

愛知県における新型コロナウイルス感染に伴う急性脳症の臨床像

研究分担者 奥村 彰久 愛知医科大学医学部小児科

研究要旨

東海小児神経研究会の症例データベースを基に、愛知県およびその周辺の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関連する急性脳症の臨床像を検討した。2022年10月までの期間に8例のCOVID-19に関連する急性脳症の症例を把握した。発症時期は2022年3～4月が2例、2022年8～9月が6例で、全例オミクロン株の流行期であった。急性脳症の型は、HSES 2例、小脳炎 2例（うち1例は可逆性膨大部病変が先行）、AESD 1例、MERS 1例、分類困難な白質病変 1例、画像異常なし 1例であった。小児 COVID-19 関連多系統炎症性症候群（MIS-C）の合併を認めた症例はなかった。我々の調査では COVID-19 に関連する急性脳症の臨床像は軽症例から重症例まで幅広く、COVID-19 に関連する急性脳症は様々な臨床像を呈することが示唆された。

A. 研究目的

急性脳症の臨床像はきっかけとなる感染症の病原体によって相違があることが知られている。これまでの研究で、インフルエンザに伴う急性脳症では可逆性脳梁膨大部病変を持つ軽症脳炎・脳症（MERS）が多く、HHV-6 感染症に伴う急性脳症ではけいれん重積型二相性脳症（AESD）が多いことが知られている。しかし、単一の病原体による急性脳症でも軽症から極めて重症まで様々な臨床像を呈するのが一般的である。

2020年以降の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミック以降、特にオミクロン株の流行期になって小児の COVID-19 が増加し、それとともに中枢神経合併症の報告も見られるようになった。しかし、現時点では COVID-19 による急性脳症については十分な知見が得られていない。本研究では、東海小児神経研究会が毎年収集している小児の急性脳症のデータに基づいて、COVID-19 に関連する急性脳症の症例を検討した。

B. 研究方法

東海小児神経研究会は、愛知県の4大学（名古屋大学・名古屋市立大学・藤田医科大学・愛知医科大学）およびその関連病院の小児科が自発的に参加している小児急性脳症の研究会で、毎年秋にその前年に発生した急性脳症の症例の情報を収集している。担当医が臨床的に急性脳炎・脳症と

診断した症例について、質問紙を用いて患者の背景情報・起炎病原体・神経症状・急性脳症の型・検査値および頭部 MRI 所見・転帰などの情報を集積してきた。本研究では、2021/22 シーズンまでの小児急性脳症のうち、PCR または抗原検査によってウイルス学的に確認された COVID-19 に関連する急性脳症と判定された症例について情報を解析した。急性脳症の型については、神経症状や画像所見などに基づいて、AESD・MERS・急性壊死性脳症（ANE）・出血性ショック脳症症候群（HSES）・その他に分類した。

（倫理面への配慮）

本研究については、愛知医科大学病院の倫理委員会の承認を得て施行した。本研究では臨床情報を収集するのみで、採血などの患者に侵襲を与える行為は行なわなかった。個人情報については匿名化を行い、第三者による個人の特定ができないように配慮した。

C. 研究結果

2022年10月の時点で8例の COVID-19 に関連する脳症の症例が把握された。発症時期は2022年3～4月が2例、2022年8～9月が6例で、全例オミクロン株の流行期であった。急性脳症の型は、HSES 2例、小脳炎 2例（うち1例は可逆性膨大部病変が先行）、AESD 1例、MERS 1例、分類困難な白質病変 1例、画像異常なし 1例であった。

小児 COVID-19 関連多系統炎症性症候群 (MIS-C) の合併を認めた症例はなかった。

代表的な症例を以下に示す。

症例 1 : 8 歳女児

前日から 40℃ 台の発熱があり、入院当日から異常言動が出現したため前医に救急車で搬送された。その過程でけいれんを疑わせる四肢の硬直が出現した。前医到着時の意識は GCS E2V3M4 で、LAMP 法で COVID-19DNA が陽性であった。数時間でバイタルサインが悪化し、高次専門病院に搬送の準備を開始した。搬送チーム接触時、意識状態は新昏睡で瞳孔は散大し、EF30% 台と心機能も低下していた。気管挿管・アドレナリン投与・輸液ポラスを行いながら搬送された。

ECMO を導入して集中治療を行ったが、入院翌日には脳波は平坦で、頭部 CT では著明な全脳浮腫を認めた (図 1)。その後回復を認めず、入院 23 日後に死亡確認した。

症例 2 : 3 歳男児

入院前日から発熱と 1 分の全身けいれんを認めたが、自宅で経過観察していた。入院当日にうつぶせで反応がない状態で発見され、救急搬送された。けいれんは目撃されていない。搬送時はぐったりしており、痛み刺激に少し反応がある程度であった。入院時の迅速抗原検査で COVID-19 と診断された。

入院翌日に解熱したが、入院 3 日目の時点で意識状態の改善は乏しく、意味のある言葉を話せず視線が合わない状態が継続した。入院 3 日目の頭部 MRI には異常を認めなかった。入院 4 日目からステロイドパルス療法を開始したが意識状態は改善せず、入院 5 日目に頭部 MRI 拡散強調画像で bright tree appearance (図 1) 認め AESD と診断した。レムデシビルとエダラボンを追加したが、知的能力症が後障害として残存した。

症例 3 : 生後 2 か月男児

在胎 30 週、出生体重 1558g にて出生したが、新生児期の経過は順調であった。入院前日から発熱あり、ID NOW にて COVID-19 と診断された。哺乳や全身状態は良好だった。入院当日には解熱したが哺乳や活気不良であり前医を受診した。到着時に自発呼吸が乏しく、SpO₂ 低下を認めた。さらに四肢を強直させる発作があり、DZP および MDZ を投与されたが改善しなかった。気管内挿管し ICU に入院したがけいれん様運動と血圧低下を認めたため、高次専門病院に転院した。

転院後は平温管理とレムデシビル投与を受けた。発作に対して f PHT を投与した。入院 10 日目の頭部 MRI では、拡散強調画像で脳梁および深

部白質に高信号域を認めた (図 1)。入院 12 日目に退院したが、その時点では明らかな後障害を認めていない。

D. 考察

COVID-19 に関連する小児の神経疾患は、オミクロン株の流行による小児の COVID-19 患者数の増加に伴って明らかになってきた。最も多いのは熱性けいれんであるが、急性脳炎・脳症の発症も散発的に報告されるようになった。日本における COVID-19 に関連する小児の神経疾患の実態は十分に解明されておらず、症例の集積が必要である。

我々の調査では 2022 年に愛知県およびその周辺で 8 例の急性脳症の発症が確認された。これまでの東海小児神経研究会の知見に照らし合わせると、単一の感染症による急性脳症の患者数としては多い発症数である。一般に、COVID-19 はインフルエンザや HHV-6 感染症に比べれば神経疾患の合併は低率であると推定される。今回発症患者数が多かったのは、報告バイアスなのか実際に COVID-19 は急性脳症を起こしやすいのかは、現時点では不明と言わざるを得ない。

我々の調査で把握された COVID-19 に関連する急性脳症の臨床像は多彩であった。HSES や AESD のような予後不良な症例が比較的多い傾向であったが、一方で MERS のような予後良好な症例も認めた。現時点では COVID-19 が特異的な表現型を示す急性脳症を起こすとは考えにくく、他のウイルス感染症と同様に様々な型の急性脳症を起こすと推定される。国内外を問わず現在まで COVID-19 に関連する急性脳症の纏まった報告は少ない。海外の報告では比較的重篤な症例が多いようであるが、重症な症例のほうが把握しやすい報告されやすいなどのバイアスが存在する可能性がある。COVID-19 による急性脳症の実態を明らかにするためには、継続的な全国調査をおこなう必要がある。

COVID-19 に関連する急性脳症の発症機序は未解明である。しばしば高サイトカイン血症と急性脳症の関連が述べられるが、COVID-19 に関連する急性脳症の多彩さから考えると高サイトカイン血症のみで説明することは困難である。海外では MIS-C と神経疾患の関連の報告が散見されるが、自験例では MIS-C の合併を認めた症例はなかった。MIS-C と急性脳症との関連についても今後の研究が必要である。

E. 結論

東海小児神経研究会のデータを用いて愛知県およびその周辺の COVID-19 に関連する急性脳症の実態を調査し、2022 年に 8 例の発症を確認した。

その臨床像は多彩であり、COVID-19 は様々な型の急性脳症を合併することが示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Muto T, Nakamura N, Masuda Y, Numoto S, Kodama S, Miyamoto R, Hayakawa T, Mori H, Iwayama H, Kurahashi H, Agata H, Okumura A. Usefulness of Q-Probe PCR in Detecting Macrolide-Resistant Mycoplasma pneumoniae Infection in Children. Jpn J Infect Dis. 2022; 75(1): 89-91.
- 2) Ohno A, Okumura A, Fukasawa T, Nakata T, Suzuki M, Tanaka M, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Tsuji T, Kidokoro H, Saitoh S, Natsume J. Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: Predictive EEG findings. Brain Dev. 2022; 44(3): 221-228.
- 3) Kimura M, Azuma Y, Taguchi S, Takagi M, Mori H, Shimomura Y, Niwa JI, Doyu M, Okumura A. Subcortical infarction in a young adult with Hunter syndrome. Brain Dev. 2022; 44(5): 343-346.
- 4) Saito M, Nakazawa T, Toriumi S, Takasu M, Yagisawa H, Murano Y, Miyazaki N, Kurahashi H, Okumura A, Shimizu T. Mild encephalitis with a reversible splenial lesion associated with SARS-CoV-2 infection in a patient with MYRF variant. Front Pediatr. 2022; 10: 971432.
- 5) Murase H, Zhu Y, Sakaida K, Mizuno H, Mori H, Iwayama H, Suzuki N, Nagai N, Okumura A. Five patients with myocarditis after mRNA COVID-19 vaccination. Front Pediatr. 2022; 10: 977476.
- 6) Iwayama H, Ishihara N, Kawahara K, Madokoro Y, Togawa Y, Muramatsu K, Murakami A, Kuru S, Kumagai T, Ohashi W, Nanya K, Hasegawa S, Katsuno M, Okumura A. Early immunological responses to the mRNA SARS-CoV-2 vaccine in patients with neuromuscular disorders. Front Immunol. 2022; 13: 996134.
- 7) Kawamura Y, Maesawa S, Numoto S, Saito R, Yoshikawa T, Okumura A. Human herpesvirus 6 DNA was not detected in a brain specimen from a patient with mesial temporal sclerosis after status epilepticus due to human herpesvirus 6 infection. Epilepsia Open. 2022; 7(4): 817-821.

2. 学会発表

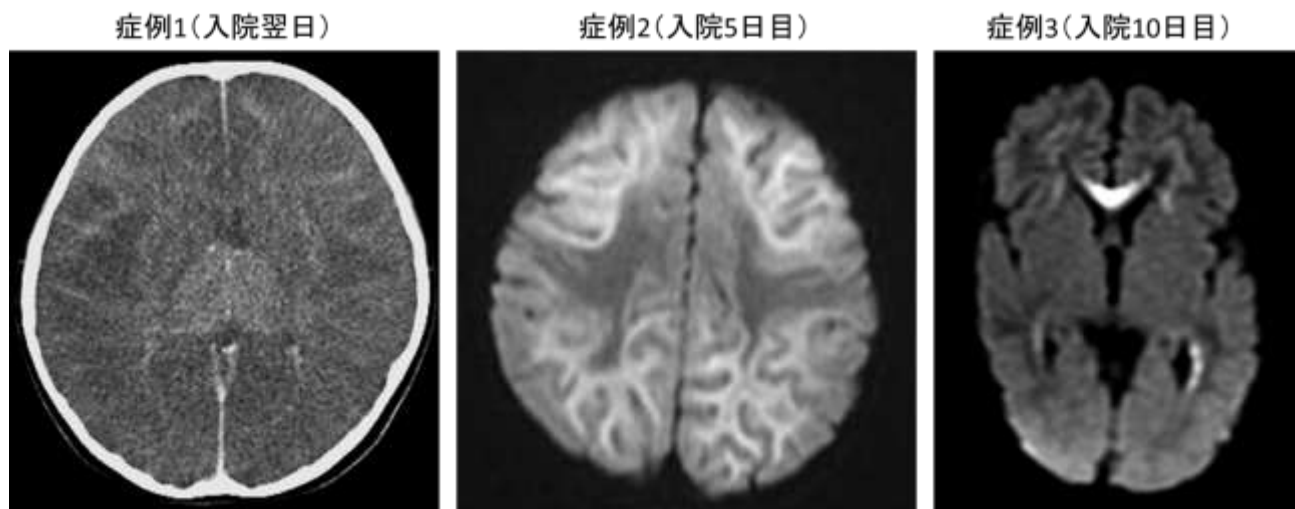
- 1) Akihisa Okumura. Neurophysiological Aspects of Neonatal Seizures and Other Neurological Disorders 6th Azalea Festival Symposium in Pediatric Neurology, Taipei (On Line), 2022. 3. 20.
- 2) 奥村彰久. 病原体による急性脳症の経年的変化と表現型 第66回日本小児神経学会学術集会、高崎、2022. 6. 4
- 3) 奥村彰久、河村吉紀、前澤聡、沼本真吾、斎藤竜太、吉川哲史. HHV-6によるけいれん性てんかん重積に続発した内側側頭葉硬化病変のウイルス学的解析. 第26回日本神経感染症学会学術大会、鹿児島、2022. 10. 14.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図1. 症例の頭部CTおよびMRI所見



- 左. 症例1の頭部CT (入院翌日). 大脳半球全体が低吸収を呈し、脳浮腫を認める。
- 中. 症例2の頭部MRI拡散強調画像 (入院5日目). 前頭部および後頭頭頂部にbright tree appearanceを認める。
- 右. 症例3の頭部MRI拡散強調画像 (入院10日目). 脳梁および深部白質に高信号域を認める。