

第42回 日本認知症学会学術集会

ランチョンセミナー 15

記 錄 集

2023年11月26日(日)

奈良県コンベンションセンター／JWマリオット・ホテル奈良
オンライン併催

COVID-19 後遺症としての 認知機能障害 — 病態機序と治療の展望 —

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染後の長期にわたって症状が継続する Long COVID の実態が、近年の様々な研究で明らかになりつつあります。Long COVIDでは、神経疾患としての側面が重要視されてきており、認知機能障害を招き、アルツハイマー病発症の危険因子となることや、軽症感染でも視空間認知障害を呈しうること等が問題視されています。

本セミナーでは、SARS-CoV-2の感染が脳にどのような影響を及ぼすのかについて、近年の研究報告を踏まえながら、認知機能障害や認知症との関連性に着目した話題を中心に、岐阜大学大学院 医学系研究科脳神経内科学分野教授の下畠享良先生にご講演いただきました。



座長

国立研究開発法人
国立精神・神経医療研究センター病院
臨床検査部 総合内科 部長

高尾 昌樹 先生



演者

岐阜大学大学院 医学系研究科
脳神経内科学分野 教授

下畠 享良 先生



COVID-19感染における急性期の神経筋症状



COVID-19の急性期では、患者の36.4～57.4%に神経筋症状が見られることがパンデミックの早期から報告されています^{1,2)}。具体的な症状としては、めまい、頭痛、筋障害、嗅覚・味覚障害等が知られており、重症患者では脳血管障害、脳炎・脳症などの神経合併症を呈し得ることもわかっています³⁾。神経合併症は年齢によって発症頻度が異なり、世界1,507施設で行われた入院患者を対象とした前向きコホート研究の結果では、成人に比べ小児では中枢神経系感染症や痙攣のリスクが高く、高齢になるほど脳卒中のリスクが高い傾向にあることがわかっています⁴⁾。また、神経合併症を認めた場合には死亡リスクが高い [神経合併症非発症者に対する神経合併症発症者の調整オッズ比：5.99 (95% 信頼区間：4.33-8.28)] ことや⁵⁾、認知機能障害が最も発症頻度の高い神経合併症であることも近年の大規模コホート試験によって報告されています⁶⁾。

認知機能障害については、フィブリノゲンとD-ダイマーが予測因子として注目されています。COVID-19入院患者を対象とした研究では、フィブリノゲンやD-ダイマーが高値の場合に、低値の場合と比較し認知機能障害を認める頻度が高いことが示されています⁷⁾。これらの血液バイオマーカーが認知機能障害に影響を与える要因としては、フィブリノゲンによる炎症物質としての直接作用や過凝固状態、D-ダイマーによる脳や肺血管における微小血栓の関与が議論されています⁷⁾。



Long COVIDとして認識してきた認知症



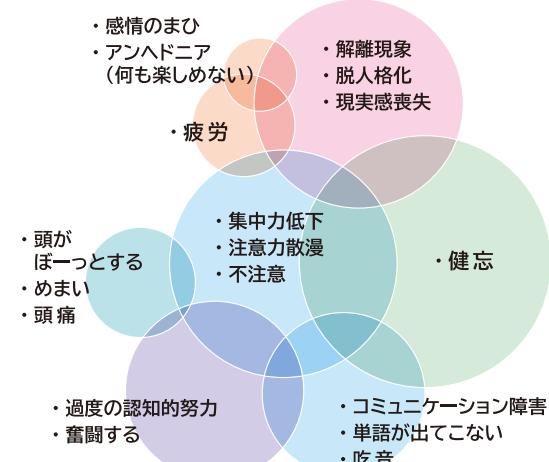
WHOでは、「SARS-CoV-2 感染の可能性が高い、または確定した既往歴のある人が、発症から通常3ヵ月後に、少なくとも2ヵ月間持続する症状を持ち、他の診断では説明できない場合に生じる症状」をLong COVIDとして定義しています⁸⁾。Long COVIDの一般的な症状は、呼吸障害、疲労、認知障害の大きく3つに分けることができ、10ヵ国で進行中のコホート研究報告(1,906名の感染者と10,526名の入院患者)と44の研究報告(42,891名の感染者と10,501名の入院患者)、米国の医療記録データ(846,046名の感染者と250,928名の入院患者)を用いた解析結果では、Long COVIDとされる症状を呈する患者のうち、35.4%に認知障害が認められています⁹⁾。

Long COVIDに関しては、罹患後症候群(PASC:post-acute sequelae of SARS COV-2 infection)を定義するためのPASCスコアが、RECOVER研究(米国の85ヵ所の施設において COVID-19 の既往がある8,646名と既往歴がない1,118名の間に頻度に有意差を認める症状を解析した研究)によって開発されています¹⁰⁾。同研究では、PASCを定義付けるための12症状が特定されており、各症状のPASCスコアの合計で12点以上がカットオフ値となっています。なお、Long COVIDに関連する神経学的症状の1つであるブレインフォグは、PASCスコアの3点に設定されています¹⁰⁾。ブレインフォグは、単一の症状ではなく様々な症状を含んでいるため、患者のブレインフォグが何に由来しているのかを確認することが大切です。英国で行われたブレインフォグの症状に関する研究では、最も多く報告された症状が健忘であり、2番目が集中力低下・注意力散漫・不注意、3番目が解離現象・脱人格化・現実感喪失でした(図1)¹¹⁾。

Long COVIDは、2年以上の長期にわたって症状が持続する場合もあります。Long COVIDの患者341名を追跡(中央値23ヵ月)した研究では、追跡期間中にLong COVIDから回復した患者は僅か26名(7.6%)であり、そのほとんどは主に疲労を呈する症状の軽い一群に属していました¹²⁾。一方で、呼吸困難、注意力低下、頻脈、筋痛を認める患者では、回復する可能性が低いことが示されています¹²⁾。また、スイスで行われたSARS-CoV-2感染後の患者を24ヵ月追跡した前向き研究でも、感染後6ヵ月の時点で、疲労、呼吸苦、うつ、不安、ストレスの症状を認めた患者が、24ヵ月時点で症状が持続していることが報告されています(図2)¹³⁾。

こうした結果は、Long COVIDは呼吸器疾患としての側面だけでなく、神経疾患としての側面からも評価すべきことの重要性を示唆していると考えられます。

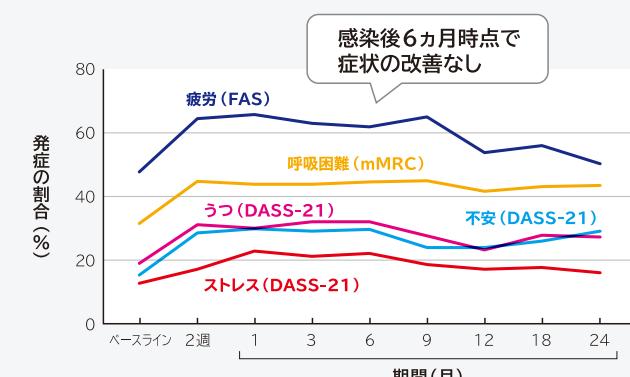
図1 ブレインフォグを構成する症状とオーバーラップ



【方法】
2021年10月27日から11月3日の7日間でソーシャルニュースサイトRedditにおける投稿のうち、「brain fog」という文字列が含まれた投稿内で示された症状を集計した。

Reproduced from J Neurol Neurosurg Psychiatry., McWhirter L, Smyth H, Hoeritzauer I, Couturier A, Stone J, Carson AJ, 2023;94(4):321-325., with permission from BMJ Publishing Group Ltd.

図2 SARS-CoV-2感染後の症状経過



【方法】SARS-CoV-2に感染した成人(18歳以上)1106名の中から感染後6ヵ月時点で症状が改善しなかった患者に対し、感染後24ヵ月までの疲労、呼吸苦、うつ、不安、ストレスの発症率を調査した。

Reproduced from BMJ., Ballouz T, Menges D, Anagnostopoulos A, et al., 2023;381:e074425., with permission from BMJ Publishing Group Ltd.



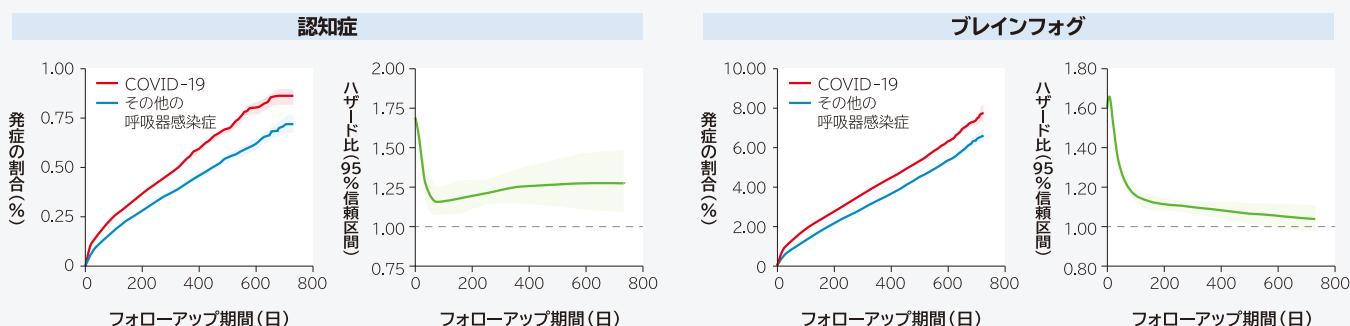
COVID-19への感染が認知機能に与える影響



認知症や認知機能障害は、COVID-19が影響する神経疾患として近年注目されています。米国退役軍人省のデータベースを用いてCOVID-19患者(154,068名)と健常対照(5,638,795名)の神経学的転帰を比較した研究では、SARS-CoV-2検査陽性から12カ月後の全神経障害発症のハザード比が1.42(95%信頼区間:1.38-1.47)、認知・記憶障害発症のハザード比が1.77(95%信頼区間:1.68-1.85)、アルツハイマー病発症のハザード比は2.03(95%信頼区間:1.79-2.31)でした¹⁴⁾。

また、神経疾患への影響について他の呼吸器感染症と比較した報告もあります。主にTriNetX社の電子カルテネットワーク(米国を中心とした世界62の医療機関における約8,900万名の患者の電子カルテから匿名化されたデータを記録しているグローバルデータネットワーク)を用いて、COVID-19患者と一般的な呼吸器感染症に罹患した患者を2年間で比較した国際的な後ろ向きコホート研究の結果では、一般的な呼吸器感染症と比較してCOVID-19を発症した後の方が、認知症やブレインフォグが発症するリスクが高く、しかもそれらの症状は2年間にわたり長期的に持続することが示されています(図3)¹⁵⁾。

図3 認知症とブレインフォグの発症率とハザード比



【方法】TriNetXに登録されている患者データ1,284,437例を用いて、COVID-19とその他の呼吸器感染症に罹患した患者の後遺症(神経症状および精神症状)の発症率を後方視的に解析した。COVID-19とその他の呼吸器感染症の発症率はログランク検定を用いて比較した。ハザード比は対数累積ハザードにフィットさせた3次スプライン曲線で示した。

Taquet M, et al. Lancet Psychiatry. 2022;9(10):815-827.
Copyright © The Author(s) 2022. Licensed under CC BY 4.0.
(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)



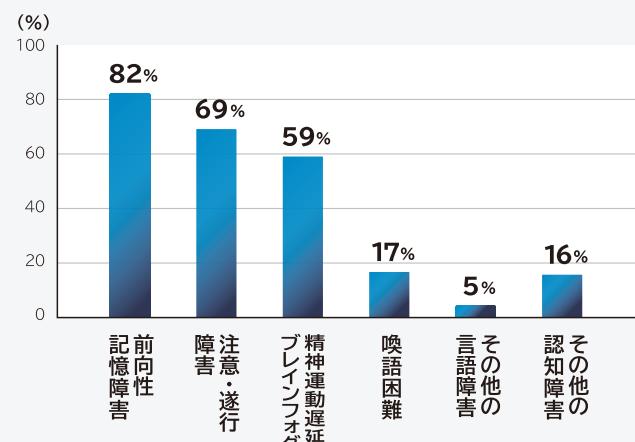
認知機能障害を起こすリスク要因とは

COVID-19の影響により認知機能障害をきたしやすい患者特性として、高齢(60歳以上)であることが知られています。中国・武漢の新型コロナウイルス感染症指定病院3ヵ所から退院した60歳以上のCOVID-19生存者1,438名とSARS-CoV-2未感染者の対照群438名を追跡調査した研究では、退院から12カ月後のCOVID-19生存者の12.45%に認知機能障害が認められており、特に、重症と診断されたCOVID-19生存者では、認知機能検査の評価尺度であるTelephone Interview for Cognitive Status-40スコア(TICS-40)が非重症例及び対照群よりも低い(悪い)ことが報告されています¹⁶⁾。また、ノルウェーの研究でも、COVID-19の自宅隔離患者247名の長期合併症を年齢層別に6カ月追跡調査した結果において、60歳以上の24%に記憶障害が認められており、高い年齢層ほど記憶障害を呈する頻度が高い傾向が示されました¹⁷⁾。同研究では、16-30歳の年齢層でも11%に記憶障害が認められており、高齢は危険因子であるものの、若い世代でも記憶障害は生じうることが示唆されています¹⁷⁾。

COVID-19に伴う認知機能障害を呈している患者では、視空間認知再構成機能や視覚記憶機能に障害が生じている可能性が議論されています。過去1年間に軽度のCOVID-19を発症し回復後4カ月以降経過している被験者(18歳~60歳)の高次脳機能を検討したブラジルの研究では、COVID-19の既往歴がある群は健常者と比較してレイ複雑図形検査異常を示す割合が高かった(26%対6%)ことが示されています¹⁸⁾。すなわち、COVID-19では、軽度であっても約4人に1人が気づかないうちに高次脳機能に影響が生じている可能性があり、感染症対策の重要性が改めて浮き彫りになったといえます。

COVID-19に伴う認知機能障害には様々な症状が含まれます。認知機能障害を検討した180件の論文を集めてスコーピングレビューを実施した研究では、認知機能障害の中でも、前向性の記憶障害や注意・遂行障害、精神運動遅延、ブレインフォグが多く、加えて、疲労や不安、うつの合併も多く報告されています(図4)¹⁹⁾。

図4 認知機能障害を検討した論文中で報告された認知症状の割合



【方法】2023年5月4日時点でのPubMedに登録されていた180報の論文に対してスコーピングレビューを実施し、認知症状について報告していた121報中で症状の特定ができた88報において報告された各認知症状の割合を解析した。

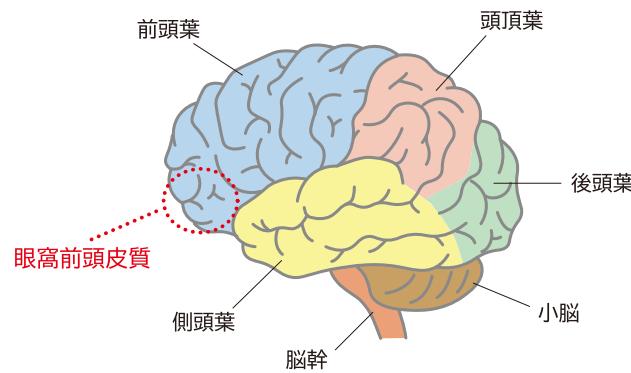
Nicotra A, Masserini F, Calcaterra F, et al. What do we mean by long COVID? A scoping review of the cognitive sequelae of SARS-CoV-2 infection. Eur J Neurol. 2023;30(12):3968-3978. Copyright © 2023 The authors. Reproduced with permission of John Wiley & Sons Ltd.

COVID-19への感染が脳組織に与える影響

高齢者では COVID-19 に伴う眼窩前頭皮質の萎縮が生じやすいことが知られています(図 5)。英国のUK Biobank の参加者 785 名(51~81 歳)を対象に SARS-CoV-2 感染前後の頭部MRI検査を比較した研究結果では、高齢になるほど味覚・嗅覚を含む感覚を司る眼窩前頭皮質の萎縮が生じやすい傾向が認められました²⁰⁾。さらに同研究では、全脳サイズの大幅な減少や顕著な認知機能低下も高齢者に多く確認されており、入院患者を除外した分析においても同様の傾向が認められています²⁰⁾。COVID-19 患者の脳組織における構造的・機能的变化を調査した報告では、COVID-19 で死亡した 26 名から採取した眼窩前頭領域の脳組織で、5 名に組織障害を認め、全例にウイルス遺伝物質が認められています²¹⁾。また、平均して脳組織全体の 37% に SARS-CoV-2 スパイクタンパクが認められ、特にアストロサイトで多く発現していることも確認されています²¹⁾。

COVID-19 の脳への影響については動物実験でも確認されています。SARS-CoV-2 に感染させたマカクザルを用いた研究では、若年ザルではスパイクタンパクや二重鎖 RNA の発現が眼窩前頭皮質には到達していないのにに対し、老齢ザルでは嗅球から眼窩前頭皮質にかけてスパイクタンパクまたは二重鎖 RNA の検出を認め、嗅球から眼窩前頭皮質までの嗅覚伝導路にウイルス感染や炎症の伝播が生じている可能性が示唆されています²²⁾。また、オミクロン株に感染させたハムスターの脳へのウイルス侵襲について、ナノルシフェラーゼを標識としたイメージング検査で評価した研究報告もあります²³⁾。同研究では、ハムスターに嗅覚障害は生じなかったものの、嗅球腹側に強いウイルスの集積が認められました²³⁾。嗅覚障害については、オミクロン株に感染した患者では認める頻度が少ないと思われますが、オミクロン株の神経への集積性や侵襲性については他の変異株と同様である可能性が議論されています。SARS-CoV-2 感染後の神経炎症について調査した動物実験の報告もあります。デルタ株に感染させたアカゲザル 4 頭に対し、神経炎症のマーカーである translocator protein : TSPO を標的とした 18-kDa TSPO PET によるイメージング検査が行われました²⁴⁾。その結果、感染後 2 日目からサルの脳全体でトレーサーの取り込みが増加し、感染後 30 日でピークに達することが明らかとなりました²⁴⁾。この結果から、COVID-19 による脳神経の炎症は、感染してすぐに起こるのではない可能性が示唆されています。さらに同研究では、海馬と大脳皮質において、ミクログリア、アストロサイト、内皮細胞で TSPO が発現していたことも報告されています²⁴⁾。

図 5 眼窩前頭皮質の位置



COVID-19 の持続感染と脳への影響

Long COVID の病因は複数あり、重複している可能性もあります。具体的には、①持続感染、②ウイルス再活性化(EB ウィルス [エプスタイン・バーウィルス]、ヒトヘルペスウィルス 6 型)、③腸内細菌叢への影響、④自己免疫、⑤微小血管血栓症、⑥脳幹・迷走神経の機能障害等の関与が示唆されています²⁵⁾。

②のウイルス再活性化で注目されている EB ウィルスに関しては、その活性化を示唆する血清学的証拠(早期抗原抗体 IgG 陽性)が疲労と強く関連している(オッズ比: 2.12)ことが報告されています²⁶⁾。

最近の研究では、③腸内細菌叢への影響、⑤微小血管血栓症、⑥脳幹・迷走神経の機能障害の 3 つの病態を結びつけるメカニズムも報告されています。そのメカニズムには、セロトニンの欠乏が深く関係しています。ウイルス感染が起こると、ウイルス由来の RNA が Toll-like Receptor 3 に結合し自然免疫系が活性化され、I 型インターフェロンが誘導されます。I 型インターフェロンには血小板を活性化し血液凝固系を亢進させる働きがありますが、血小板にはセロトニンが貯蔵されていますので、凝固亢進によって血栓が生じるとセロトニンが減少します²⁷⁾。さらに、I 型インターフェロンには腸管に作用し、セロトニンの前駆体であるトリプトファンの吸収を阻害する働きがあるため、腸でのセロトニン合成も低下します²⁷⁾。こうした要因が招くセロトニンの減少が、迷走神経の活性化を抑制し、認知機能に影響を及ぼしたり、ブレインフォグを発症したりする可能性が示唆されています²⁷⁾。

Long COVID の病因として特に議論が活発に行われているのが、前述した①の持続感染です。Long COVID の患者の 65% では SARS-CoV-2 陽性診断から数ヵ月後でも S1 サブユニット、スパイクタンパク、ヌクレオカプシドのいずれかが検出されたという報告があり、感染後長期的にウイルスが体内に潜んでいる可能性が議論されています²⁸⁾。また、COVID-19 で死亡した患者を対象とした解剖学的研究では、脳を含む非呼吸器系臓器での持続感染と複製が報告されています²⁹⁾。同研究では、COVID-19 の発症後 2 週間の間に非呼吸器系臓器(心筋、リンパ節、坐骨神経等)でウイルスの複製が確認され、さらに 1 名には発症後 230 日目においてもいくつかの非呼吸器系臓器でウイルスの複製が確認されています²⁹⁾。さらに、培養細胞を用いた実験では、死亡した患者の COVID-19 発症後 13 日目の視床から、複製能を持つ SARS-CoV-2 が分離されており、同ウイルスがヒト脳に感染したのち複製する能力を有することが示唆されています²⁹⁾。

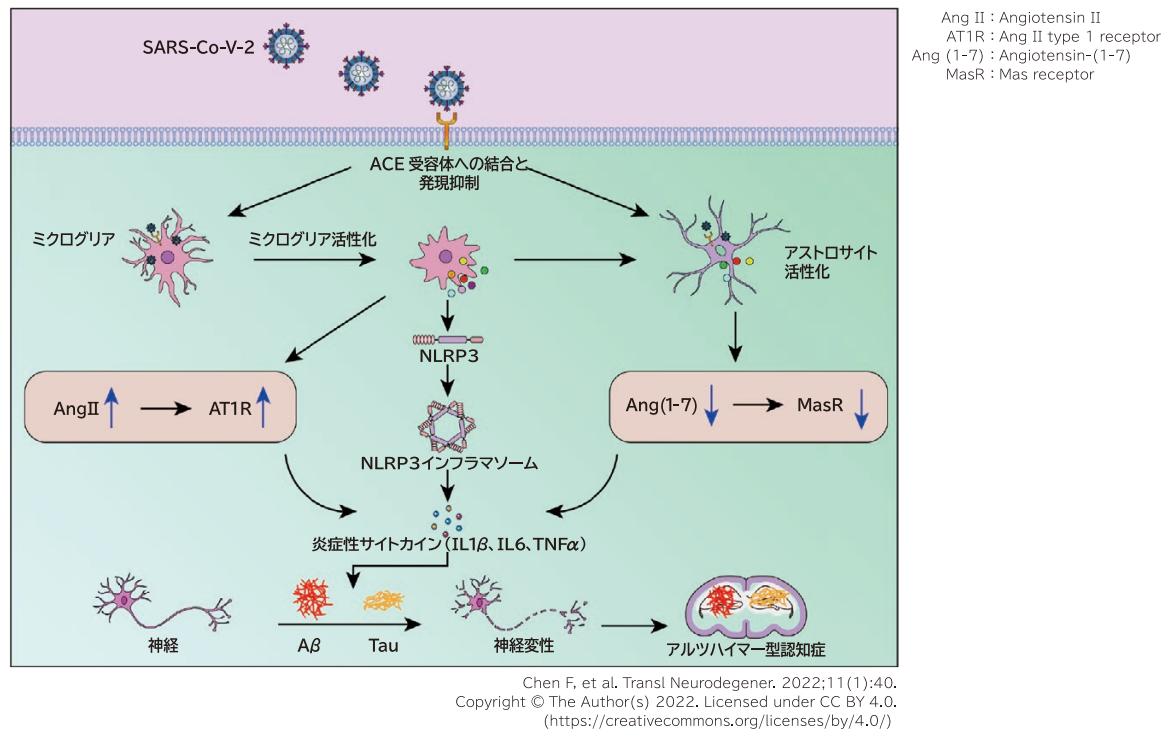
SARS-CoV-2 の脳への影響については、直接経路として①脈絡叢経由、②嗅球経由、③血液脳関門経由等の可能性が考えられています³⁰⁾、軽症呼吸器感染でも生じうるサイトカインの産生を介した脳の障害も注目されています。COVID-19 を発症したマウスを用いた実験では、ケモカインの一種であるエオタキシン-1(CCL11)を含む髄液中サイトカインの上昇が認められ、それによる神経炎症が、髓鞘化の障害や海馬における神經新生の障害を招き、認知機能障害やブレインフォグを引き起こす可能性が議論されています³¹⁾。

SARS-CoV-2の持続感染による認知機能障害の機序としては、主に、①既存のアルツハイマー病病理の促進³²⁾、②ペルオキシソーム生合成因子の減少³³⁾、③脳細胞融合³⁴⁾、④ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)ニューロンの感染・細胞死による脳の病的老化³⁵⁾等の可能性が考えられています。それぞれの機序に関して、以下に特徴を述べます。

①	既存のアルツハイマー病病理の促進について	SARS-CoV-2の中枢神経系への侵入により、ミクログリアやアストロサイトの活性化を介したIL1 β やIL6、TNF α 等の炎症性サイトカインの産生が誘導され、アミロイド β タンパク質(A β)やタウの凝集が促進する機序が考えられています(図6) ³²⁾ 。また、アルツハイマー病の遺伝的危険因子であるApoE-ε4アリルが神経炎症を増強することや、アルツハイマー病患者の海馬や側頭葉でACE2受容体の発現が増加しウイルスとの結合が増強することも指摘されています ³⁶⁾ 。
②	ペルオキシソーム生合成因子の減少について	SARS-CoV-2が脳に暴露すると、神経炎症が誘導されます。その結果、炎症性サイトカインの増加、ペルオキシソーム生合成因子の減少が生じることで、酸化的ストレス、インターフェロン産生、脂肪酸 β 酸化の障害が生じ、神経障害を起こすことが考えられています ³³⁾ 。
③	脳細胞融合について	SARS-CoV-2の感染によって、脳の神経細胞の融合が起こることが確認されています。このようなウイルス感染細胞の融合はsyncytiaと呼ばれ、神経細胞同士のコミュニケーション不全を起こし、脳の機能障害を招く可能性が指摘されています ³⁴⁾ 。
④	GnRHニューロンの感染・細胞死による脳の病的老化について	GnRHニューロンにはACE2受容体が発現しており、SARS-CoV-2に感染したGnRHニューロンではスパイクタンパクの存在が確認されています ³⁵⁾ 。また、SARS-CoV-2に感染したGnRHニューロンにはアポトーシスのマーカーであるカスパーゼも発現しており、神経細胞死が起きていることが示唆されています ³⁵⁾ 。このようなGnRHニューロンの喪失は、病的老化による認知機能障害に関連すると考えられています ³⁵⁾ 。

こうした研究報告から、COVID-19による認知症を含む神経後遺症については、その機序においてウイルスの持続感染が重要視されることとなり、ほぼ全身の臓器にスパイクタンパクが存在する可能性があり、なおかつ複製も起こりうることが明らかになってきました。持続感染が認知機能障害を引き起こす機序については、今後さらに解明されていくものと思われます。

図6 SARS-CoV-2感染による神経炎症を介した神経変性メカニズム



- 参考文献
- Mao L, et al. JAMA Neurol. 2020; 77(6): 683-690.
 - Romero Sánchez CM, et al. Neurology. 2020; 95(8): e1060-e1070.
 - Moro E, et al. Eur J Neuro. 2020; 27(9): 1727-1737.
 - Cho SM, et al. Brain. 2023; 146(4): 1648-1661.
 - Chou SHY, et al. JAMA Netw Open. 2021; 4(5): e2112131.
 - Beghi E, et al. Eur J Neurol. 2023; 30(2): 413-433.
 - Taquet M, et al. Nat Med. 2023; 29(10): 2498-2508.
 - WHO ウェブサイト . Post COVID-19 condition (Long COVID). <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition> (参照日：2024年1月22日)
 - Hanson SW, et al. JAMA. 2022; 328(16): 1604-1615.
 - Thaweeethai T, et al. JAMA. 2023; 329(22): 1934-1946.
 - McWhirter L, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023; 94(4): 321-325.
 - Mateu L, et al. Lancet Reg Health Eur. 2023; 33: 100724.
 - Ballouz T, et al. BMJ. 2023; 381: e074425.
 - Xu E, et al. Nat Med. 2022; 28(11): 2406-2415.
 - Taquet M, et al. Lancet Psychiatry. 2022; 9(10): 815-827.
 - Liu YH, et al. JAMA Neurol. 2022; 79(5): 509-517.
 - Blomberg B, et al. Nat Med. 2021; 27(9): 1607-1613.

- de Paula JJ, et al. Mol Psychiatry. 2023; 28(2): 553-563.
- Nicotra A, et al. Eur J Neuro. 2023; 30(12): 3968-3978.
- Douaud G, et al. Nature. 2022; 604(7907): 697-707.
- Crunfli F, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022; 119(35): e2200960119.
- Beckman D, et al. Cell Rep. 2022; 41(5): 111573.
- de Melo GD, et al. Nat Commun. 2023; 14(1): 4485.
- Nieuwland JM, et al. J Neuroinflammation. 2023; 20(1): 179.
- Davis HE, et al. Nat Rev Microbiol. 2023; 21(3): 133-146.
- Peluso MJ, et al. J Clin Invest. 2023; 133(3): e163669.
- Wong AC, et al. Cell. 2023; 186(22): 4851-4867.
- Swank Z, et al. Clin Infect Dis. 2023; 76(3): e487-e490.
- Stein SR, et al. Nature. 2022; 612(7941): 758-763.
- Chen R, et al. Front Neurol. 2021; 11: 573095.
- Fernández-Castañeda A, et al. Cell. 2022; 185(14): 2452-2468.
- Chen F, et al. Transl Neurodegener. 2022; 11(1):40.
- Roczkowsky A, et al. Ann Neurol. 2023; 94(3): 531-546.
- Martínez-Mármol R, et al. Sci Adv. 2023; 9(23): eadg2248.
- Sauve F, et al. EBioMedicine. 2023; 96: 104784.
- Ortiz GG, et al. Brain Sci. 2022; 12(10): 1405.

