

# コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2024年2月4日

BMJ:

新型コロナウイルス感染後の認知機能障害

## 【松崎雑感】

ロングコロナによる認知機能障害の記事です。

鑑別診断後、ゆっくり、焦らずです。1～2年以内に、特定の薬物療法が可能になるかもしれません。

## 新型コロナウイルス感染後の認知機能障害

Ladds E, Darbyshire JL, Bakerly ND, Falope Z, Tucker-Bell I. **Cognitive dysfunction after covid-19**. *BMJ*. 2024;384:e075387. Published 2024 Feb 1. doi:10.1136/bmj-2023-075387

### 要点：

- 認知障害は、新型コロナウイルス感染後に発生することが多く、様々な症状と不安を引き起こします
- 多くの認知障害は少しずつ改善するようですが、1年以上かかる場合があります。症状が12ヶ月以上続くと、改善する可能性が低くなります
- 症状は変動することが多いのです
- 症状の経過を詳しく記録し、コロナ感染以外の原因がないかどうかを探ることが重要です
- セルフマネジメントにより、症状が改善する可能性があります

英国国家統計局は2023年3月時点で、187万9000人がロングコロナ(急性コビド感染後12週間以上続く症状)となっていると報告しています。このうち、症状が2年以上続く人の割合は約42%であり、ロングコロナの新規症例は減少していますが、症状が慢性化している人々が多いようです。最近のメタアナリシスでは、ロングコロナの3割ほどが認知機能障害を持っているとのこと。ただし、この数字は研究の規模、評価アプローチ、追跡期間、調査法により大きく異なります。

ロングコロナにおける認知障害の病理学的メカニズムと治療法についてまだほとんど明らかになっていません。現在までの研究の大部分は、メカニズム(基礎科学、動物モデル、またはヒト組織を使用)(縦断的コホート研究、仮説に基づいた対処法の検討などが中心になっています。

方法論が統一されていないため、個々の研究成果をロングコロナ患者の治療ケアにストレートに応用することが難しくなっています。薬理的および非薬理的)治療トライアルでは、いくつかのランダム化比較試験が完了し、他の試験も進行中です。

認知能力は、通常、目の前のタスクをどのように適切に処理できるかという機能領域の評価によって測定されます。基本的な感覚および知覚プロセスから実行機能および認知制御にまで広い範囲が評価されます。

最も多い症状は、記憶力低下、注意集中力低下です。全身倦怠感、不眠、ブレインフォグと呼ばれる昏迷状態です。これは、身体的疲労と関連するようです。うつなどの気分障害または心的外傷後ストレス障害に似た症状も出現することがあります。

コホート調査、症例対照調査などを通じて、認知機能障害は徐々に改善することが多いのですが、しばしばぶり返しが起きます。これらの障害は、個人の生活に大きな影響を与え、人間関係、仕事、および通常の日常生活に大きな影響を与えます。

本稿では、これらの症状の影響を探り、かかりつけ医が認知障害にアプローチするのに役立つ実用的なガイドを提供します。

ロングコロナの病状の行方については、多くの調査研究が行われていますが、しばしば一致しないことが多く見られます。BOX1に患者自身の訴えを示します。



## BOX1 患者体験

2020年12月にコロナにかかったとき、私はどうなるのか心配でした。当時はワクチンが普及する前で、ニュースは入院患者と死亡した人々の統計でいっぱいでした。14日間の隔離の後、私は通常の生活に戻り、かなりの弾丸をかわしたと思ってほっとしました。

でも、何かがおかしいことにすぐに気づきました。

感染当時、私は中学校で演劇の教師をしていました。

2021年1月に仕事をしていて、やらなければならないことに集中できないと感じました。集中しようとすると頭がクラクラし、パソコン作業はほとんど不可能でした。担当クラスでは、以前のように周りで起こっていることを処理できず、鋭さが失われ、それが私の指導力と教室運営の両方に大きな影響を与えました。何度か職場復帰を試みましたが、これ以上続けることはできないことが明らかになり、2022年1月に教師を辞めました。

集中力の低下に加えて、記憶力にも問題があります。1分前の事も忘れてしまうようになりました。コロナ禍以前は全く問題なかったのに…。仕事の途中で考え事していると(夫が質問したり、電話が鳴ったり)、自分が何をしていたのかを完全に忘れてしまいます。

言いたくとも言葉が出ないようになりました。もともと言葉の専門家として働いていた自分にとって、それは悔しくもあり、時には恐ろしいことでした。

私の脳は物事を正確に言葉にすることが出来なくなりました。失敗や間違いを避けるために、いちいちメモしたりして再確認する必要があることに気づきました。

ロングコロナでは様々な症状が出ますが、これらの症状は変動し、ペース配分がうまくいかなかったり、精神的な刺激や身体活動が対処しきれないほどだったりすると悪化します。私がブレインフォグを持っていることが他人からはわからないために、実に多くの不都合がもたらされました。

新型コロナが私の認知機能を大きく低下させたことには疑いの余地がありません。やがて解決策が見つかることを願うばかりですが、その間、私は生き延びるために適応し、この状態を管理するためにできることをします。しかし、それは簡単なことではありません！



患者さんからの質問

新型コロナの急性期を切り抜けられたのに、なぜ認知障害が発症したのですか？

新型コロナウイルスに感染したことのある人は、感染の重症度に関係なく、認知障害を含むロングコビッドを発症する可能性があります。

アプリを通じて症状を記録した4000人の患者を対象とした前向きコホート研究では、高齢者、女性、および肥満度指数が高い人、または既存の併存疾患の負担が大きい人において、ロングコロナを発症するリスクが高いことが明らかになりました。システマティックレビューとメタアナリシスは、新型コロナワクチン接種がロングコロナリスクを減少させることを示しました。またうつ病や全身倦怠感をもたらす疾患を持つ人々にロングコロナが多いことが示唆されています。

## なぜ認知障害が起きるのですか？

この質問に対する直接的な答えはまだ見つかっていません。脳のさまざまな領域がさまざまな認知プロセスに関与しています。持続的な症状を有する患者さんを対象とした神経画像研究では、これらの領域のいくつかの解剖学的構造または機能の変化が特定の障害と相関していることが示されており、症状との病理学的関連性がある程度示唆されています。

一方、メカニズムに関して多くの仮説が提示されています。神経病理学的、バイオマーカー、および神経画像研究は、脳内で進行中のウイルス感染、ニューロンの破壊または障害をもたらす免疫または炎症経路のウイルス活性化がみられています。

自律神経機能障害の関与も示唆されています。また、内皮機能障害および低酸素関連の炎症によって引き起こされる微小血管損傷が発生していることも確認されており、自己免疫疾患や化学療法中に発生する認知障害との類似点も描かれています。

コロナ感染以外の原因による認知機能障害の併存あるいは、鑑別診断も重要です。特定の代謝的、有毒、または(病的)生理学的原因(BOX2)に加えて、睡眠不足、食事、喫煙、アルコール、娯楽用薬物の使用、活動レベルの低下、および自然光への曝露の少なさも寄与する可能性があります。したがって、これらはしっかりとカルテに記録し、対処法の参考とする必要があります。

### 認知機能障害をもたらす他の疾患

アルツハイマー病/認知症

不安

ビタミンB12欠乏症

慢性低酸素症(慢性閉塞性肺疾患)

慢性疼痛

鬱病

更年期/閉経周辺期

偏頭痛

多発性硬化症

筋痛性脳脊髄炎

血糖コントロール不良

パーキンソン病

精神分裂症

睡眠時無呼吸症候群

甲状腺の問題

## 認知障害の原因となる可能性のある薬\*

抗コリン薬

抗けいれん薬(例:ガバペンチン/プレガバリン)

抗ヒスタミン薬

抗うつ薬(例:アミトリプチリン/ノルトリプチリン)

鎮痙薬

抗不安薬

化学療法

オピオイド

鎮静剤

\*ポリファーマシーと潜在的な薬物相互作用に対処するために、投薬レビュー(市販薬、サプリメント、ハーブ療法を含む)が推奨されます

## 認知機能障害にはどのような検査が必要ですか？

ロングコロナにおける認知障害の重症度を診断・評価する決定的な検査はありませんが、複数の検査を行うことで、より全体的に認知機能を評価することができます。

これらには、他のロングコロナ症状との関連で認知障害を捉える精神評価が含まれます。まず、ER対応に必要な「危険信号」症状があるかどうかを評価します。その後、併存疾患の有無及び別の疾患による認知機能低下が起きていなかどうかを検討し、ロングコロナ関連症状と特定できた場合、次の段階に進みます。

脳のCTあるいはMRI検査は、ロングコロナによる認知機能障害、特に「ブレインフォグ」の典型的な症状を訴える人々には「マストな検査」ではありません。それは、これらの検査が「正常」だった場合、ロングコロナではないと誤って診断される可能性がある事、さらに偶々何らかの異常があった場合、ロングコロナ以外の原因で現在の認知機能障害が発生していると誤って診断され、治療の方向が検討違いとなる恐れがあるためです。

ただし、吐き気や嘔吐、姿勢性頭痛、局所的運動障害あるいは感覚障害、視覚障害などの脳神経病変を持つ可能性のある場合、さらにパーキンソン病および進行性核上性麻痺などのまったく別の神経障害のおそれがある人々の場合は、画像診断または標的認知検査が適応となります。

イギリス国立医療技術評価機構のロングコロナに関するガイドラインでは、認知機能が改善しない場合(特に悪化している場合)は、6か月後に神経心理測定検査を行うことが推奨されています。

多くの認知機能障害は最初の6か月で大半が消失することが多いのです。ただし、患者は、ロングコロナ発病前の「正常な」状態と比較して、現在の障害がどれくらいなのかを評価し、その後症状がどのように変化するかを追跡することが大事です。

発病から6か月以降、ロングコロナが慢性化した人々の割合は時間とともに増加するように見えるため、モントリオール認知評価(MOCA)、ミニ精神状態検査、前頭評価総合検査が役に立つかもしれません。

これらのテストはもともとの認知機能と学歴に大きく左右されます。

したがって、ベースラインの認知能力が高い個人は、以前のレベルと比較して能力の低下があると判定されることが多くなりますが、平均レベルだから大丈夫と言う最終判定になってしまいます。また、ロングコロナの症状は変動するため、1回限りの評価では不正確になる可能性があります。このことも患者さんに告げておく必要があります。

## ロングコロナによる認知機能障害の人々は、どのように暮らせばよいのでしょうか？

ロングコロナ患者団体の支援グループの調査によれば、多くの患者は、自分の(ほとんど目に見えない)症状の変動する性質とさまざまな影響を伝えることが特に難しいと感じています。この場合、バッテリーの寿命が尽きた、預金残高がゼロになったなどの例えで説明することがよさそうです。とにかく休むこと、無理をしない事、やるべきことがたくさんあっても、割り切って、できることだけをやるというアドバイスが有用のようです。

生理学的実験の結果、音と画像が同時に呈示された場合、情報整理能力の低下した認知機能低下の人々は、両方でなく、どちらか一方しか認知できない場合があることが報告されています。Box 3では、ロングコロナによる認知機能低下を持つ人々が、日常生活の不調を切り抜ける「コツ」を示します。

## ロングコロナによる認知機能低下を補うコツ

- 騒音や光などの環境刺激をへらし、日常生活における注意散漫を防ぎます
- リストを作り活用します
- なくしやすい物(眼鏡、時計、電話、鍵、薬、ハンドバッグなど)を決まった場所に置きましょう
- 規則正しい生活。十分な休憩を取りましょう
- やるべきことを箇条書きにしましょう
- 信頼できる人に、スケジュール管理をお願いしましょう
- 苦手な活動をうまくやり過ごす備えをしましょう
- 無理せず、やれる範囲で、ゆっくり進みましょう
- 「マインドフルネス」もお勧めします
- 「脳トレ」もお勧めします

## プライマリケアチームは私の認知症状に対して何ができますか？

ロングコロナの患者さんにとっては、助けとサポートを求める道のりは大変だと思われていますが、患者さんの言葉を傾聴する臨床医が出会う事でも、大きな助けになるでしょう。

糖尿病、血圧、体位性起立性頻脈、更年期障害、不眠症、うつ病などの併存疾患の最適な管理を続けることはロングコロナの人々にとっても有益です。例えば、血糖コントロールの障害に関連する炎症誘発性環境は、毛細血管機能障害や認知機能障害を含むロングコロナ症状の悪化に寄与すると思われる。

しかし、検体間を改善するためと称して、エクササイズを行うという試みに対しては、個人のエネルギーレベルを考慮せず、参加者に疲労を「押し通す」ことを奨励する従来の「段階的運動療法」は不適切であり、個々の患者さんの「エネルギーレベル」に応じて、控えめ、適切に運動処方をするのが重要です。

世界保健機関(WHO)のガイダンスでは、PESEまたはPEMの個人では、パルスオキシメトリーやDe Paul症状アンケート-労作後倦怠感(DSQ-PEM)などのスクリーニングツールなどを使用して、運動を開始する前に、そのような悪化の危険信号を確立する必要があることが示唆されています。

さらに、リハビリテーションレジメンは、個人化され、現実的な期待に基づいて、安全で支援的な環境で実施されるべきです。小規模な介入研究では、抵抗力、持久力、バランストレーニングを含む対面プログラム後の疲労、認知、および全体的な機能の改善が客観的に評価されたことが示されています。

これらの認知症状を緩和する目的で、ロングコロナのさまざまな治療薬の臨床試験が進行中です。試験には、抗ウイルス薬、抗炎症薬または免疫調節薬、心臓薬、カンナビノイド、中枢神経系内の受容体を標的とする薬剤(アリピプラゾールやボルチオキセチンなど)、抗凝固薬などが含まれます(RECOVERコンソーシアムによる要約)。

しかし、これまでのところ、ロングコビッドの認知障害を治療するための特定の治療アプローチを支持する大規模なランダム化比較試験はありません。多くの小規模な研究は、栄養補助食品の使用、エッセンシャルオイルによるマインドフルネス、経皮的耳介迷走神経刺激、高圧酸素療法、および鍼治療の使用によるさまざまな利益を示しています。

ヨガテクニック後の症状の改善も報告されています。しかし、これらの結果は一貫性がなく、選択、情報、および出版バイアスとテスト中の潜在的なパフォーマンスへの影響の影響を受けます。

効果的な薬物治療に関する決定的なエビデンスはありませんが、かかりつけ医は患者に不可欠な縦断的支援と励ましを提供することができます。この継続的な治療関係は、慢性疾患における身体的症状と精神的症状との強い関連性を考えると、個人が体調を最適化するのに役立つ可能性があります。

これには、健康的でバランスの取れたライフスタイルに関する教育と睡眠パターンの最適化への注意が含まれ、エネルギーの節約とペーシングに関する議論、過剰調査と証明されていない治療の潜在的な害の議論など、独自の管理戦略の開発を支援する可能性があります。そして、回復に関する彼らの期待を管理します。さらに、職場復帰に関するサポートとガイダンスも不可欠です。

多くの雇用主は、正式な職場復帰ポリシーを欠いていたり、段階的な復帰が構造化されすぎたりして、ロングコビッドの変動する性質をサポートすることができません。このことを雇用主に伝え、柔軟な復帰をサポートすることは、患者にとって役立つ可能性があります。また、患者は調査研究への参加に関心があり、利用可能な機会への道しるべとなることに価値を置いているかもしれません。

**認知障害が改善されない場合はどうすればよいですか？**

イスラエルにおける約200万件の医療記録に関するレトロスペクティブな全国的コホート研究では、認知機能障害を含む軽度の新型コロナ感染後に持続的な症状に苦しむ個人は、一般的に12か月以内に回復することが示唆されています。物事を適切に施行する機能は一般的に1年以内に解消するようです。

しかし、症状が長期にわたって持続する患者は、継続的なサポート、自己管理戦略による励まし、および日常生活に対する自分の状態のフラストレーションと影響の積極的な認識が必要です。

新型コロナ罹患後の重度、進行性、または持続性認知障害の患者、または診断が疑わしい患者は、専門の多分野共同的ロングコビッドサービスまたは認知障害クリニックへの紹介で改善がもたらされる可能性があります。

同様に、リハビリテーションサービスへの紹介は、チームベースで目標に焦点を当てた包括的なホリスティックな神経心理学的リハビリテーションプログラムが役立つ可能性があります。

これは、呼吸理学療法や疲労管理戦略などの特定のリハビリテーションアプローチに焦点を当て、日常機能を改善するための認知的および感情的な困難に対処する可能性があります。

## 認知機能障害とその影響に関するロングコビド患者の証言

私が気づいたことの1つは、普段の一日の中で、仕事のことではありませんが、認知的なことや、以前はそのように考えていなかったことがいかに多いかということです。例えば、スーパーマーケットに行くとき、ずらりと並んでいるものを見つめながら欲しいものを探したり、通路のどこに物があるかを覚えたり、店内を行ったり来たりしなくて済むように旅行を計画するなど、感覚情報の量に驚きました。「スーパーを歩いていいですか?」というだけでなく、計画を立てる、そこに行く、物を選ぶ、本当に難しいです。

### レベッカ (34)

複数の入力に対応できません。携帯電話のメッセージに返信しようとして、男の子の一人が私に話しかけてきたり、他のことが起こったりすると、本当に頭が痛くなります。以前はマルチタスクが私のスーパーパワーで、たくさんのことをこなすことができました。医者として、私はある患者を相手にしながら、別の患者について聞いています。思い出したり、何か他のことをしたり、いろいろなことをやりくりしたりしていました。そして今、私は複数のプレートを回転させ続けることができません、私は絶対にできません。1つのことだけに集中しないと、大きなミスをしてしまい、いつも自分の意図を忘れてしまうような感じです。

## ナディア (54)

誰かに質問をしても、その2分後にまったく同じ質問をして、自分が尋ねたことを覚えていないことがあります。過去に起こった重要なことも思い出せません。

## ジョン (48)

私のことを知らない人と深い会話をしたことがあるのですが、その人は「会話が堂々巡りしている」とか「あまり意味がない」とか言われました。しかし、その人たちは、私を少しも怠けさせたり、それがどれほど難しいかを理解したりできないようです。理解はなさそうだが、もし私がそれを生きていなかったら、それは私の理解を超えていただろう。

## スティーブン (61)

7ヶ月経った今、脳みそが戻れるかどうかはわかりません。将来が本当に怖いし、自分のやりたいことに戻れるかどうかも心配です。それはあなたのアイデンティティとあなた自身のようなものです。医療従事者であることは、私という人間にとって大きな部分を占めており、それを失ったということは、私自身の大部分を失ったことになります。