

Long-COVID における持続性脳幹機能障害仮説を検討

ACS Chemical Neuroscience 誌より

2021/03/05 平山幹生(春日井市総合保健医療センター参事)

Long-COVID の原因として、持続性の脳幹機能障害の関与を提唱する報告である。

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)によって新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のパンデミックが引き起こされているが、約 81%は無症候性で軽度で、重度の肺炎と重篤な多臓器不全はそれぞれ 14%と 5%に発生し、3~6 週間続。若い成人、子どもを始め、軽症のケースであっても、COVID-19 生存者のかなりの割合が完全には回復せず、SARS-CoV-2 が陰性となったのに、Long-COVID(または long-haul COVID-19)として知られるウイルス感染後症候群に苦しんでいるとされる。

Long-COVID の定義や診断基準はまだ確立していないが、現在のところ、倦怠感、呼吸困難、頭痛、認知障害、咳、関節および胸痛、気分の変化、臭いおよび味覚の機能不全、および持続性の筋肉痛などが認められる。症状発現または退院後から少なくとも 4 週間持続するとされる。

Long-COVID が起きる原因として、一般的な説明では、COVID-19 急性期から改善していない残存する組織損傷、ウイルスの持続、および慢性炎症が原因とされる。筆者らは、もう 1 つの原因として、SARS-CoV-2 の脳幹向性とその結果として生じる持続性の軽度の脳幹機能障害である可能性を提案している。

SARS-CoV-2 は、神経細胞培養、脳オルガノイド、およびマウスの脳に感染して複製する能力を持つ神経向性ウイルスであることが示唆されている。COVID-19 およびその他の病原性ヒトコロナウイルス感染症例において、認知および気分障害、頭痛、嗅覚および味覚の変化、倦怠感、および筋肉痛などの割合が高いことと一致している。SARS-CoV-2 RNA は、死亡した COVID-19 患者の剖検例の 30~40%で脳に発見された。しかし他の剖検では、COVID-19 で亡くなった患者の脳に組織学的変化や SARS-CoV-2 の痕跡は認められなかった。これは、SARS-CoV-2 に神経向性があるまたは脳浸潤する可能性を示唆するが、かといって全てのケースに発生するわけではないことも示している。

脳の剖検研究では、炎症反応、神経変性、ウイルス侵入など、COVID-19に脳幹が関与している証拠が示されている。たとえば、COVID-19 で亡くなった 6 人の患者の脳剖検例の全ての症例で脳幹とその神経連絡に顕著な神経変性が確認された。重要なことに、低酸素症の影響を受けやすい他の脳領域に重大な損傷がなかったため、脳幹損傷の原因として低酸素症が除外された。別の剖検研究は COVID-19 で亡くなった 16 例から得られた 32 枚の脳切片のうち、嗅神経と延髄からの 3 つの切片で濃縮 SARS-CoV-2 RNA が見出されている。別の剖検研究では、SARS-CoV-

2 RNA とウイルス蛋白質が脳幹サンプルのそれぞれ 50%と 40%で検出されている。同様に別の剖検研究でも、サンプルの 67%と 19%で嗅覚粘膜-ニューロン接合部と延髄に SARS-CoV-2 RNA とスパイク蛋白質がそれぞれ見られた。つまり、これらの剖検研究より、SARS-CoV-2 は嗅覚系から脳幹への指向性がある可能性を示唆する。

死亡した COVID-19 患者の脳剖検で SARS-CoV-2 RNA が存在しないにもかかわらず、脳幹神経病理が観察されたケースも報告されており、SARS-CoV-2 の侵入という直接的なものではなく、病的な免疫や血管の活性化などを介して脳幹の損傷を誘発する可能性があることを示唆する。白血球の浸潤、常在するミクログリアと星状細胞の活性化、および微小血栓症が、特に脳幹での COVID-19 による死亡者の脳剖検で観察されている。つまり、SARS-CoV-2 はウイルスの侵入、炎症、血管の活性化を通じて脳幹に損傷を与える可能性がある。

SARS-CoV-2 が細胞に感染するために使用する受容体であるアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) は脳幹にも発現しており、これも仮説を支持する可能性がある。注目すべきは、脳幹の橋と延髄での ACE2 の発現が最も高いことだ。SARS、MERS コロナウイルスも、動物実験で脳幹を傷害する傾向を示す報告もあるし、生存者の一部は、何年も続く長期にわたるウイルス感染後の疾患に直面しているという報告もある。

また、COVID-19 の呼吸不全の原因として、脳幹に対する SARS-CoV-2 指向性が関与するという考え方も出てきた。脳の心肺中枢が脳幹にあるためである。ただし、延髄、橋、中脳で構成される脳幹は、呼吸調節以外にも心血管、胃腸、神経の維持など、他の役割も果たす。興味深いことに、脳幹の機能と long-COVID の症状はかなり重複する。例えば、COVID-19 生存者の 30~50% が 2~3 カ月間持続的な呼吸困難と咳を経験することである。また約 25~30% は、退院後 2~3 カ月間、吐き気、嘔吐、下痢、腹痛などの胃腸症状も経験するが、これも脳幹の機能不全が下痢、嘔吐、および腹痛を引き起こしている可能性もある。脳幹には NTS 内に味覚ニューロンがあり、味蕾から味覚野に神経情報を中継するため、味覚障害につながる可能性がある。ただし、嗅覚の機能不全は COVID-19 剖検で一般的に観察される嗅球の損傷に起因する可能性もある。

こうした結果から筆者は、脳幹機能障害が Long-COVID の病態に関与しているという仮説を提唱している。

ただし、この仮説の注意点として脳幹機能障害の大きさのあいまいさであるとも述べている。特に呼吸ペースメーカーである pre-Bötzinger 複合体の破壊は致命的であり、神経原性呼吸不全と死につながる。脳幹の損傷に関連する重篤で生命を脅かす臨床転帰には、自律神経失調症、意識障害(昏睡およびせん妄など)、および脳死が含まれる。そのため、Long-COVID のような慢性・持続性の症状に脳幹機能障害が関与するとは考えにくい。一方で、脳幹機能障害は慢性疾患の病態生理にも関与していると示唆されている。一つには、慢性の筋骨格痛と神経因性疼痛患者で、脳幹の拡散性と機能的連絡性の変化が認められている。慢性片頭痛または頭痛に対する脳幹機

能障害の関与も示されている。筋痛症性脳脊髄炎または慢性疲労症候群(ME/CFS)の症状の重症度が、脳幹機能障害と関連していることも示されている。したがって、脳幹機能障害は致命的または持続性の疾患を引き起こす可能性があり、後者には Long-COVID が含まれる可能性がある」とまとめている。

Dr Hirayama's Eye—Long-COVID の病態把握に、急性期からの脳幹機能検査の実施が望まれる

—
Machado らは、脳幹の SARS-CoV-2 感染は、呼吸中枢に深刻な損傷を与え、不随意呼吸調節に影響を与える機能的逸脱を引き起こすとしている(「Brainstem Dysfunction in SARS-COV2 Infection Can Be a Potential Cause of Respiratory Distress.」 Preprints 2020)。この先、無症候性の患者であっても、脳幹反射を調査する一連の神経学的検査が推奨されるかもしれない。ニューロイメージング技術は、ICU で人工呼吸器を装着している患者に常に使用できるとは限らない。聴覚および体性感覚誘発電位、定量的 EEG、経頭蓋ドプラなどの補助検査を使用して脳機能検査を代替できることを生かした検討が有用ではないだろうか。

論文

Yong SJ.(2021) Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. ACS Chemical Neuroscience 12:573–580.

<https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00793>