

2023年5月23日放送

新型コロナウイルス感染と急性脳症・神経合併症

東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野
こどもの脳プロジェクトリーダー 佐久間 啓

ウイルス関連急性脳症

ウイルス関連急性脳症は、感染症に伴い意識障害、けいれん、異常言動などの神経症状を呈する疾患です。小児急性脳症診療ガイドラインでは、Japan Coma Scale 20以上の意識障害が急性に発症し24時間以上持続する状態と定義され、感染症の経過中に発症すること、CT・MRIで脳浮腫が描出されることが特徴です。急性脳症はウイルスによる一次性脳炎や自己免疫疾患とは異なり、未知の機序により全身のウイルス感染症が遠隔的に脳に影響を及ぼすと推定されています。従ってウイルス関連急性脳症と診断するためにはウイルス性脳炎や自己免疫性脳炎等を除外する必要があります。

ウイルス関連急性脳症には様々なサブタイプがあることが知られ、これらは均一な臨床・画像所見により特徴づけられる症候群です。我が国ではけいれん重積型（二相性）急性脳症と呼ばれるタイプが最も多く、可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎脳症がこれに次ぎます。一

方これらの症候群に分類できない急性脳症も40%程度存在します。先行感染としてはインフルエンザ、突発性発疹症、ロタウイルス胃腸炎が多くみられます。

新型コロナウイルス感染症 COVID-19の原因ウイルスである SARS-CoV-2は主に呼吸器に感染し、脳に影響を及ぼすことは稀と考えられてきました。しかし2022年に基礎疾患のない小児がCOVID-19に伴い急性脳症を発症し死亡したというニュースが報道され、社会的関心が急速に高まりました。そこで私たちは我が国の小児におけるCOVID-19に伴う急性脳症の実態を明らかにするために、緊急の全国調査を実施しました。本日はこの調査結果を中心に、COVID-19関連

ウイルス関連急性脳症

- 感染症に伴い意識障害、けいれん、異常言動などの神経症状を呈する疾患
- Japan Coma Scale 20以上の意識障害が急性に発症し24時間以上持続する状態
- 感染症の経過中に発症
- CT・MRIで脳浮腫が描出される

急性脳症の特徴についてお話ししたいと思います。

COVID-19に伴う急性脳症の全国調査

この調査では、2020年1月1日から2022年5月31日までにCOVID-19に伴い急性脳症を発症した18歳未満の方を対象として、患者様の年齢・性別・症状・診断名・転帰などについて調べました。なおこの研究は倫理委員会による審査を受けて適切な研究であると承認されており、臨床情報を提示する際には患者様もしくは保護者の同意を得て実施しました。

その結果、217の医療機関より回答があり、39名が急性脳症として報告されました。このうち5名は対象基準を満たさないため除外され、34名がCOVID-19に伴い急性脳症を発症したことがわかりました。このうち3名は急性脳症の原因となる基礎疾患を持っていたため除外し、31名を検討の対象としました。

このうち、臨床・放射線学的急性脳症症候群と診断されたのは14名で、けいれん重積型（二相性）急性脳症が5名と最も多く、次いで劇症脳浮腫を伴う脳症が3名、可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎脳症・急性壊死性脳症・出血性ショック脳症症候群がそれぞれ2名ずつという内訳でした。残る17名は原因不明または分類不能の急性脳症でした。

発症年齢の中央値は5歳で、男女比は13:18でした。31名中29名はオミクロン株が流行の主体となった2022年1月以降に急性脳症を発症していました。しかし小児のCOVID-19患者の中から急性脳症を発症した割合を調べてみると、2021年以前と2022年以降ではほぼ変わらないことがわかりました。したがってオミクロン株が急性脳症を引き起こしやすいわけではなく、小児のCOVID-19患者数の増加に伴い急性脳症も増加したと考えられました。

神経症状発現時の呼吸器症状は全例軽度で、急性脳症を発症する前に重症の呼吸障害があった人は一人もいませんでした。この点は、高齢者等で重症肺炎等に伴って発症する脳症とは全く異なる病態であることを示唆しています。神経症状は、COVID-19の発症後0~8日に出現し、初発症状はけいれん15名、意識障害

新型コロナウイルス感染症に伴う急性脳症に関する全国調査

- ・目的
我が国における新型コロナウイルス感染症に伴う急性脳症の実態調査
- ・対象
2020年1月1日から2022年5月31日までに発生した小児(18歳未満)の新型コロナウイルス感染症に伴う急性脳症
- ・調査項目
患者年齢・性別・症状・診断名・転帰など

2022年5月末までに31例の急性脳症が発生

- ・39症例の報告
- ・最終的に31症例を対象

病型(症候群)	例数
けいれん重積型急性脳症(AESD)	5
劇症脳浮腫を伴う急性脳症(AFCE)	3
可逆性脳梁膨大部病変を伴う脳炎/脳症(MERS)	2
急性壊死性脳症(ANE)	2
出血性ショック脳症症候群(HSES)	2
その他の急性脳症	17

2022年5月末までに31例の急性脳症が発生

- ・発症年齢:中央値 5歳 男:女=13:18
- ・29例が2022年1月以降の発症(オミクロン株)
- ・発症時の呼吸障害は全例なしまたは軽症
- ・5例はMIS-C/PIMSIに伴い脳症を発症

PCPC score	例数
正常(PCPC score = 1)	19
軽度の障害(PCPC score = 2)	1
中等度の障害(PCPC score = 3)	2
重度の障害(PCPC score = 4)	3
昏睡または植物状態(PCPC score = 5)	2
死亡(PCPC score = 6)	4

8名、異常言動7名でした。5名が小児多臓器炎症症候群 MIS-C に伴って急性脳症を発症し、うち2名が可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎脳症でした。急性脳症からの回復の程度を調べてみると、31名中19名は病前の状態に回復し、1名が軽度の障害、2名が中程度の障害、3名が重度の障害、2名が昏睡または植物状態、そして4名が死亡しました。

2017年の我が国における全国調査の結果では、急性脳症症候群の中ではけいれん重積型（二相性）急性脳症が最も多いことが明らかにされましたが、COVID-19による急性脳症においても31名中5名と最も多く、過去の報告と一致しました。一方、過去の調査では極めて稀とされていた、劇症脳浮腫を伴う脳症や出血性ショック脳症症候群というタイプが比較的多いことがわかりました。この二つのタイプではいずれも急速に脳浮腫が進行し致死率が高いことから、COVID-19関連急性脳症で死亡例や重度後遺症例が比較的多かった点との関連が考えられます。なお、臨床・放射線学的急性脳症症候群14名と原因不明または分類不能の急性脳症17名を比較検討したところ、後者と比べて前者では予後が明らかに悪いことがわかりました。

けいれん重積型(二相性)脳症が最も多い

- COVID-19による急性脳症においても31名中5名と最も多く、過去の報告と一致
- 劇症脳浮腫を伴う脳症や出血性ショック脳症症候群というタイプが比較的多い
…COVID-19関連急性脳症で死亡例や重度後遺症例が比較的多かった点と関連
- 臨床・放射線学的急性脳症症候群は、原因不明または分類不能の急性脳症と比べて予後が悪い

小児のCOVID-19に合併した急性脳症に関してはいくつかのケースシリーズが報告されています。英国のコホートでは、COVID-19で入院した小児1334名中52名に神経学的症状が確認され、そのうち25例に脳症が認められました。別の研究では、COVID-19で入院した1695名のうち365名に神経学的病変があり、そのうち15人が重度の脳症になったと報告しています。しかし小児のCOVID-19関連急性脳症のみを対象とした大規模な症例研究は、我々の知る限り本研究以外には実施されていません。我が国ではウイルス感染症に伴う小児の急性脳症の発生が多いことが知られていますが、欧米では特にけいれん重積型（二相性）急性脳症などは極めて稀であるため疾患の存在自体が十分認識されておらず、このことがウイルス関連急性脳症に関する研究が進まない要因の一つになっています。今回の研究では、ウイルス関連急性脳症の中でもいわゆる臨床・画像的急性脳症症候群は重症化する傾向が明らかになったことから、今後はこれらの症候群に注力することで急性脳症の研究がより効率的になると考えられます。COVID-19関連急性脳症が注目を浴びることにより、ウイルス関連急性脳症に対する理解が深まり、この分野における研究が加速することを期待したいと思います。

小児のCOVID-19関連急性脳症に関する報告

- 小児COVID-19の1334名中52名に神経学的症状が確認され、そのうち25例に脳症
Ray STJ, et al. Lancet Child Adolesc Health 2021
- COVID-19で入院した1695名のうち365名に神経学的病変があり、そのうち15人が重度の脳症
LaRovere, et al. JAMA Neurol 2021
- 本研究は、小児のCOVID-19関連急性脳症のみを対象とした初めての大规模な症例研究

今後の課題

最後に今後の課題について述べたいと思います。COVID-19 が他のウイルス感染症と比べて急性脳症を起こしやすいかどうか？という点ですが、大まかな推測ではインフルエンザよりも脳症発症率が低いと見積もられているものの、正確な数字は不明です。COVID-19 については少なくとも 2022 年までは患者の全数把握が行われていましたが、その他のウイルス感染症では一部で定点把握による患者数の推定が行われているのみであり、このため異なるウイルス感染症間で急性脳症の発生率を比較することは現状では困難です。このような研究を進めていくためには、COVID-19 をはじめとするウイルス感染症に伴う急性脳症の患者登録システムを作るなど、データを効率的に集めるための体制づくりが必要です。また小児に対するワクチン接種が急性脳症の予防につながるかどうかについても検討が必要です。ウイルス関連急性脳症の原因は未だに不明であるため、有効な治療方法は確立されていません。今後は今回の研究では調査できなかった治療内容についてもデータを集め、新しい治療法の開発に向けたエビデンスを集めていく必要があります。

今後の課題

- COVID-19が他のウイルス感染症と比べて急性脳症を起こしやすいかどうか？
- COVID-19をはじめとするウイルス感染症に伴う急性脳症の患者登録システムの構築
- 小児に対するワクチン接種が急性脳症の予防につながるかどうか？

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>