

# コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2022年5月4日

新型コロナ：軽症感染者でも脳に悪影響がもたらされる

## 【松崎雑感】

新型コロナは、脳細胞にも結構影響を与えるようです。特に記憶に関する領域の中樞神経の萎縮が見られるようです。通常のウイルス感染症は、急性期を乗り切って回復した場合、身体機能の低下は徐々に復旧します。しかし、新型コロナでは、脳機能への影響があるようなので、感染後のリハビリなどが重要になるかもしれません。

## 新型コロナ：軽症感染者でも脳に悪影響がもたらされる

Abbasi J. **Even Mild COVID-19 May Change the Brain.** JAMA. 2022 Mar 23. doi: 10.1001/jama.2022.4507. Epub ahead of print. PMID: 35319732.

新型コロナ感染に感染すると、感染前と比較して脳に長期的影響がもたらされることが大規模調査で明らかになった。

オクスフォード大学Wellcome Centre for Integrative Neuroimagingの研究者らがNature誌に発表した論文（コロナ情報22年3月13日参照のこと：松崎）によれば、新型コロナ感染者では、数か月後のCT検査で、とりわけ嗅覚に関係する脳組織の灰白質減少と損傷所見が見られ、大脳容積の低下がみられたという。

### この知見の重要性

研究者、臨床医、一般市民は、新型コロナ感染後にどのような後遺症が残るかに大きな関心を持っている。とりわけ、感染者の大部分を占める軽症あるいは無症状感染者に後遺症が起きないかどうかを心配している。

ロングコロナと呼ばれる嗅覚味覚障害、頭痛、健忘などの中枢神経障害について高い関心がある。

この新たな研究では、新型コロナ感染前に脳MRIを行ったことのある人で、新型コロナ感染がほぼ軽症で済んだ人々約800名を対象として、CTを再検査し、所見を比較した。

Nature論文の筆頭著者であるNuffield Department of Clinical Neurosciences (NDCN) at Oxfordのバイオメディカルエンジニア教授ステファン・スミス博士は「感染前後のCT所見を比べることで、新型コロナ感染の影響を明らかにすることができる」と語った。

JAMA Neurology誌の編集者アンドリュー・ヨセフソン博士はこの研究に参加していないが、この報告を「興味深い研究であり、新型コロナが脳にどのような影響をもたらすかを明らかにできるだろう」と語った。

## 研究デザイン

イギリス・バイオバンクに登録した785名（51～81才）について、新型コロナ感染の有無と脳機能、脳構造の変化の関係を検討した。

感染前と感染後に平均141日間の間隔で脳の画像検査を受けた401名と同様の間隔で脳の画像検査を受けた未感染者384名を比較した。

- ・ 感染者群401名：15名（4%）が入院、うち2名がICU治療。平均感染の3年前と、感染の4.5か月後にCT検査施行。
- ・ 対照群384名。感染者群と年齢、性別、エスニシティ、CT検査前後の間隔、高血圧、肥満、喫煙、社会経済状態、糖尿病などの諸因子をマッチさせて構成。

感染群と対照群のCT所見の変化と認知機能変化を解析した。呼吸器感染症の影響があるかどうかを確認するために、新型コロナ感染はないが、インフルエンザ感染および肺炎罹患歴のあるバイオバンク登録者とのCT所見の比較も行った。

### 明らかになったこと

1. 眼窩前頭皮質と傍海場回の灰白質の著明な菲薄化と組織濃度の減少
2. 一次嗅覚皮質と機能的に連結する領域の組織障害マーカの増大
3. 脳容積の著明な減少
4. 新型コロナ感染者は未感染者よりも、観察期間中における認知機能低下率が大きかった

コロナパンデミックの3年前と感染から4.5か月後を比較すると、この3年半の間に、新型コロナ感染群は、非感染群よりも、灰白質容積が0.2～2%低下していた。

NGCNの准教授でこの論文の筆頭著者Gwenaëlle Douaud氏は、一般的には、成人では、記憶をつかさどる大脳部位の灰白質容積は毎年0.2～0.3%の割合で減少すると語った。

入院の必要だった15例を症例群から除外しても（軽症例に限定しても：松崎）、この関係には変化がなかった。

新型コロナ以外の呼吸器感染症が中枢神経にもたらす影響を検討するために比較した症例では、インフルエンザ症例は極めて少なかった。

しかし、新型コロナ以外の原因による肺炎患者11例と比較したところ、新型コロナ感染者ほどの中枢神経変化は見られなかった。

したがって、今回の所見は、呼吸器感染症一般による所見ではなく、新型コロナ感染に特有の変化であると考えられた。

## メカニズムについて

これらの大脳辺縁系の画像上の変化は、①嗅覚経路を介する変性の拡大、②神経炎症イベント、③嗅覚障害による感覚情報入力消失、④脳細胞へのウイルスの感染などがもたらしていると考えられる。

### この研究のリミテーション

- ①感染者の詳しい症状データを検討していない
- ②感染者がどの変異ウイルスに感染したかがわからない
- ③感染者の多くが中年の白人であるため、それ以外の年齢群にこの研究結果を適用できない
- ④感染者群に認知機能の低下者がわずかに多かった（統計学的有意差なし）。
- ⑤感染前の感染者群で脳の特定部位により多くの構造変化があったが、この部位については、感染の有無によって、有意な変化は見られていない。
- ⑥感染者群は、非感染者群よりも新型コロナによる重症化リスクが軽度高くなる要因を保持していたようだ。

## 臨床的意義

ジョセフソン氏は、今回の調査が、軽症者も含む新型コロナ感染者の予後に懸念があることを示していると語った。しかし、認知機能が低下していたという所見が、実際に日常生活にどれくらい困難をもたらすかについては、明確になっていないことに留意が必要だとしている。

さらに、感染後4か月半と言う短い追跡期間のため、これらの変化が回復可能なものかどうかは分かっていない。

「この変化が嗅覚障害あるいは神経の可逆的な炎症によって引き起こされているのか、それとも、より長期的に続く精神神経システムの障害によるのかは、今後の研究対象となろう」と、UCSFの神経学教授ジョセフソン氏は語った。

最近JAMA Neurologyに掲載された報告によれば、**新型コロナ感染者の認知機能低下は、重症例ほど長期間持続するという。**

武漢での調査で、新型コロナに感染した高齢者では、年齢、性別、学歴、肥満度、基礎疾患調整後、感染しなかった配偶者よりも認知機能障害が大きかったという。

一方、Douaud氏は、観察された認知機能障害が、徐々に改善するようだと述べている。

「我々が観察している脳機能障害は嗅覚障害によって引き起こされている可能性がある。時間が経てば、この障害は軽減する可能性がある。同様に、ウイルス感染によって直接的、あるいは感染後の炎症と免疫異常で引き起こされた脳機能障害は、時間が経つと低下する可能性がある」と語った。

彼女はその証拠として、規模の小さい研究ながら、感染から6か月後に脳機能イメージング検査で、機能障害が部分的に改善したというデータを紹介した。

ジョセフソン氏は、新型コロナ感染後の患者の認知機能を注意深く追跡することが最も重要だと考えている。

## 今後の方向

確定的な結論を掴むためには、さまざまな集団を対象とした調査が必要である。バイオバンク調査では、1～2年後に3回目の脳画像診断を実施する予定である。



ジョセフソン氏は、認知機能障害を呈している人々のケアをしっかりと行う必要があると考えている。

脳神経機能障害のメカニズムを究明するとともに、ワクチン接種がどれくらい改善に役に立つのか、感染の重症度と機能障害が関連するかなどについての研究もさらに進める必要があるとしている。

今回の検査では、記憶に関連する脳の部位に障害が現れていることが分かった。

記憶障害がなさそうでも、将来、記憶障害あるいは認知症がもたらされないか未知である。

アルツハイマー協会と30か国以上の国の専門家で構成されている新型コロナウイルス感染症の中枢神経システムへの短期及び長期的影響を検討する国際的コンソーシアムが、さらに新たな知見をもたらすと期待される。