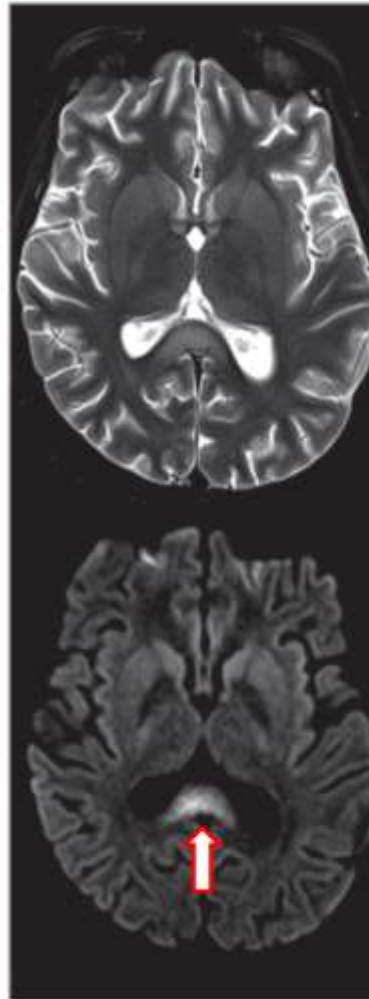
A Computed tomography
of patient 1 on day 5 and
day 12



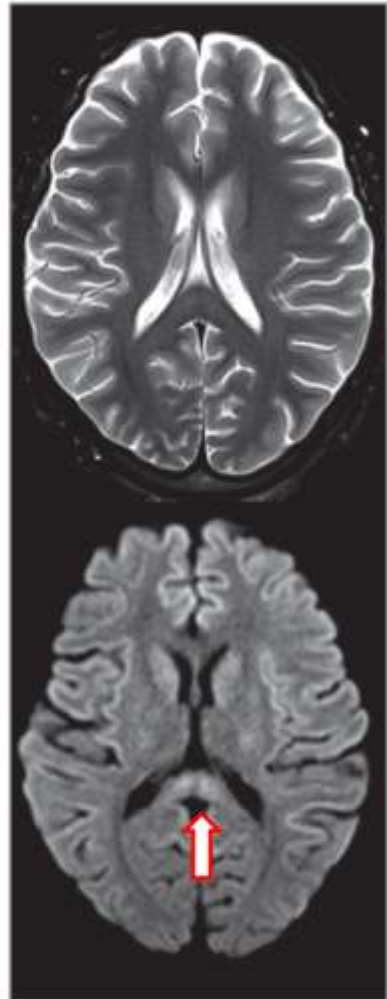
B Magnetic resonance
imaging of patient 2
on day 1



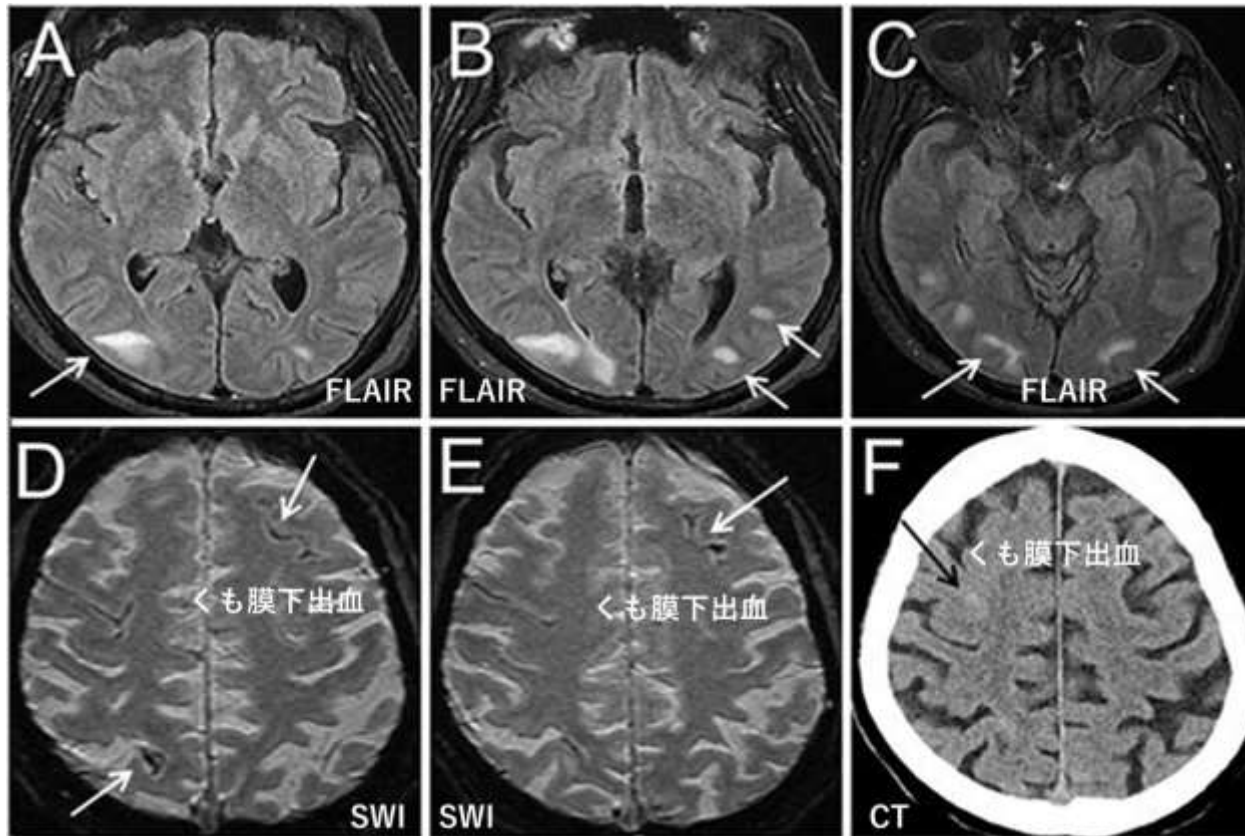
C Magnetic resonance
imaging of patient 3
on day 21



D Magnetic resonance
imaging of patient 4
on day 5



④ 後部可逆性脳症症候群 (PRES)

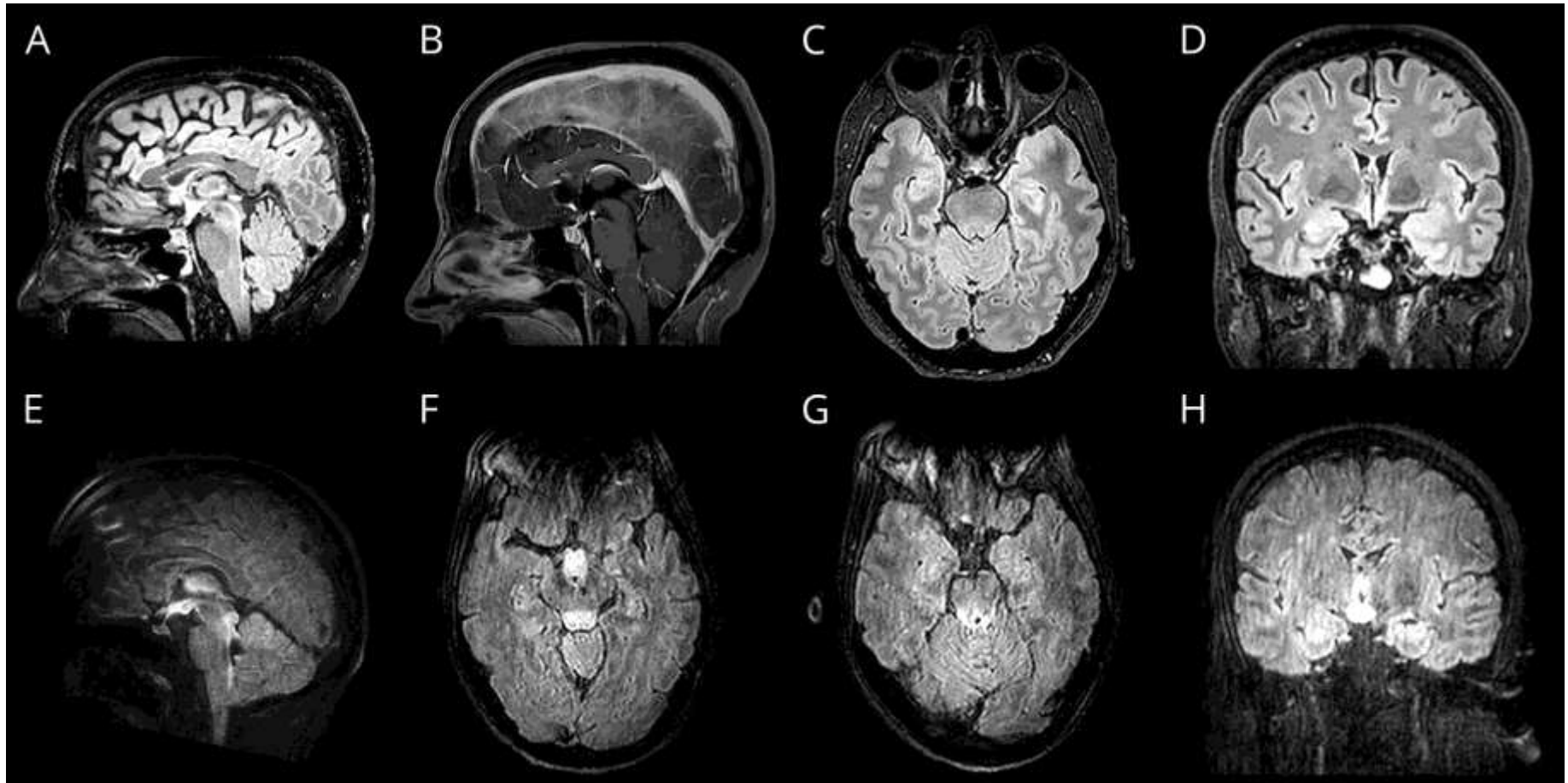


J Neurol Sci. May 22, 2020
(doi.org/10.1016/j.jns.2020.116943)

人工呼吸器装着中に、**著明な血圧上昇**を呈し、離脱後に意識障害をきたした2症例。感染に伴う**血管内皮障害**により、**血圧の自動調節能の障害**が生じたものと考えられた。

⑤ Wernicke脳症類似例

Neurol Neuroimmunol
Neuroinflamm. June 25, 2020
(doi.org/10.1212/NXI.000000
0000000823)



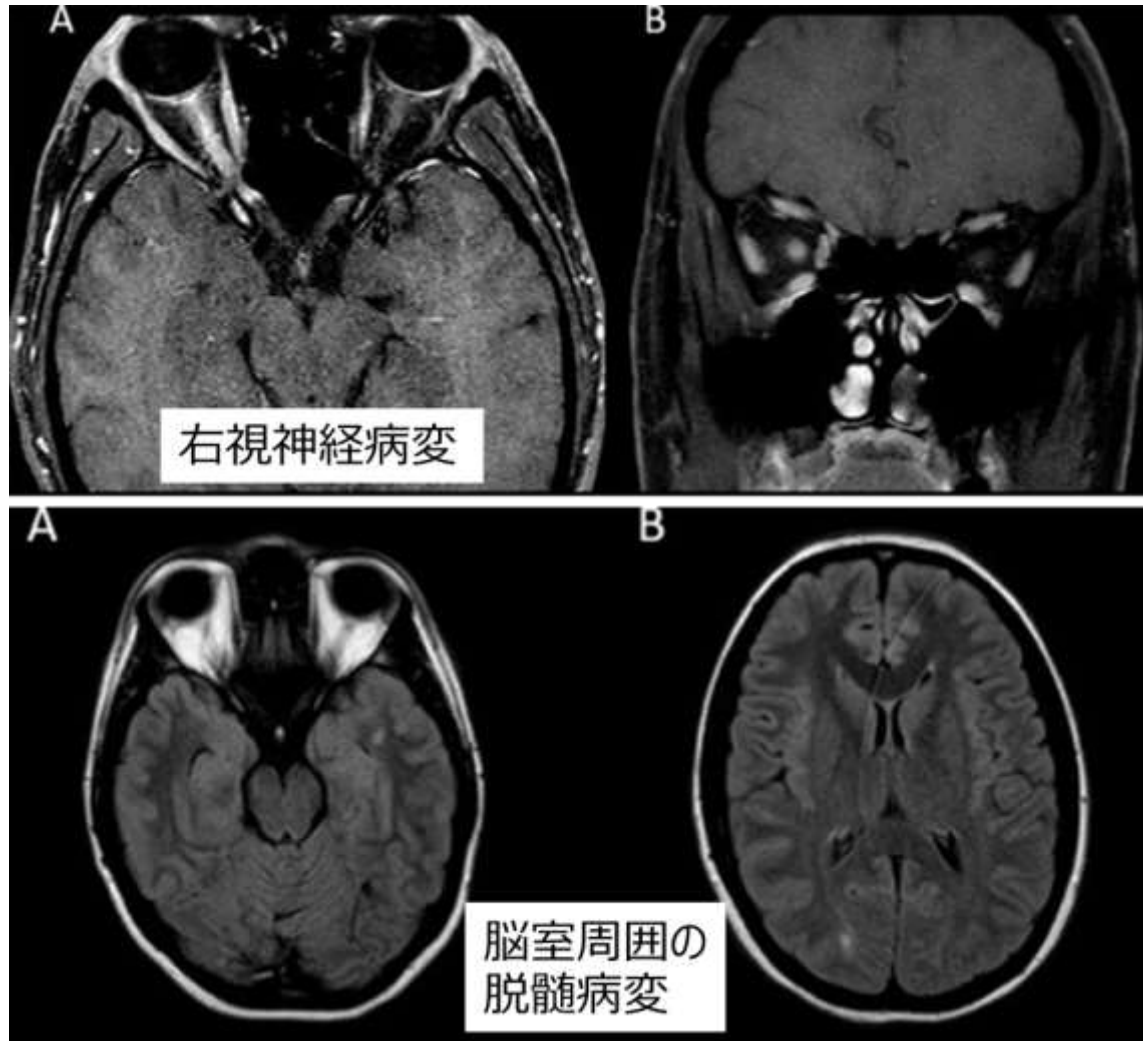
外転神経麻痺と脳症を呈した60歳と35歳の女性。
いずれも、**橋**、**乳頭体**、**視床下部**に異常信号を認めた。

4. 多発性硬化症/抗MOG抗体関連疾患

COVID-19感染後に
MSを発症した29歳女性。
右視力低下にて発症し、
視野欠損と眼痛、錐体
路徴候を呈した。

ステロイドパルス療法後、
徐々に改善した。
ウイルス感染により誘導さ
れた免疫機構が、MSの
発症に関与した可能性。

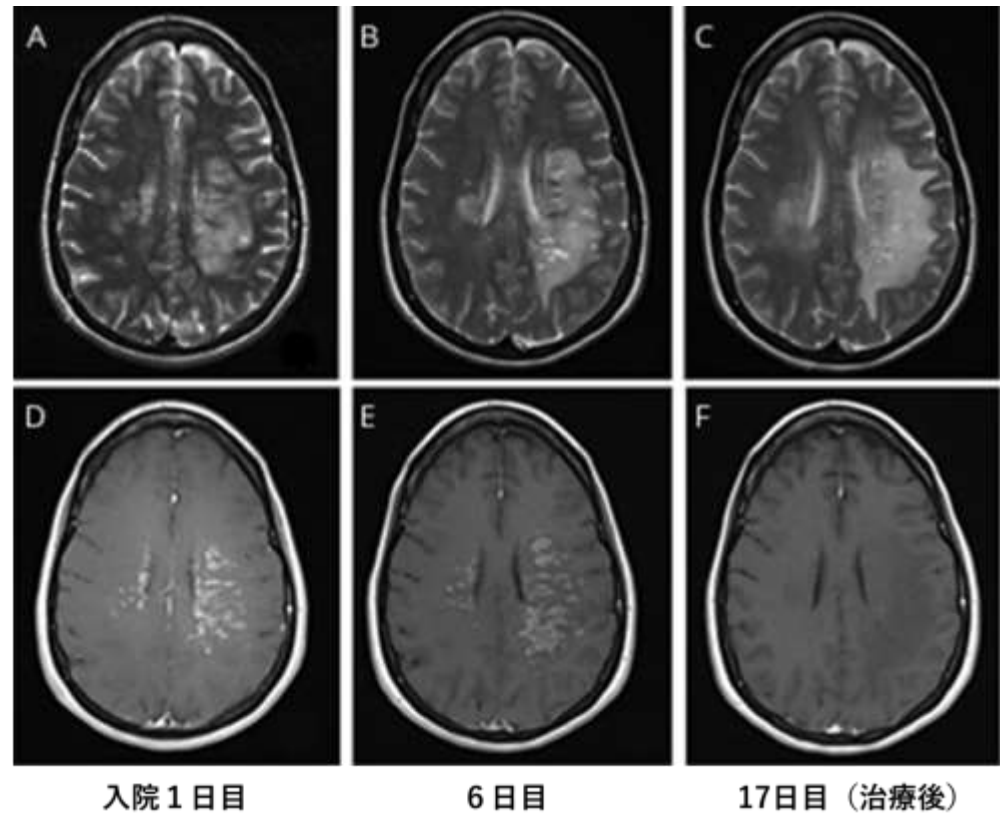
Multiple Scler Relat Disord.
July 06, 2020
(doi.org/10.1016/j.msard.20
20.102377)



② 抗MOG抗体関連疾患

- 呼吸器症状にて発症後，失語と右手の筋力低下が進行．髄液PCR陰性．
- パルス療法，血漿交換にて速やかに改善．
- 血管内皮障害により，**抗MOG抗体が中枢神経系に侵入した可能性**がある．

T2WI



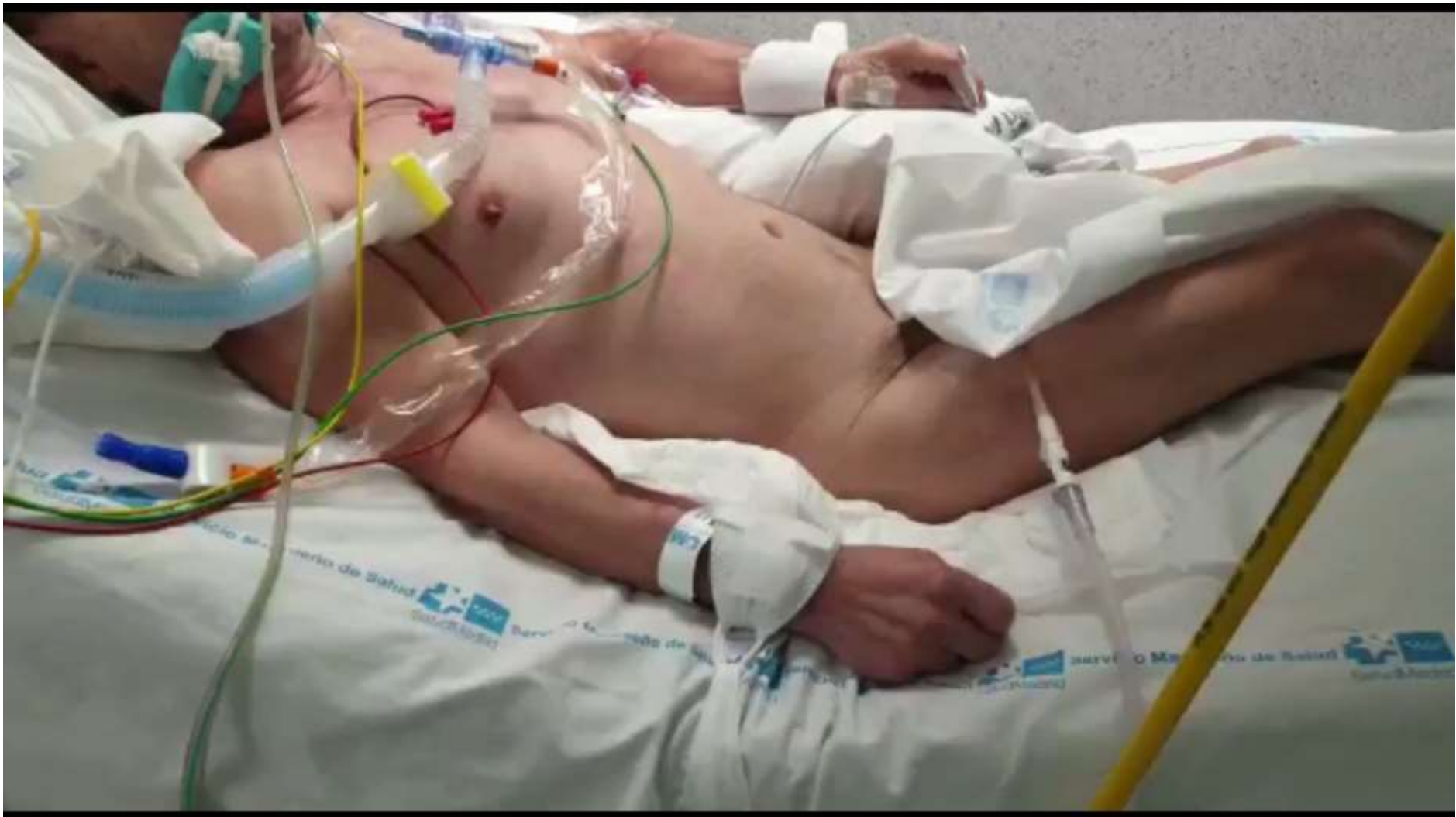
5. 運動異常症

- ① 全身性ミオクローヌス
- ② オブソクローヌス・ミオクローヌス症候群
- ③ 遅発性運動異常症
- ④ 感染後パーキンソニズム

① 全身性ミオクローヌス

Neurology. May 21, 2020
(doi.org/10.1212/WNL.00000000000009829)

- 3症例（63～88歳）の報告.
- いずれも炎症症状，嗅覚障害後に軽度の過眠症に引き続いてミオクローヌスを呈した．陽性，陰性いずれのミオクローヌスも認め，鼻咽頭，顔面，上肢に出現した．
- ステロイドパルス療法を行ったところ，消失ないし改善したことから，
感染後・免疫介在性ミオクローヌスと考えられた．



Neurology. May 21, 2020
(doi.org/10.1212/WNL.0000000000009829)

② オプソクローヌス・ ミオクローヌス症候群

Neurology. Oct 1, 2020
(doi.org/10.1212/WNL.000000
0000010978)

- インドからの症例報告．中年男性が，COVID-19の呼吸器感染の回復から3週間後に，体のふらつきとミオクローヌスを呈した．
- 診察時，オプソクローヌス，皮質性ミオクローヌス，小脳性運動失調を呈していた．他の失調を呈する原因は否定された．
- ステロイドパルス療法，バルプロ酸，クロナゼパム，レベチラセタムにて1週間後に回復した．



Neurology. Oct 1, 2020
(doi.org/10.1212/WNL.00000000000010978)

③ 遅発性運動異常症

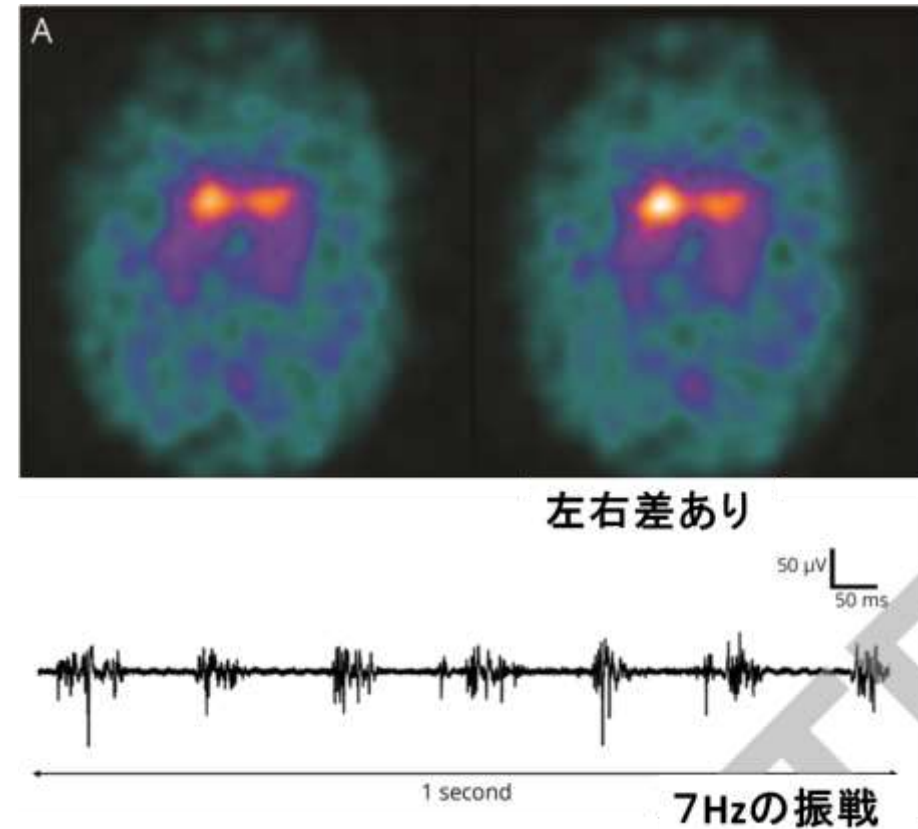
Eur J Neurol.
2020;10.1111/ene.14474.
doi:10.1111/ene.14474

- 人工呼吸器離脱後14～31日目に運動異常症を呈した5症例.
- 4名に上肢の姿勢時・動作時の不随意運動が認められ,
1名は右半身優位の動作時振戦であった.
- 電気生理学的検査では, 大脳皮質および皮質下ミオクローヌスが示唆された.
- 病態機序として, ①ウイルスによる直接的な中枢神経系の障害, ②感染後・免疫介在性の障害, ③代謝性, 低酸素血症後ミオクローヌスの可能性が考えられた.

④ 感染後パーキンソニズム

Neurology. July 8, 2020
(doi.org/10.1212/WNL.00000000000010282)

- 58歳男性.
- 人工呼吸器離脱後に**全身性ミオクローヌス**が出現し消失.
- さらに意識障害, **非対称性の運動緩慢・筋強剛と安静時, 姿勢時振戦**, 垂直方向性眼球運動障害, **オプソクローヌス**を呈した.
- 頭部MRIでは異常なし.
- とくに治療をせずにパーキンソニズムは改善傾向を示した.



6. ニューロパチー

- ① ギラン・バレー症候群
- ② ミラー・フィッシャー症候群
- ③ 単独末梢性顔面神経麻痺
- ④ 急性炎症性有痛性多発神経根炎
- ⑤ ARDSに対する腹臥位による圧迫性ニューロパチー

① ギラン・バレー症候群（GBS）

37名の症例集積研究

Muscle Nerve. July 17, 2020
(doi.org/10.1002/mus.27024)

COVID-19発症から GBS発症までの期間	3－28日
臨床像	臨床像および重症度は通常のGBSと同様
病型	AIDP 64.8% > AMSAN, MFS 13.5% > AMAN 2.7%
髄液検査	蛋白細胞解離 76% PCRを行った18例全例で陰性
抗ガングリオシド抗体	17例中MFSの2名でのみ陽性 (アジアαGM1およびGD1b)
治療	IVIG 33例, 血漿交換 1例, 併用 2例
予後	8週間以内に改善 33例 (89%) 死亡 1例

Systematic review

Eur J Neurol. Aug 5, 2020
(doi.org/10.1111/ene.14462)

- 14論文, 計18名を対象としたsystematic review.

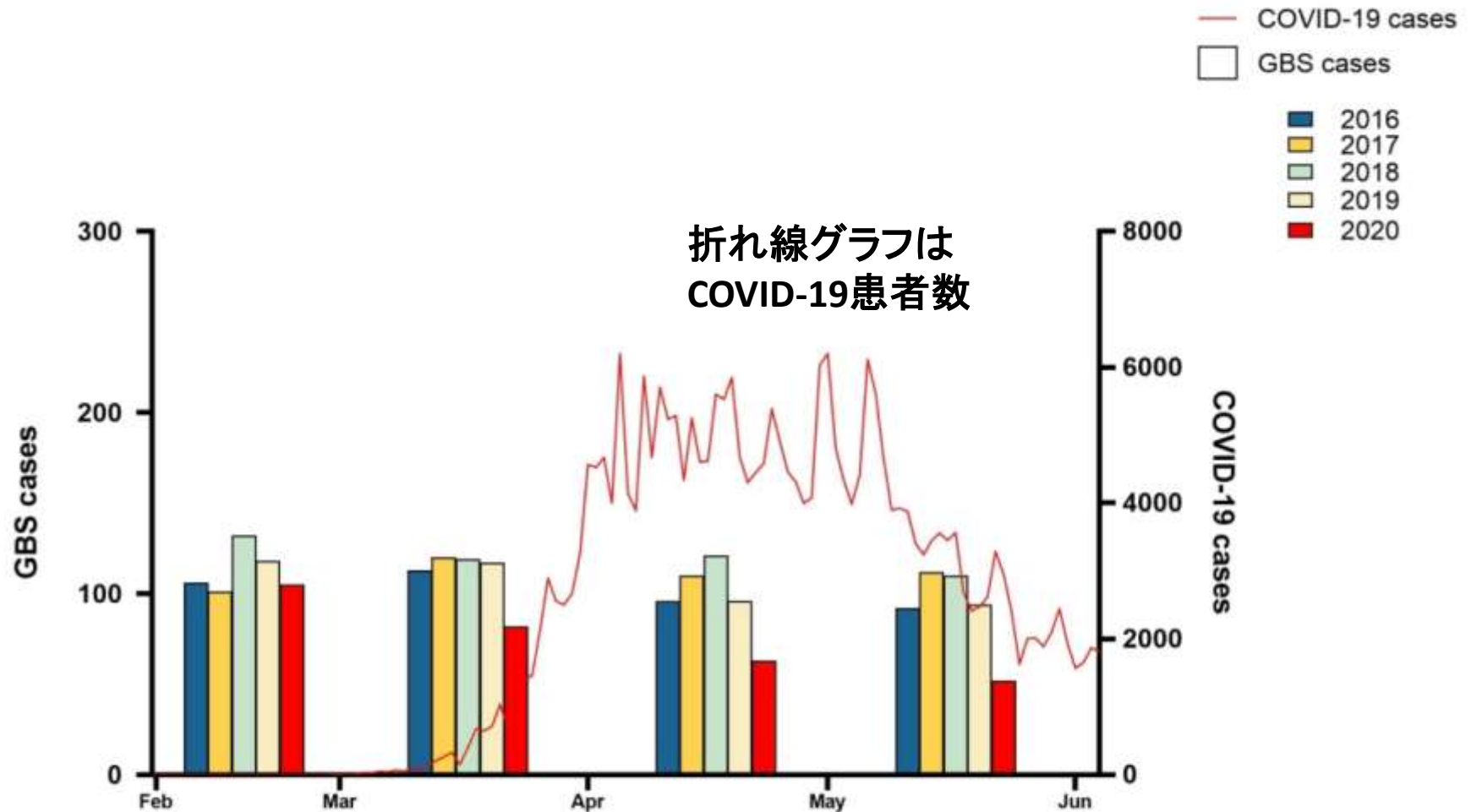
COVID-19発症から GBS発症までの期間	–8日（8日前）～24日（中央値10日）
臨床像・病型	ほとんどの患者は脱髄型の典型的GBS
予後	人工呼吸器装着 8例（44%） . 死亡が2例（11%） .

- しかし, GBSの全体的な有病率がパンデミックの発生以来,
Zikaの場合のように増加していないことから, COVID-19とGBS
の因果関係に疑念を示す報告もある.

Eur J Neurol. Sep 25, 2020
(doi.org/10.1111/ene.14544)

英国からは因果関係を 否定する報告

Brain. Dec 14, 2020
(doi.org/10.1093/brain/awaa433)



むしろ, 2020年3-5月(赤)は減少している

② ミラー・フィッシャー症候群 (MFS)

Neurology. April 17, 2020,
doi.org/10.1212/WNL.00000
00000009619

	症例 1	症例 2
診断	MFS	MFS (不全型)
先行感染	呼吸器症状	下痢
神経所見	核間性眼筋麻痺, 動眼神経麻痺, 腱反射消失, 失調	両側外転神経麻痺, 腱反射消失
抗ガングリオシド抗体	抗GD1b抗体陽性	未検
髄液PCR	陰性	陰性
治療・経過	IVIG 2 週後には改善	アセトアミノフェン 2 週後には改善

③ 単独末梢性顔面神経麻痺

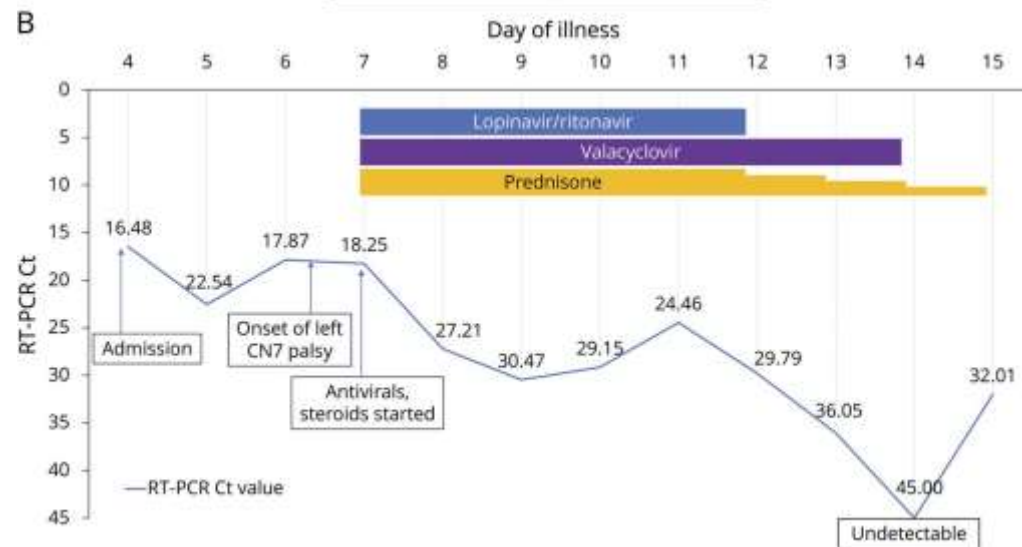
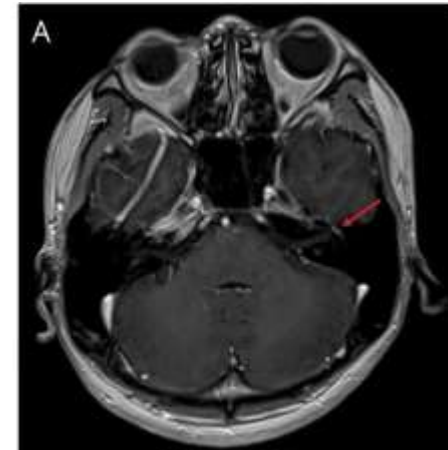
Eur J Neurol. August 27, 2020.
(doi.org/10.1111/ene.14493)

- 急性発症の左顔面神経麻痺にて入院した57歳女性.
- 髄液PCRは陰性.
- ステロイドは使用せず, 通常治療を行い, 1ヶ月後には改善した.
- 7日前に一過性の疲労, 筋痛, 軽度の咳嗽を認めたことから, 免疫介在性の病態機序が疑われた.

単独末梢性顔面神経麻痺

Neurology. 95:364-367, 2020.

- 27歳の男性
- 呼吸器症状の4日後に左側の頭痛, 6日後に左顔面の筋力低下を呈した.
- その他の神経学的所見に異常なし.
- プレドニゾン, バラシクロビル, ロピナビル/リトナビル投与後. ウイルス量は急速に減少した.



④ 突発性感音性難聴

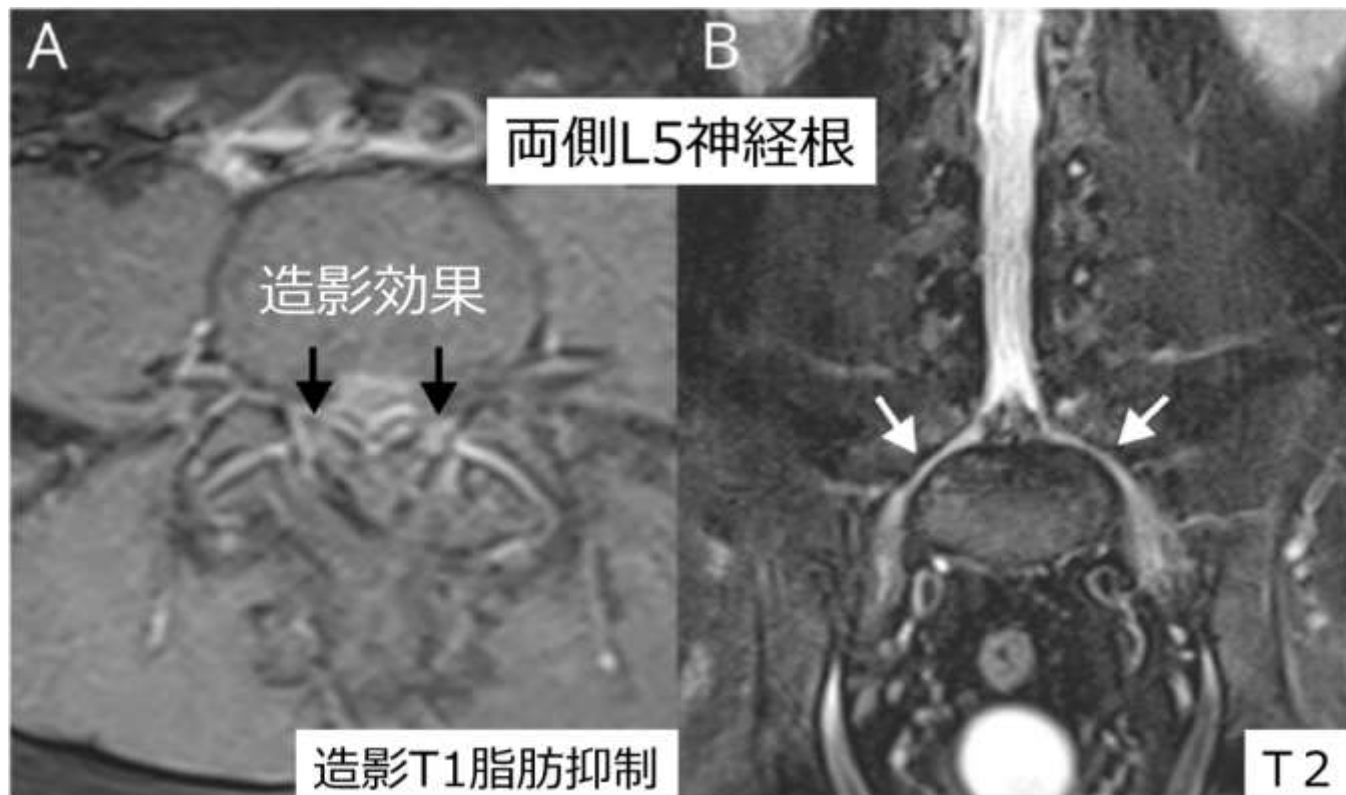
BMJ Case Reports CP 2020;13:e238419
(doi.org/10.1136/bcr-2020-238419)

- COVID-19にて発症10日後に人工呼吸器管理をされ、30日後に抜管した7日目に、難聴に気づかれた45歳.
- 耳鼻科にて、難聴の他の原因は除外された.
- 文献では4例のCOVID-19関連難聴症例が報告されていた.
- COVID-19では突発性感音性難聴が生じうることを認識し、**スクリーニング**することで、ステロイド治療のタイミングを逃さないようにする必要がある.

⑤ 急性炎症性有痛性 多発神経根炎

Neurol Clin Pract. July 28, 2020
(doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000910)

- 38歳男性．呼吸困難にてICUに入室，人工呼吸器を要した．
- 15日後に両下肢近位部に**耐え難い痛み**を呈し，モルヒネ等を要した．
両側L5支配筋の筋力低下，両下肢の痛覚低下，アロディニアあり．
IVIGにて徐々に改善した．



⑥ ARDSに対する腹臥位による 圧迫性ニューロパシー

Br J Anaesth. September 04, 2020
(doi.org/10.1016/j.bja.2020.08.045)

11名の患者の報告.

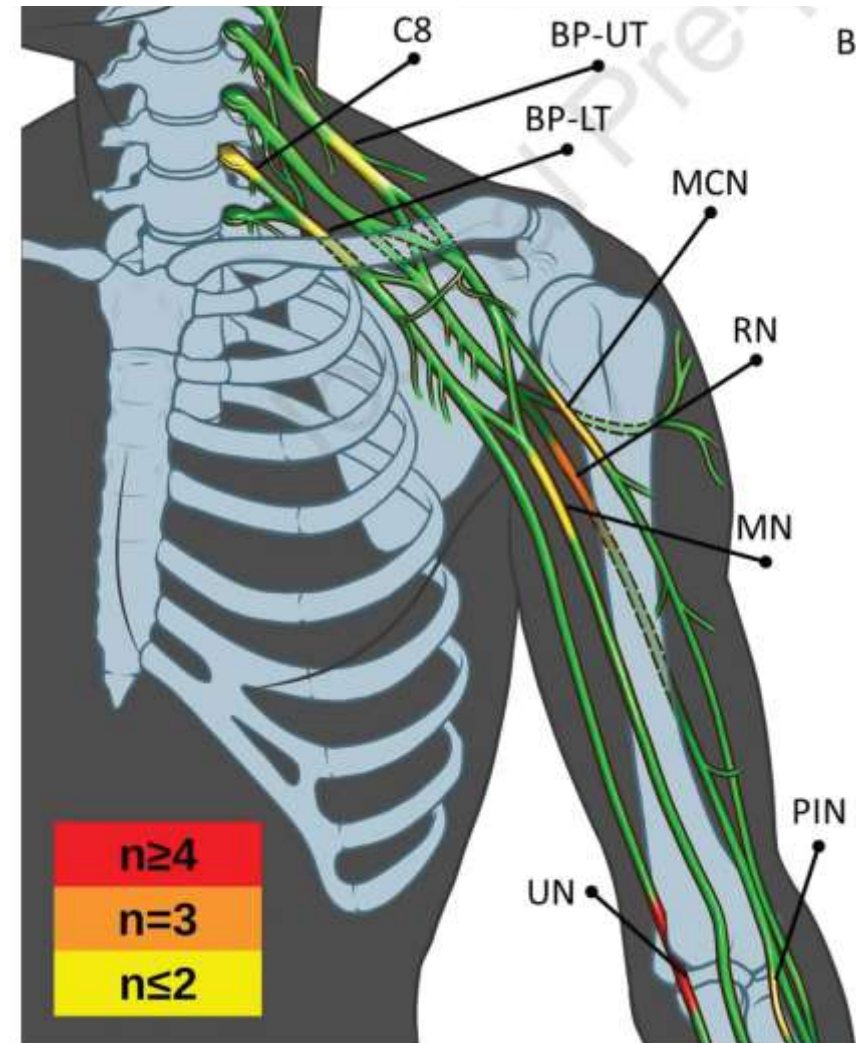
尺骨神経 (6) , 橈骨神経 (3)

坐骨神経 (3) , 上腕神経叢 (2)

正中神経 (2) .

94.7%が軸索損傷.

肘, 上腕, 肩における末梢神経の
長時間の圧迫や伸展を避ける必要
がある.



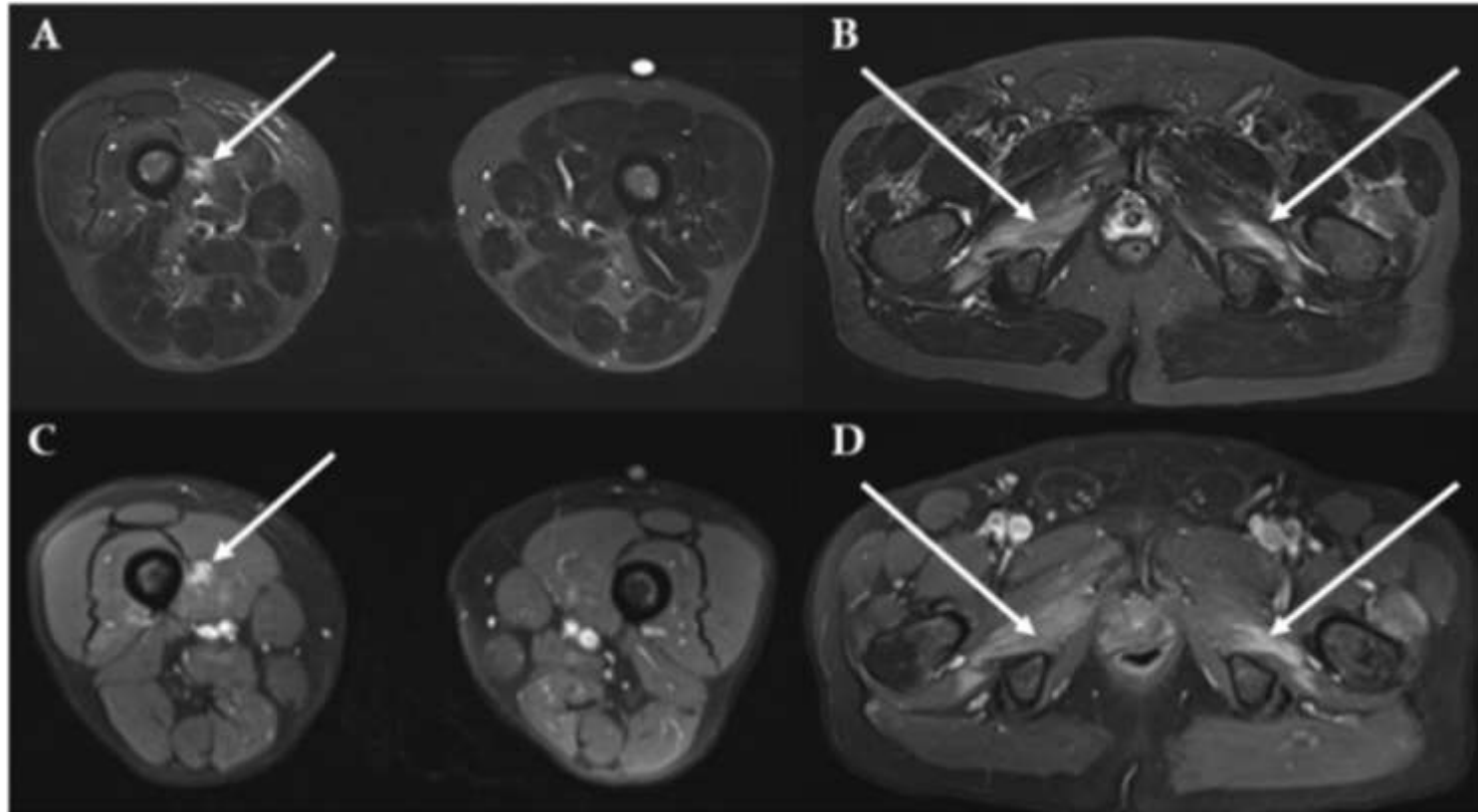
7. 神経筋接合部疾患 重症筋無力症

Ann Intern Med. Aug 10, 2020
(doi.org/10.7326/L20-0845)

症例	3名（64～71歳，男性2名）
経過	発熱後，5～7日以内に抗AChR抗体陽性全身型MGを呈した．
抗AChR抗体価	22.8～35.6 pmol/L（正常値＜0.4pmol/L）
胸腺腫	全例なし
治療反応性	通常の治療に対し，典型的な反応を示した．
病態	感染後・免疫介在性の障害，つまりウイルスタンパク質に対する抗体がAChRサブユニットと交差反応した可能性．

8. 急性筋炎

Ann Rheum Dis. Apr 23, 2020
(doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217573)



筋痛，下肢筋力低下にて発症.

CKは25,384 IU/Lと著増，CRPの著明高値とリンパ球減少.
筋MRIでは両側外閉鎖筋と大腿四頭筋の浮腫.

急性筋炎による 弛緩性四肢麻痺.

Neurology. Jun 29, 2020. (doi:
10.1212/WNL.00000000000010280.)

症例	6症例（51～72歳，男性5名）
経過	全例，人工呼吸器からの離脱時に弛緩性四肢麻痺に気付かれた．
その他の症候	顔面筋の筋力低下や眼球運動障害なし．
針筋電図	myopathic change
予後	敗血症で死亡した 1 例を除き良好．
病態	critical illness myopathyと考えられたが，ウイルスによる直接障害の可能性も否定はできなかった．

筋障害の頻度と影響因子

Eur J Neurol. Sep 30, 2020
(doi.org/10.1111/ene.14564)

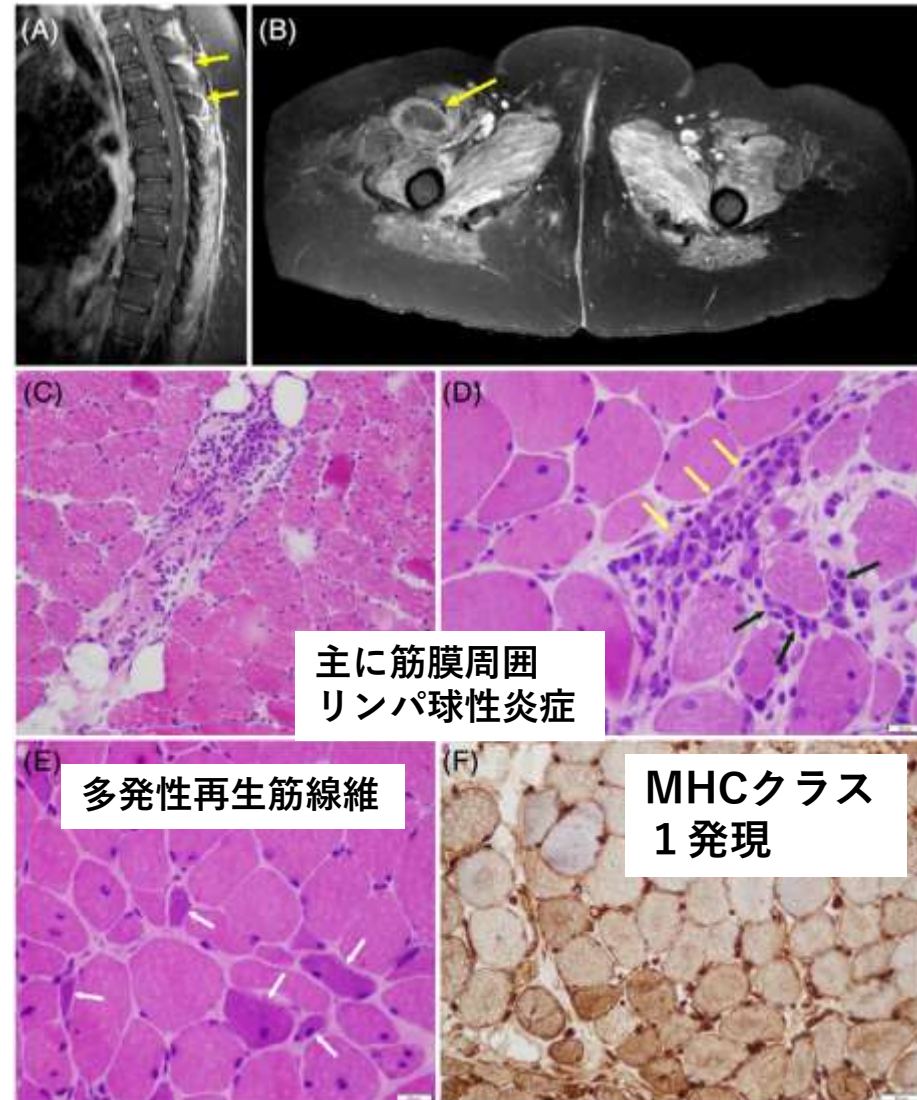
	COVID-19	インフルエンザA
症例数	351名	258名
高CK血症	27%	28%

- COVID-19において、CK値は**疾患の重症度**、**炎症マーカー (CRP, IL6)**と強く相関した.
- 高CK血症が、ウイルスが引き金となった間接的なものか、直接的な筋毒性によるものなのかは不明.

COVID-19関連筋炎は 皮膚筋炎？

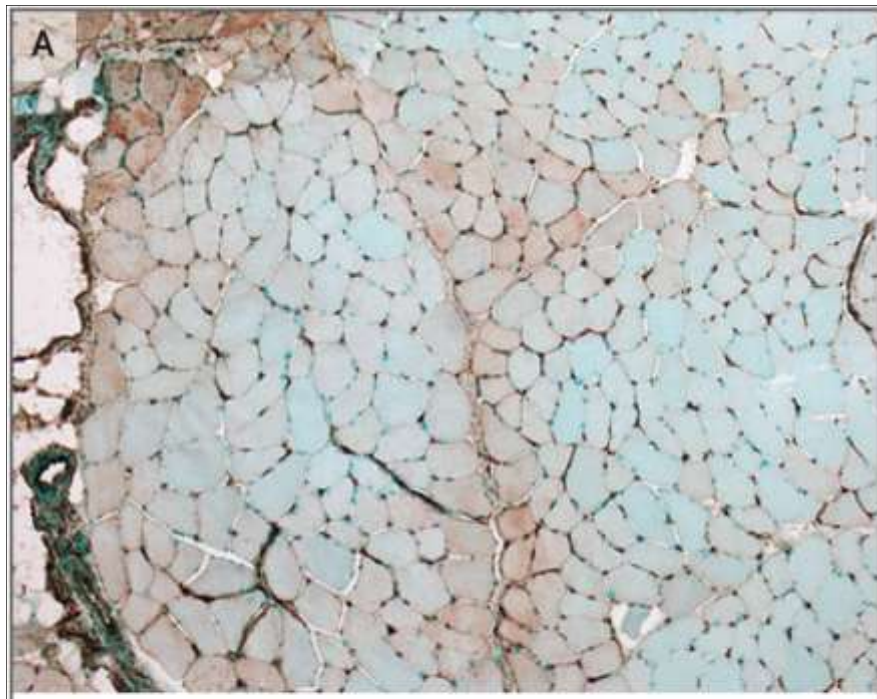
Muscle Nerve. Oct 23, 2020
(doi.org/10.1002/mus.27105)

- 皮膚筋炎特異的な抗SAE抗体陽性で、かつ皮膚筋炎に合致する筋病理所見を呈した → 皮膚筋炎疑い.
- 皮膚筋炎はI型インターフェリノパチーとして知られている.
- ウイルス感染で誘導される抗ウイルス系サイトカインであるI型インターフェロン（IFN）が皮膚筋炎をもたらした可能性がある.

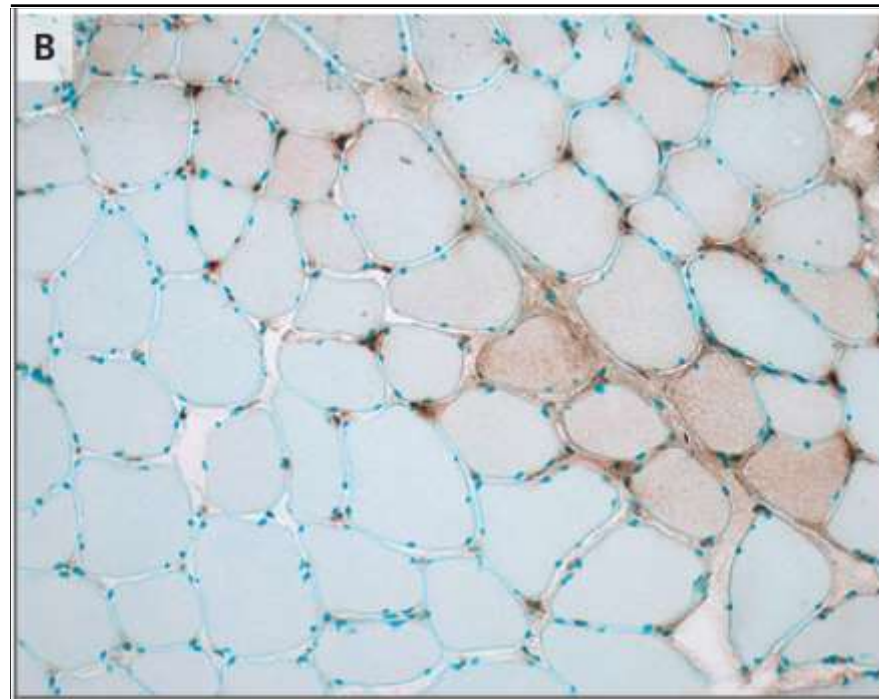


皮膚筋炎は I型インターフェロノパチー

N Engl J Med. Nov 20, 2020
(doi.org/10.1056/NEJMc2031085)



MHCクラスI抗原



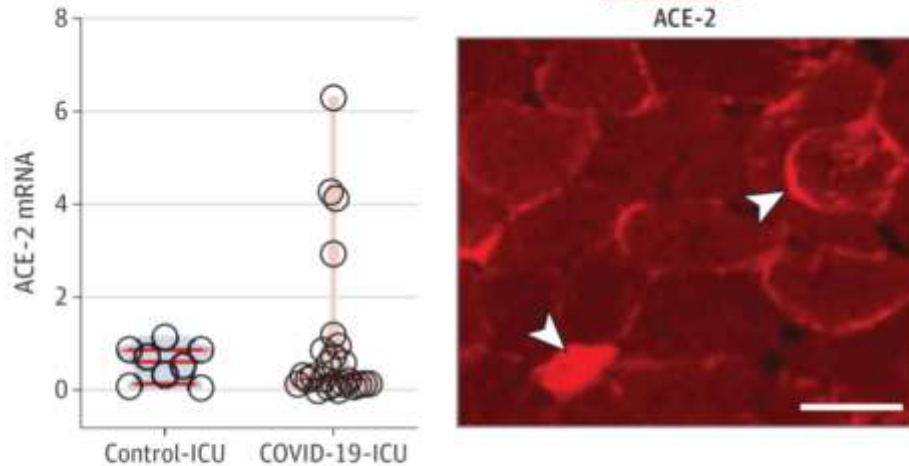
ミクソウイルス耐性タンパク質A (MxA)

38歳男性 発熱，筋痛，全身性の筋力低下．ヘリオトロープ発疹，Gotttron徴候なし．
血清CK 2万9800 U/l，高感度トロポニンT 3157 ng/l，CRP 55 mg/l.
左三角筋の生検：軽度の血管周囲炎症（+）壊死，再生線維，筋膜周囲萎縮（-）
レムデシビルの静注およびステロイドパルス療法→経口プレドニゾンにて改善．

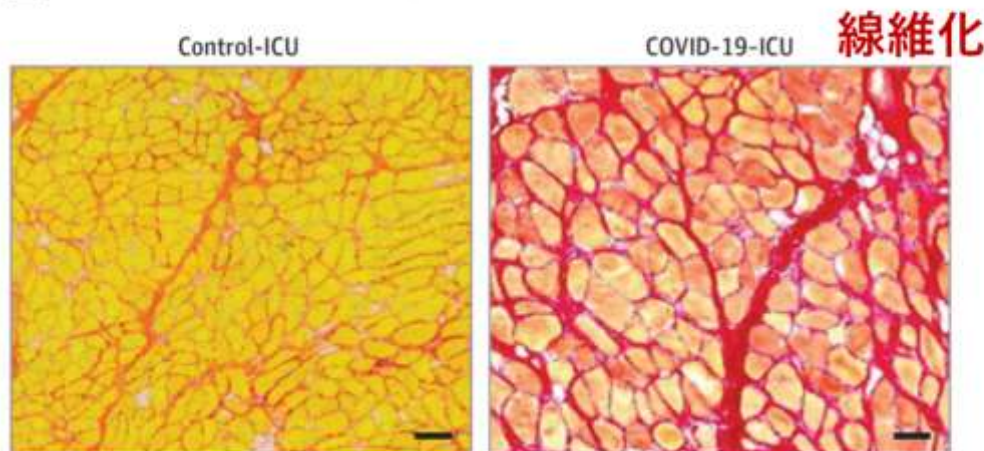
横隔膜へのウイルス感染と線維化

JAMA Intern Med. Nov 16, 2020
(doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6278)

A ACE-2 mRNA and α-ACE-2 antibody localization **横隔膜でのACE2発現**



C Picrosirius red-stained diaphragm cross sections and quantification of the amount of fibrosis

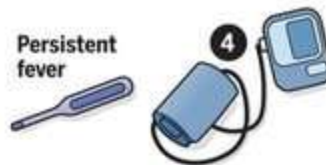


- ヒト剖検例の横隔膜でウイルスRNAが検出された(4/26名:15.4%).
- 発現遺伝子解析で線維化に関わるFGFシグナルの活性化を認めた.
- 免疫染色でも線維化が対照の2倍以上高度であった.

9. Long-Haul COVID（長期間COVID） さまざまな自律神経障害がみられる

Pain that lingers

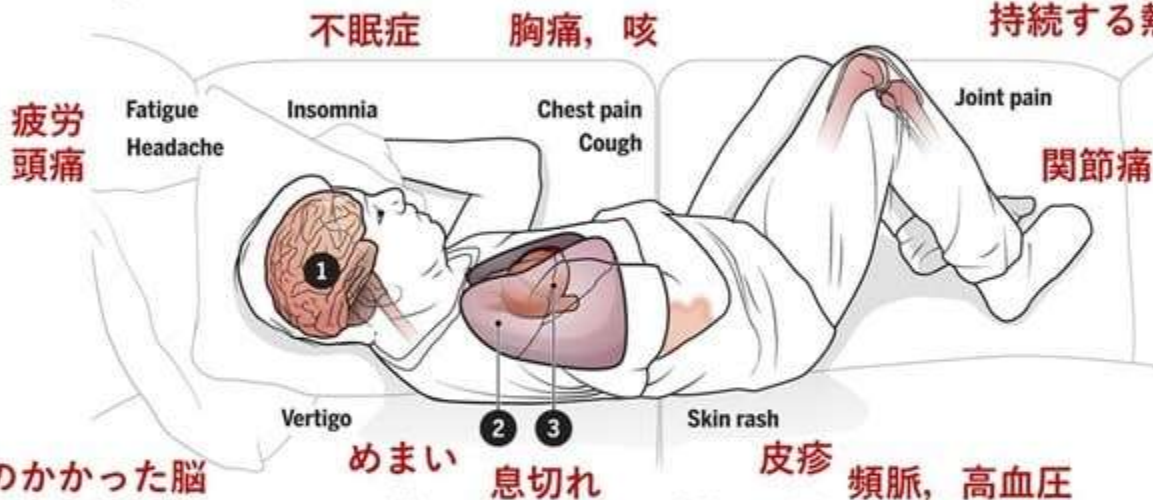
A subset of COVID-19 patients experiences ongoing symptoms and complications such as organ damage, and researchers are proposing reasons for some of them (bottom). Scientists are trying to identify such symptoms, how common they are, how long they last, who's at risk, and how to treat and prevent them.



Persistent fever



持続する熱



疲労
頭痛

Fatigue
Headache

Insomnia

Chest pain
Cough

Joint pain

関節痛

Vertigo

めまい

息切れ

Skin rash

皮疹

頻脈、高血圧

1 Brain fog

Difficulty thinking can occur after acute COVID-19 infection. The virus may damage brain cells, and inflammation in the brain or body may also cause neurologic complications. Other viral infections can also lead to brain fog.

2 Shortness of breath

Doctors are eyeing lung and heart complications including scarring. Patients who become critically ill with COVID-19 seem more likely to have lingering shortness of breath, but those with mild cases are also at risk.

3 Heart arrhythmia

The virus can harm the heart, and doctors are concerned about long-term damage. How the heart heals after COVID-19 could help determine whether a patient develops an irregular heartbeat.

4 Hypertension

Some patients have high blood pressure after an acute infection, even when cases were relatively mild and people were previously healthy, possibly because the virus targets blood vessels and heart cells.

- 急性期から回復した患者に認める後遺症.
- 精神症状, 睡眠障害, 運動不耐性, 持続的な微熱, リンパ節腫脹
- 自律神経症状 (軽度の運動や起立時の頻脈, 寝汗, 温度調節異常, 胃運動障害, 便秘・軟便, 末梢血管収縮)

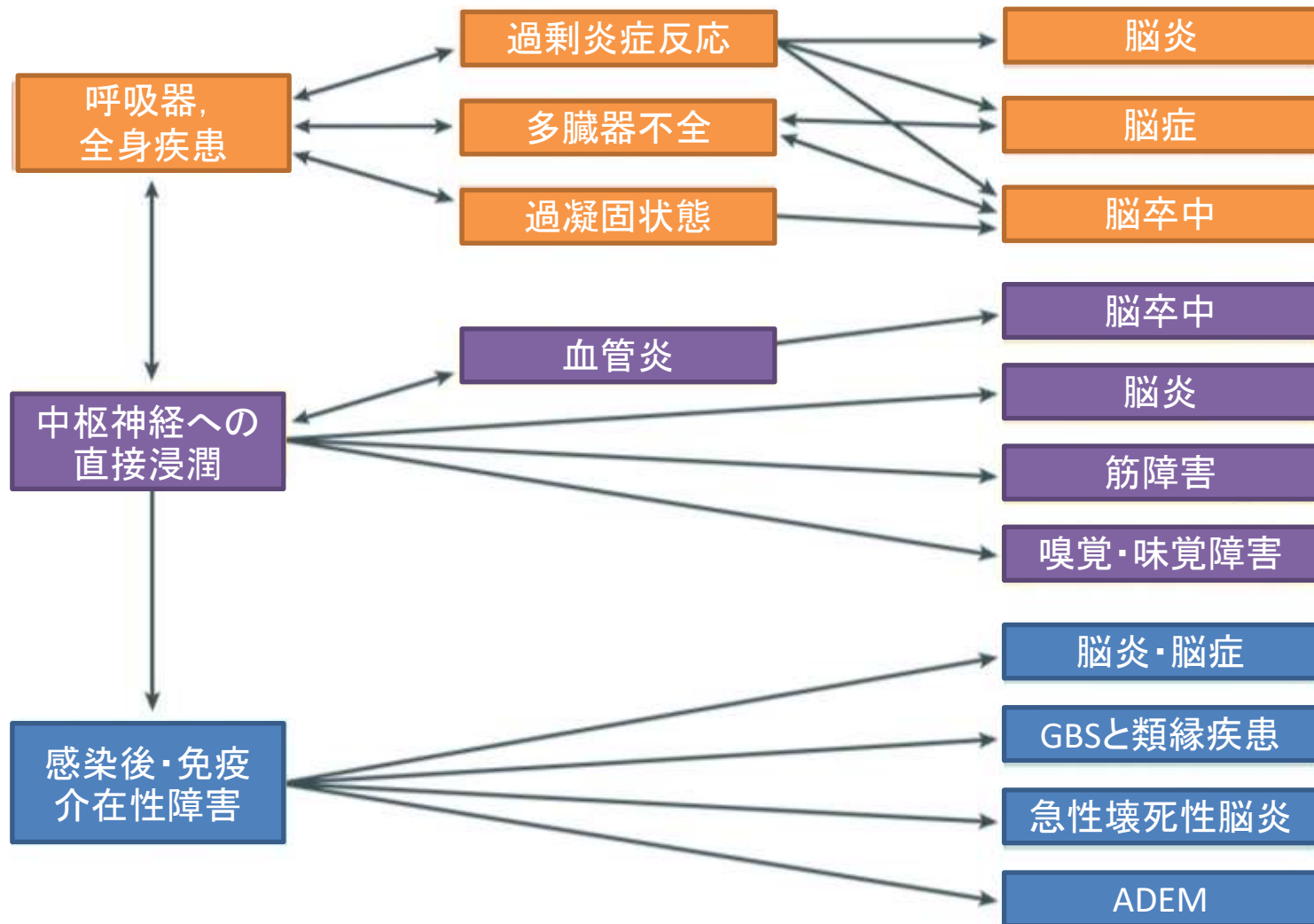
Science. 369;614-617, 2020
Neurology. Aug 11, 2020
(doi.org/10.1212/WNL.00000000010640)

10. COVID-19治療薬に伴う神経筋症状

レムデシビル (ベクルリー®)	頭痛, けいれん発作, ミオクローヌス, せん妄, 脳症など
ファビピラビル (アビガン®)	異常行動, せん妄, 幻覚, 妄想, けいれん, 意識障害

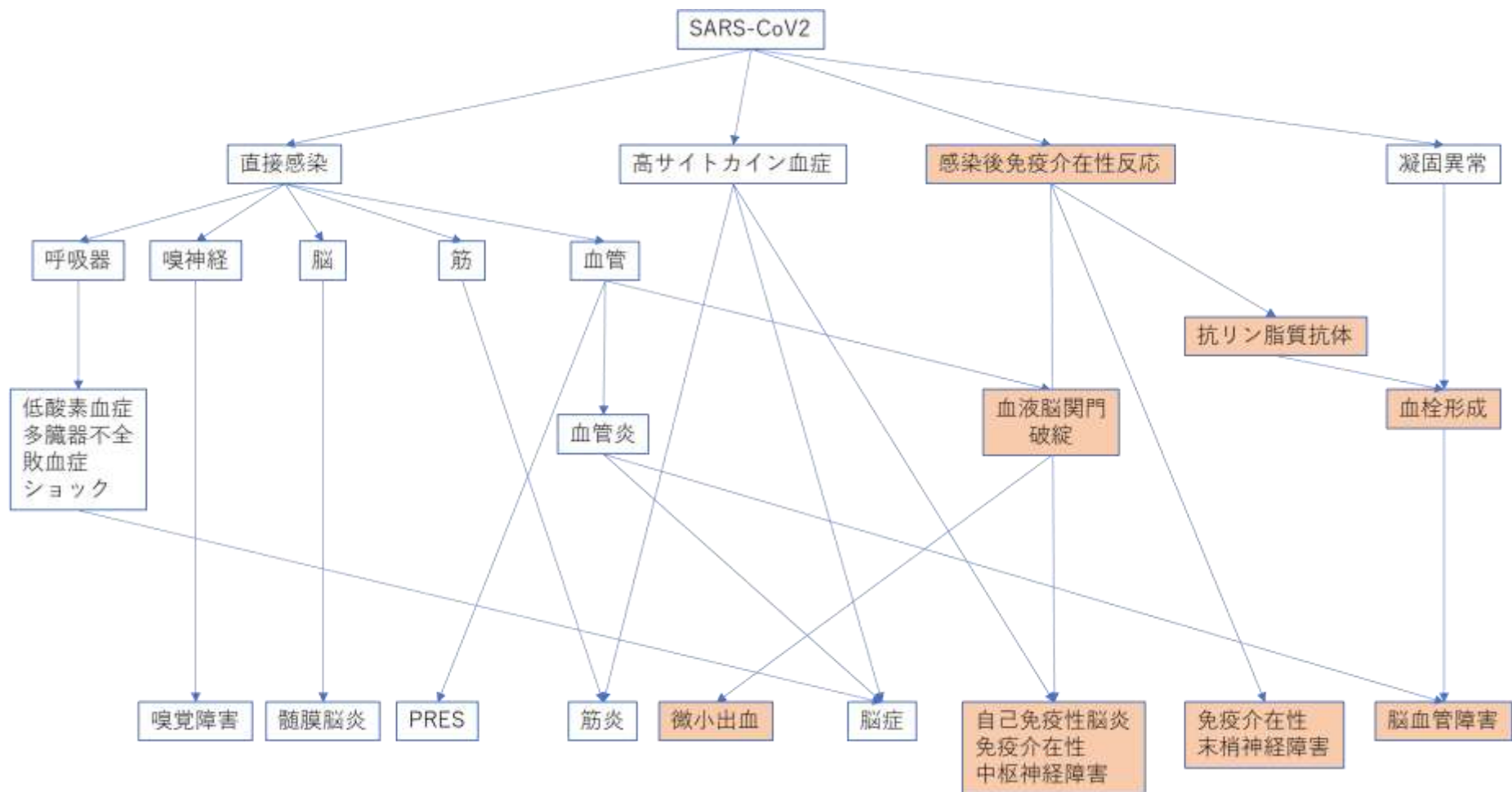
各神経合併症の病態

Nat Rev Neurol. Aug 24, 2020.
(doi.org/10.1038/s41582-020-0398-3)



ワクチンに伴う免疫介在性反応の可能性？

Shimohata. J-IDEO Jan 2020



総括

1. COVID-19は多岐に及ぶ神経合併症を呈する.
2. 鑑別診断にCOVID-19を加え疑う新しい習慣を
身に着け, 院内感染を全力で防止する必要がある.