

Case26-2020:意識障害と左半身の脱力のある 60 歳女性

Meridale V. Baggett 医師（内科）：60 歳の女性が、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) によるコロナウイルス疾患 2019 (Covid-19) のパンデミック時に意識障害で当院に来院した。

入院 1 週間前までは普段通りの健康状態であったが、咳と頭痛が見られた。入院 1 日前には嘔吐と下痢も見られた。その日、妻が就寝するまでに夫が最後に様子を見たのは午後 3 時だった。夫によると、入院当日の午前 1 時に患者が叫び声で目を覚ましたため、救急医療サービス (EMS) が呼ばれた。救急隊員が到着すると、患者は昏睡状態で質問にも答えられない状態だったと報告されています。フィンガースティック法による血糖値は 60mg/dL (3.3mmol/L、参考範囲は 70~110mg/dL [3.9~6.1mmol/L]) であった。ブドウ糖を静脈内投与した。再度行ったグルコース測定では 127mg/dL (7.0mmol/L) となり、昏睡状態は消失した。患者は救急隊員によって当院の救急部に運ばれた。

救急部では左半身の脱力感と持続的な頭痛を訴えていた。午前 1 時に目が覚めたとき、動けない、話せない、死ぬのではないかという恐怖感があり、助けを求めて叫び始めたと報告した。彼女は、前兆、尿失禁、排泄失禁、首の痛みは報告していなかった。彼女は最近プエルトリコから引っ越してきて、ボストンの郊外に住んでいた。彼女は英語を話せず、友人のアパートの居間で夫と一緒に寝ていた。アパートに住んでいる数人が咳と発熱の症状があった。

患者は糖尿病、高血圧、統合失調症の既往歴があった。服用していた薬はアスピリン、グリピジド、ヒドロクロロチアジド、リシノプリル、リスペリドンであった。薬物アレルギーは知られていなかった。アルコールは時々飲んでしたが、タバコは吸わず、違法薬物も使用していなかった。

診察時の体温は 37.4°C、血圧は 114/62mmHg、心拍数は 94 回/分、呼吸数は 18 回/分、酸素飽和度は 94% であった。患者は警戒心が強いが、対話的であった。人や場所には注意を払っていたが、時間には注意を払っていなかった。頭蓋神経検査は正常であった。左腕と左脚の筋力は 4/5、右腕と右脚の筋力は 5/5 であった。左手に置いた小物の操作が困難であった。左腕は Barré 徴候を示した。触覚は正常であった。その他の身体検査は正常であった。

R. Gilberto Gonzalez 医師。症状から 2 時間後に頭部の磁気共鳴画像 (MRI) を実施した。拡散強調画像では、右内包後肢に制限拡散の点状焦点が認められたが、流体減衰反転回復画 (FLAIR) 像では異常は認められなかった (Figure 1A および 1B)。症状から 2.5 時間後に得

られた胸部 X 線写真 (図 1C) は、左中肺野に結節性の焦点を示した。

Baggett 医師：鼻咽頭スワブの SARS-CoV-2 RNA の検査は陽性であった。臨床検査の結果を Table 1 に示す。尿毒物検査の結果は正常であった。治療決定がなされ、入院となった。

鑑別診断

Aneesh B. Singhal 医師：高血圧、糖尿病、統合失調症のある 60 歳女性が Covid-19 パンデミック時に急性発症の精神状態と左側の神経障害を訴えて当院に来院した。1 週間前から頭痛と咳嗽を呈し、最近では嘔吐と下痢を呈していたため、初期評価で SARS-CoV-2 感染症と診断された。SARS-CoV-2 感染は彼女の進行性症状を説明できるが、この患者の急性発症の精神状態と左側の脱力感は Covid-19 と関連している可能性があるのだろうか。SARS-CoV-2 感染の臨床症状に関する我々の理解はまだ発展途上であるため、彼女の症状に寄与している可能性のある他の原因を考慮することが重要である。

短期精神病状態

この患者の突然の叫び声は、死を恐れて動けなくなったことから短期精神病状態のエピソードを示しているのではないか。この統合失調症の患者では、社会的孤立、不眠、言葉の壁、Covid-19 の発症への恐怖、住宅不安などの要因が精神病の引き金となっている可能性がある。しかし、統合失調症に伴う短時間の精神病状態は通常 1 日以上続くため、精神病状態の変化を説明することはできない。

昏睡が出現とブドウ糖投与後に症状が改善していることから、精神病が現れる可能性のある低血糖を考慮すべきである。しかし、彼女のブドウ糖値は 1dL 当たり 60mg であり、低血糖の症状は通常、ブドウ糖値が 1dL 当たり 45mg (1 リットル当たり 2.5mmol) 以下に低下したときに発現する。他の代謝性脳症や中毒性脳症は、彼女の迅速な認知機能の改善と毒物学的スクリーニングの陰性の結果に基づいて除外することができます。

Seizure は精神病を引き起こす可能性があり、統合失調症に類似している可能性がある。しかしながら、この患者には seizure の既往歴はなく、Covid-19 による seizure のリスクの増加は見られていない。

COVID-19 の神経心理学的症状

この患者の明らかな精神病状態のエピソードは、直接感染によるものか、免疫、炎症、サイトカイン、神経受容体を介した機序によるものかのいずれかで、SARS-CoV-2 感染に伴う脳炎の症状である可能性がある。神経精神症状は他のコロナウイルス感染症と関連しているので、Covid-19 との関連は驚くべきことではないだろう。ウイルス性パンデミックと急

性発症による精神病状態、せん妄、不眠症、躁病、うつ病、自殺行為などの精神症状との間には長期的関与があります。ロシア（1889～1890年）やスペイン（1918～1920年）のインフルエンザ大流行時の医学文献には、恐怖体験（「インフルエンザの精神病」や「インフルエンザ神経症」など）の報告が数多く残されています。脳炎はこの患者の短期間の精神病の原因となる可能性が残っているが、脳卒中の診断についても考えてみる。

脳卒中

うつ病などの脳卒中の神経精神医学的影響は一般的であり、よく知られている。急性脳卒中は統合失調症の潜在症状を明らかにし、まれに精神病、躁病、せん妄、幻覚、妄想、およびアントン症候群、カプグラス症候群、コタール症候群などの他の神経精神症候群を誘発することがある。脳卒中誘発性精神病は、前頭前野および後頭前野に影響を及ぼす病変と、視床および大脳基底核（多くの場合、右側）、中脳、橋、小脳の皮質下の病変に起因する神経ネットワークの障害と関連している。

脳炎と脳卒中の両方が、患者の短期精神病状態の原因である可能性がある。患者の頭痛と局所的な神経学的欠損は、鑑別診断を最も可能性の高い診断に絞り込むのに役立つだろうか。

頭痛および局所神経学的欠損

発熱がなく、髄膜刺激の徴候がないことから、細菌性髄膜炎の可能性は低い。診断には脳脊髄液（CSF）の分析が必要であるが、この症例では腰椎穿刺は行われなかった。

頭痛と認知機能の変化は、ウイルス性脳炎患者によくみられる。SARS-CoV-2 感染症を含むコロナウイルス感染症は、髄膜炎、脳炎、脊髄炎、急性壊死性脳症を引き起こす可能性があり、中等度から重症の患者では特に起こりやすい。

塞栓性脳卒中（特に中大脳動脈と後大脳動脈）、ラクナ脳卒中、脳動脈症、静脈洞血栓症、脳出血はすべて頭痛に関連している。この患者の先行頭痛の期間は1週間であり、ウイルス性症状を伴うことから、脳卒中が頭痛の原因である可能性は低いと考えられる。しかし、脳卒中が彼女の局所的な神経学的症状の原因であるとは断定できない。頭痛障害、つまり前兆を伴う片頭痛、CSF リンパ球症（HaNDL 症候群としても知られる）を伴う頭痛および神経学的欠損、家族性片麻痺性片頭痛などは、片頭痛頭痛の再発がないことを考えると、可能性は低いと考えられる。

臨床所見と画像所見の関連性

救急部で行われた頭部の画像診断は、この症例の診断を決定するのに役立つか。頭部の MRI では、急性脳病変が明らかになり、以前に脳卒中や精神疾患を発症し、現在新たな病巣障害を有する患者にしばしば誘発される条件（例えば、脳卒中後の再燃[以前の脳卒中関連の

障害の再燃]および機能的神経学的障害)を効果的に除外した。

制限拡散のある脳病変は典型的に脳卒中を示すが、この患者の症状を考慮して、より広範な鑑別診断を検討する。脳炎性病変および脱髄性病変は拡散が制限されることがあり、脱髄はCovid-19 関連脳炎との関連で報告されている。低血糖症は、拡散が制限された多様な形状、大きさ、および場所の病変の発生をもたらす、ラクナ梗塞を示唆する可能性がある。しかし、低血糖に伴う病変は通常、脳の腫脹を来し、可逆的であり、最も多くの場合、重度の長期低血糖に伴うものであるが、この患者にはみられなかった。制限拡散のある病変は片頭痛障害にもみられるが、この患者の頭痛には片頭痛の特徴はみられず、片頭痛に伴う病変は通常、後循環に影響を与え、動脈領域を横断する。拡散制限を伴う発作誘発性病変は、通常、長期にわたる seizure または てんかん状態の後に発生し、通常、皮質、海馬、または脈波領域に現れることを考えると、この患者では考えにくい。

脳卒中のメカニズム

この患者は、古典的なラクナ脳卒中症候群である純粋な運動片麻痺を呈していた。慢性高血圧のこの患者の病変の大きさと内包の対側後肢への位置から、脳卒中の機序として小血管疾患(リポヒアリン症)が示唆される。

他の機序も考えられる。中枢神経系(CNS)の原発性血管炎や可逆性脳血管攣縮症候群は頭痛や脳卒中の患者によく見られるが、この患者ではこれらの症状の臨床的・画像的特徴は観察されなかった。最後に、心筋梗塞と動脈-動脈間塞栓症は、適切な検査を行わなければ確実に除外することはできないが、リポヒアリン性小血管疾患の存在を支持する臨床的および画像学的特徴に基づいて、両者の可能性は低いように思われる。

梗塞および COVID-19

この患者の脳卒中とCovid-19との間に関係があるか。上気道感染症は脳卒中の引き金となることが知られている；症例クロスオーバー研究では、インフルエンザ様疾患で病院を受診してから15日以内に脳卒中を発症した場合、脳卒中の1年前または2年前の同じ期間と比較して、脳卒中のオッズ比が2.88(95%信頼区間、1.86~4.47)であることが示されている。新たなデータによると、Covid-19の脳卒中リスクはインフルエンザよりもはるかに高いことが示唆されている。Covid-19患者における脳卒中の頻度と特徴については、複数の研究が報告されている。Covid-19に関連する脳卒中の機序としては、凝固障害、心筋損傷による心筋塞栓症、および薬物の不服従などが考えられるが、これらはすべてこのパンデミックの期間中に一般的であると考えられる(Figure2)。しかし、脳卒中を発症したCovid-19患者のほとんどは、同時に進行した全身疾患も併発していた。この患者は脳卒中時には軽度のウイルス性疾患を有しており、入院時のd-ダイマー値は顕著な異常は認められなかった。亜急性期の頭痛と一過性の精神病はウイルス性脳炎と一致する可能性がある

ことから、小血管性脳卒中はウイルス性内皮炎または全身性炎症によるものであると考えられる。SARS-CoV-2 は内皮に侵入する可能性がある；さらに、血管炎と関連しており、病理学的証拠は SARS-CoV-2 RNA が脳組織内に存在する可能性を示唆している。

結論として、この患者の短期間の精神病は、基礎となる統合失調症との併用による Covid-19 の社会経済的影響を含む SARS-CoV-2 感染の直接および間接的影響と、右半球の新たな梗塞とが関連していたと考えられる。リポヒアリン症に起因する小血管性脳卒中は、直接的なウイルスの影響はないが、おそらく Covid-19 が引き金となったと考えられる。

ANEESH・B・SINGHAL 医師の診断

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) 感染による急性発症による精神病状態と虚血性脳卒中。

Neurologic Illness Associated with COVID-19

Covid-19の既往症例では、神経機能障害の発生率が高いことが報告されています(Table.2)。診断的認識と症例の発見に重要であるマイナーな神経症状と死亡や合併症のリスクに影響を与えうるメジャーな神経障害は区別できる。神経学的所見の重症度は、呼吸器疾患の特徴に基づくCovid-19の重症度の分類に使用される基準と必ずしもよく相関しているわけではありません。

COVID-19のマイナーな神経症状

頭痛は、この患者に現れる症状の1つでした。Covid-19の軽度の症例でさえ、頭痛、嗅覚障害、無味覚症、めまい、吐き気と嘔吐、および筋肉痛などのマイナーな神経症状がかなり一般的であるように見えます。神経症状の有病率は、中国の既往症例では36.4%、スペインでは57.4%です。しかし、これらの率は過小評価されているようです。最近になって、他の国からはるかに高い割合で嗅覚障害や味覚障害が報告されています(表2)。頭痛などの神経症状は、呼吸器症状や胸部画像の異常が現れる前に発症するCovid-19の初期症状である可能性があります。

鼻の閉塞がないと報告している患者の間でも、Covid-19に特に特徴的であると思われるにおいおよび味覚の障害には、無嗅覚症、加齢、錯感覚、および幻覚症が含まれます。この患者は嗅覚障害を報告しませんでした。初回発現の精神病患者と慢性統合失調症患者は嗅覚識別が低下するため、ベースラインで臭いの感覚が低下した可能性があります。

無嗅覚症の診断上の重要性に加えて、Covid-19におけるこの疾患の高率は、第1脳神経が中枢神経系への入り口である可能性があるという推測をもたらしました。注目すべきことに、嗅球は、精神病に関連する脳の領域である内側側頭葉に直接軸索接続を持っています。しかし、ほとんどの症例で、無嗅覚症は一週間以内に解決する一過性の症状であるようです。急速な消散は、無嗅覚症が神経細胞破壊ではなく嗅覚上皮の一過性機能不全によって媒介されることを示唆しています。実際、上気道上皮のさまざまな細胞タイプにおける遺伝子発現パターンの分析により、嗅覚ニューロンにはアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)と膜貫通セリンプロテアーゼ2(TMPRSS2)がないことが示されました。これらはSARS-CoV-2感染を促進することが示されているタンパク質です。ただし、これらのタンパク質は、基底細胞、支持細胞、分泌細胞のような嗅覚上皮の支持細胞で発現します。したがって、Covid-19患者における無嗅覚症の一般的な発生は、SARS-CoV-2による中枢神経系への浸潤の明らかな証拠と見なすべきではありません。しかし、少なくとも1つの症例では、嗅球および直回の放射線学的変化が報告されており、さらなる研究に値する所見です。

COVID-19のメジャーな神経症状

Covid-19の主な神経学的症状には、脳症、脳卒中、脊髄症などのCNS障害、ならびに横紋筋融解症などの重度の神経筋障害、ギラン・バレー症候群、および脳神経機能障害などがあ

ります。

Covid-19 既往の患者群 m では、重篤な感染症の患者の 45.5%で神経症状が報告されました。重症の患者は、軽症の患者と比較して、高齢であり、高血圧のような基礎疾患を持っている可能性が高く、また発熱や咳などの Covid-19 の典型的な症状は少なかったが、肝機能異常、腎機能障害、クレアチンキナーゼレベルの上昇などの多臓器障害の可能性が高かった。この患者群では、意識障害は重症 Covid-19 患者の 4.8%に存在し、脳梗塞は 5.7%でした。

フランスの Covid-19 と急性呼吸窮迫症候群の 58 人の断続的な患者群では、入院時に 14%に神経学的所見を認めましたが、鎮静と神経筋遮断が中止された場合、67%に神経学的所見を認めました。調査結果には、興奮、せん妄、および反射亢進、クローヌス、足底伸筋反射などの皮質脊髄路の徴候が含まれていました。退院時の患者の 33%に排泄異常症候群が見られました。

血管機能障害は、重度の Covid-19 で顕著であり、d ダイマーおよび凝固促進因子の値の上昇によって証明されています。脳卒中を含む血栓塞栓性合併症は一般的です。

(脳脊髄液内の SARS-CoV-2 核酸の検出による) Covid19 関連の髄膜脳炎の症例、急性壊死性脳症の症例、脊髄炎の 2 つの症例報告を含む Covid-19 の追加の臨床的に重要な神経学的症状の症例報告があります。

重度 Covid-19 の神経機能障害の推定メカニズムには、直接的な神経浸潤、内皮機能障害、および活発な炎症とサイトカイン放出による神経毒性作用が含まれます。残念ながら、これらのメカニズムの神経病理学的確証は現在不足しています。

病態生理学的 Discussion

ヒトコロナウイルスは、大型で正に帯電した一本鎖 RNA ウイルスであり、ベータコロナウイルス属は、過去 20 年間、人間の病気の発生に関与している。ベータコロナウイルスは、一部の人で神経疾患を引き起こすことが知られているが、SARS-CoV-2 に関連する神経学的影響の広がりや、脳脊髄液へのウイルスの侵入の可能性についての理解は限られています。SARS-CoV 感染では、脳の剖検標本は、免疫組織化学分析で視床下部と皮質神経細胞質内の SARS-CoV ヌクレオカプシドタンパク質の存在を示します。また、電子顕微鏡でウイルス粒子が見られます。SARS-CoV-2 RNA は、2 つの剖検症例群で脳から低レベルで回収されましたが、CNS の神経細胞、グリア細胞、または内皮細胞ではまだ確認されていません。

SARS-CoV は構造的に SARS-CoV-2 に最も類似しており、どちらも ACE2 受容体を介して細胞に侵入します。動物モデルでは、ACE2 タンパク質は肺、胃腸管、リンパ節、ならびに内皮細胞および平滑筋細胞などの複数の組織型で発現する。マウスの脳組織では、基底部に ACE2 タンパク質の発現が広範囲に及んでおり、最もよく発現しているのは、一次および二次運動皮質、尾状核、髄核、および脳室周囲に見られます。ACE2 のメッセンジャー RNA (mRNA) は腎臓、胃腸、心臓血管と比較して脳ではあまり発現していないが、小脳、海馬、皮質、視床下部、黒質、髄核では発現が見られることがある。興味深いことに、mRNA は

脈絡叢と中大脳動脈で同定されており、ヒトの3例の剖検群では、ACE2 タンパク質の発現は内皮細胞と血管平滑筋細胞に限定されていました。SARS-CoV-2 はスパイクタンパク質プライミングのコレセプターとして表面プロテアーゼ TMPRSS2 を使用しているが、TMPRSS2 は脳内での発現が最も少ないです。脳内感染のメカニズムを含む脳脊髄液内のSARS-COV-2を理解するようになるために、ウイルスと宿主の相互作用についての理解を深めるための包括的な臨床詳細共に脳と脊髄遺伝情報の剖検の所見を統合することが緊急に必要である。

マネジメントディスカッション

この患者は、静脈内組織プラスミノゲン活性化因子による治療と機械的血栓摘出術に相対的禁忌がありました。彼女の穏やかで安定した症状と Covid-19 の背景画像への挑戦のため、緊急 CT は延期され、プレゼンテーション後 2 時間以内に頭部 MRI が行われました。梗塞が確認されると、短期の 2 剤の抗血小板治療が軽度の脳卒中患者に有益であるという証拠に基づいて、クロピドグレルによる治療が現在のアスピリン療法に追加されました。

アトルバスタチンは脳卒中予防のために開始されました。Covid-19 患者における ACE 阻害剤の安全性に関する理論的な懸念にもかかわらず、リシノプリルによる治療は最近のガイドランスに従って継続されました。リスペリドン治療は継続されました。低分子量ヘパリンを投与して深部静脈血栓症を予防しました。

フォローアップ

入院5日目に、患者に頻呼吸と発熱が発生しました。胸部 X 線写真では、両側の多葉性の斑状と点状の consolidation が、中下肺野に末梢優位に示されました。セフトリアキソン、アジスロマイシンが投与されました。酸素補給は開始されませんでした。患者の病院の経過はせん妄によってさらに複雑になり、彼女はオランザピンとクエチアピンで治療されました。彼女の状態は改善し、入院 14 日目にリハビリ施設に退院しました。

最終診断

おそらく重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) 感染に関連した、短期間の精神病および微小血管性脳梗塞