

症例報告

新型コロナウイルス感染症に急性小脳炎を合併した小児の一例

野原千広^{1, 2)}, 本井宏尚¹⁾, 伊波勇輝¹⁾, 尾高真生¹⁾,
渡辺好宏¹⁾, 志賀健太郎¹⁾, 伊藤秀一³⁾

¹⁾横浜市立大学附属市民総合医療センター 小児総合医療センター

²⁾横須賀共済病院 小児科

³⁾横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学

要旨: 新型コロナウイルス感染症 (Coronavirus disease 2019: COVID-19) は熱性けいれんや急性脳症など中枢神経合併症を発症することが知られている。今回、COVID-19を契機に頭部MRI画像異常を有する急性小脳炎を発症し、メチルプレドニゾロンパルス療法を施行して良好な経過を呈した症例を経験したため報告する。症例は14歳女児、基礎疾患としてPRRT2遺伝子変異に伴うinfantile convulsions with choreoathetosis、知的発達症を認めた。COVID-19罹患前に新型コロナワクチンを計3回接種済みであった。受診数日前より気道症状を認め、構音障害と歩行障害が加わった。来院時に発熱を認めたため、SARS-CoV2抗原定量検査を施行して陽性であった。神経学的所見上、構音障害と失調性歩行を認めた。頭部MRI拡散強調像・FLAIRにおいて小脳半球の異常高信号を認めた。COVID-19と急性小脳炎に対して、メチルプレドニゾロンパルス、レムデシビルによる治療を開始した。徐々に失調性歩行は改善したが、構音障害は遷延した。小児科領域においてCOVID-19に頭部MRIで異常信号を有する急性小脳炎の既報告は2例のみであるため、文献的考察を含めて報告する。

Key words: 小脳炎 (cerebellitis), 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19), 小脳失調 (cerebellar ataxia), メチルプレドニゾロンパルス療法 (intravenous methylprednisolone), レムデシビル (Remdesivir)

諸言

新型コロナウイルス感染症 (Coronavirus disease 2019: COVID-19) は、中枢神経合併症を発症することが多いと報告されており、感染者の約7.0%で何らかの神経症状を有していた¹⁾。成人領域では脳血管障害の合併が多くを占めているが、小児領域では熱性けいれんが3.9%と最多であり、無熱性けいれんが2.3%、急性脳症が2.2%であった。また、小児における急性小脳炎の起因ウイルスとして単純型ヘルペスウイルスやロタウイルスなどが多いが、COVID-19に伴う急性小脳炎の報告は8例と少なく、うち画像異常を有する小児例の報告は2例のみである²⁾。また、急性小脳炎に対する治療法の選択は定まっておらず、無治療で自然軽快した症例も散見される²⁾。今回、

COVID-19を契機に急性小脳炎を発症した症例に対して、メチルプレドニゾロンパルス療法 (intravenous methylprednisolone: IVMP) とレムデシビル治療を併用することで良好な経過を辿った症例を経験したため報告する。

症例

症例: 14歳女児。

主訴: 発熱、構音障害、歩行障害。

現病歴: X-4日より咳嗽を認め、X-2日より頭痛が出現した。X-1日より嘔吐、歩行時のふらつき、眩暈が出現した。X日当院へ救急搬送され精査加療目的に入院となった。

野原千広, 神奈川県横須賀市米が浜通1丁目16 (〒238-8558) 国家公務員共済組合連合会 横須賀共済病院 小児科 (原稿受付 2023年8月2日/改訂原稿受付 2023年9月22日/受理 2023年9月25日)

表1

血算			生化学			髄液検査		
WBC	4.3	*10 ³ / μ L	BUN	14	mg/dL	細胞数	< 5	/ μ L
Hb	13.9	g/dL	Cre	0.63	mg/dL	Pro	25	mg/dL
Pit	247	*10 ³ / μ L	UA	3.7	mg/dL	Glu	52	mg/dL
凝固			NA	138	mmol/L	乳酸	15.6	mg/dL
APTT	34.9	秒	K	3.8	mmol/L	ピルビン酸	1.1	mg/dL
PT-INR	1.11		Cl	100	mmol/L	IgG index	0.52	
Fib	332	mg/dL	Ca	9.3	mg/dL	SARS-CoV 2 抗原定量		
D-dimer	< 0.5	μ g/dL	Mg	2.1	mg/dL		22594	pg/mL
血算			Glu	86	mg/dL			
Alb	4.8	g/dL	CRP	0.17	mg/dL			
AST	24	IU/L	Ferritin	30.9	μ g/mL			
ALT	16	IU/L	CBZ	6.1	μ g/mL			
LDH	173	IU/L						
CK	55	U/L						

入院時検査所見: 炎症反応の症状, 肝逸脱酵素や血清フェリチン値の上昇なく, 抗サイトカイン血症を疑う所見は認めない

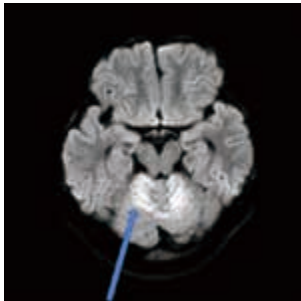


図1

頭部MRI拡散強調像: 小脳半球に高信号域を認める

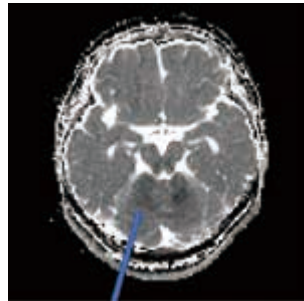


図2

頭部MRI ADCマッピング: 拡散強調像と同部位である小脳半球に低信号域を認める

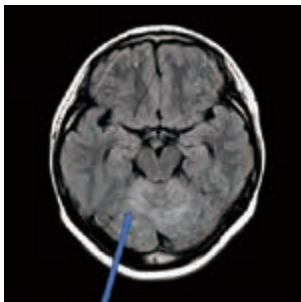


図3

頭部MRI FLAIR像: 拡散強調像と同部位である小脳半球に高信号域あり

周産期: 周産期に特記事項なし。

発達歴: 頸定6か月, 独歩18か月, 有意語2歳3か月と精神運動発達遅滞あり。

周囲流行: 周囲感染なし

予防接種歴: 新型コロナワクチン (ファイザー社製) 3回接種済み。

既往歴: PRRT2遺伝子変異に伴う infantile convulsions with choreoathetosis を認め抗てんかん発作薬としてカルバマゼピン200mg/日を内服中。

家族歴: 弟に同様の遺伝子変異あり。

入院後経過

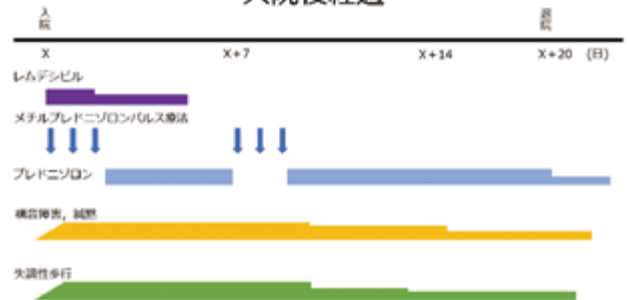


図4

入院後経過表: 入院後よりレムデシビル, メチルプレドニゾンパルス療法を開始した。退院後外来時には失調性歩行, 構音障害, 緘黙ともに消失していたが, 構音障害と緘黙は遷延した

生活歴: 中学校2年生, 特別支援学級に通学中。

入院時現症: バイタルサイン 体温: 37.7℃, 脈拍: 115回/分, 血圧: 128/84 mmHg, SpO₂: 98% (大気下)。

意識状態: E4V5M6, 一般的身体所見: 頭頸部・胸腹部・四肢ともに異常なし。

神経学的所見: 脳神経系: 対光反射両側迅速, 眼球運動制限なし, 眼振なし, 運動系: 筋力低下や深部腱反射の異常なく, 病的反射も認めなかった。小脳系: 回内・回外試験と指鼻試験・膝かかと試験はともに拙劣, 失調性歩行を認め, 継ぎ足歩行は不可能であった。

入院時検査所見: 血算・凝固検査では貧血や凝固亢進は認めず, 生化学検査でも電解質・血糖異常は認めなかった。炎症反応上昇はなく, カルバマゼピン血中濃度も至適範囲内であった。髄液検査では細胞数上昇や髄液糖低下などの異常所見は認めなかった。入院時に施行したSARS-COV2抗原定量検査で陽性 (22,594 pg/mL) の判定となった。

頭部MRI検査: 拡散強調画像・FLAIR画像では両側小脳半球に高信号を認め, ADCマッピング画像では同部位

に低信号を認めた。

病歴、身体所見、検査結果からCOVID-19および急性小脳炎と診断した。

入院後経過：失調性歩行、構音障害が急激に進行したこと、頭部MRIで小脳異常信号を認めたため、レムデシビル200mg/day単回投与、2日目で降100mg/day投与計5日間投与した。また、免疫療法としてIVMP 1g/dayを1クール3日間で開始した。治療開始後、緘黙となり発語を認めなくなったが、IVMP 2クール中から徐々に小声で会話できるようになり、歩行障害も改善していった。IVMP終了後（第26病日）の頭部MRI検査では入院時に認めた信号変化は消失した。プレドニゾン30mg/dayを併用して退院となった。退院後外来受診時（第35病日）には小脳失調症状、構音障害、緘黙は消退していた。その後、プレドニゾン漸減中止としたが症状の再燃は認めない。

考 察

今回、COVID-19による頭部MRI異常を伴う急性小脳炎の小児例を経験した。COVID-19は、中枢神経合併症を合併することが多いため小脳炎を含む中枢神経障害を引き起こされるメカニズムおよびその治療法について考察する。

最初に、COVID-19の中枢神経合併症として比較的重篤となる急性脳症に関して言及する。Sakumaらは、COVID-19の中枢神経合併症として本邦における急性脳症31例を報告している³⁾。脳症サブタイプとして、けいれん重積型（二相性）急性脳症が5例と最多であり、次いで急性腫脹型脳症が3例、可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎脳症が2例、急性壊死性脳症が2例、出血性ショック脳症症候群が2例、17例は分類不明であり急性小脳炎は含まれていなかった。出血性ショック脳症症候群の2名は死亡転帰となっており、他のウイルス感染症より重症度が高い可能性がある。急性脳症を引き起こすメカニズムとして、COVID-19関連多系統炎症性症候群（MIS-C）などCOVID-19に伴う非特異的な免疫応答異常の関与が示唆される⁴⁾。急性脳症による死亡例の剖検により神経細胞壊死やグリア細胞の増生を引き起こしていることが分かっており、中枢神経系へは血行性、リンパ行性、神経伝導性に侵入するだけでなく、angiotensin-converting enzyme 2（ACE2）受容体、dipeptidyl peptidase-4といった受容体や自己抗体を介して侵入している可能性が考えられている。

次に、COVID-19と急性小脳炎に関して考察する。小脳は、協調運動や運動学習を司る中枢神経であり、ウイルスや細菌感染症を契機に炎症性メディエーターの放出と産生が誘導され急性小脳炎を引き起す⁵⁾。受容体における

パターン認識受容体は、病原体の分子をPAMPs（Pathogen-Associated Molecular Patterns：病原体関連分子パターン）やDAMPs（Damage-Associated Molecular Patterns：損傷関連分子パターン）として損傷細胞から放出される分子を特異的パターンとして認識する。その結果、小脳失調、不随意運動、認知障害など様々な症状が出現する。Mitomaらは、小脳炎を引き起こすメカニズムとして、急性期と慢性期の二つのフェーズに分けて言及している⁶⁾。急性期は、病原体の侵入によりマイクログリアが自然免疫応答をきたし、炎症性サイトカインであるTNF- α 、IL-1、IL-6などを放出することで小脳皮質プルキンエ細胞の固有興奮性が増加する。慢性期では、小脳皮質プルキンエ細胞において平行線維のシナプス障害と減少や登上線維が過剰となる。また、gamma-aminobutylic acid（GABA）作動性シナプスの増加、プルキンエ細胞Ca²⁺ +ホメオスタシスの喪失、興奮性低下、ミトコンドリア機能喪失が起こりプルキンエ細胞の変性や消失により深部小脳核ニューロンへの興奮性が亢進する。結果として、小脳性振戦や運動失調を引き起こすと考えられている。小児のCOVID-19による小脳障害の報告では、抗小脳抗体の産生、ACE2受容体を介した小脳への直接侵入や小脳動脈の内皮血管障害の誘発による脳梗塞の発症などが機序として有力である⁴⁾。小脳梗塞を引き起こす要因としては、細胞内膜の損傷、血小板凝集、フィブリン形成の3段階で血栓が誘導されると考えられる。一方、成人の急性小脳炎では、COVID-19罹患後に抗glutamic acid decarboxylase（GAD）抗体や抗glial fibrillary acidic protein（GFAP）抗体陽性となっている症例もあり、自己抗体が関与した病態が示唆される^{7,8)}。抗GAD抗体が検出された患者は、血清抗GAD抗体が114.41 IU/ml（正常範囲0-5IU/ml）と高値を認めた。また、抗GFAP抗体陽性例では、免疫治療3か月後に抗体が消退した。以上のことから、COVID-19罹患後に急性小脳炎が発症する機序は、ウイルス感染症を契機にした凝固異常や自己免疫機序を介した炎症病態が関与していると考えられる。本症例でも小脳炎発症と自己抗体の関与を考慮し、血清抗GAD抗体、脳脊髄液抗N-methyl-D-aspartate抗体を検査したがいずれも陰性であった。

次にCOVID-19に伴う小脳失調症・小脳炎の治療に関して述べる。TakaoらはCOVID-19に小脳失調症状を合併した小児患者6例の臨床的特徴を報告している⁹⁾。5例は無治療で経過観察となっており、1例のみ免疫グロブリン（Immunoglobulin therapy:IVIg）が施行され、全例で発症1週間から2か月の間に症状は消失している。本症例は、COVID-19罹患後に失調性歩行と構音障害が急激に増悪したことに加えて頭部MRI異常信号が顕著であったため自己免疫性小脳炎を考慮してレムデシビル、IVMP療法を選択した。COVID-19に合併した急性小脳炎に対して

は、自己抗体検査結果を待たずに免疫療法の早期介入することが推奨されている⁸⁾。

次に、MIS-Cにより急性小脳炎を発症した報告もあるためサイトカインストームと中枢神経障害に関して考察する。COVID-19の中でも重症な転帰を辿るMIS-Cは、神経系をはじめとして全身の臓器に炎症性変化をもたらす、川崎病に類似した症状を認めることが特徴である¹⁰⁾。MIS-Cが引き起こされるメカニズムは、不明な部分も多いがサイトカインストームのような免疫過剰活性による炎症性メディエーターの大量放出が原因と考えられている。発症時期は、COVID-19罹患後2～6週後に発症することが多いとされる¹¹⁾。本症例は発症時期、臨床所見、検査所見よりMIS-Cとは合致しない。MIS-C患者では、IFN- γ 、IL-10、IL-6、IL-8、CXCL9、MIP-1 α 、MIP-1 β 、TNF- α 、IL-17などの炎症性サイトカインが増加している¹²⁾。ただし、サイトカインの増加のみでは遅発性炎症は引き起こされないためB細胞系による自己免疫反応の関与が考えられている¹³⁾。よって、自己抗体と内因性抗原からなる免疫複合体がスーパー抗原として作用することで中枢神経症状を引き起こしている可能性がある。MIS-Cの治療は、免疫療法が主体となるため中枢神経障害を合併した症例もこれに準ずることが多い。MIS-C治療ガイドランスでは、IVIg、IVMP、各種生物学的製剤（IL-1Rアンタゴニスト：アナキンラ、IL-6Rアンタゴニスト：トシリズマブ、TNF- α アンタゴニスト：インフリキシマブ）での治療が推奨されている¹⁴⁾。IVMPやIVIgが不応であった症例に対して、インフリキシマブが奏功した症例報告があるため追加治療として考慮する¹⁵⁾。特に高フェリチン血症を伴う症例は積極的な追加を検討すべきである。

最後にCOVID-19に頭部MRI小脳半球異常信号を合併した小児2例と本症例を比較して考察する²⁾。1例目は12歳男児、発熱・嘔吐・意識障害・頭痛を主訴に発症した。病初期に小脳症状は認めなかったが、頭部MRIで右小脳半球に異常信号があり第4脳室狭小化に伴う水頭症による徐脈を認めた。その後小脳失調症状が顕在化した。2例目は10歳男児、頭痛と嘔吐を主訴に発症した。傾眠と小脳失調症状が加わり、頭部MRIで両側小脳半球に異常信号と第4脳室狭小化に伴う水頭症を認めた。2例とも鼻咽頭RT-PCR検査によりCOVID-19の確定診断となった。また、両例ともに水頭症に対して一過性に脳室ドレーンが留置された。治療に関しては、いずれもステロイドによる免疫療法を用いて小脳症状は改善した。本症例との共通項はCOVID-19罹患後に急速に小脳症状が進行したこと、治療としてステロイドを選択したことである。既報2例ではいずれも小脳腫脹による脳幹圧迫に伴う水頭症が合併しており、本症例よりも重症度が高かったと推察される。

現在もCOVID-19の患者が増加しているため、COVID-19およびMIS-Cに関連した急性脳症や小脳炎の合併例が増える可能性がある。意識障害、小脳失調、構音障害の進行が急速である場合や重症と判断した場合はCOVID-19特異治療のみならず免疫療法の併用を検討する必要がある^{2,8)}。

結 語

COVID-19を契機とした急性小脳炎の合併症例を経験した。小脳失調症や構音障害を認める場合は自己免疫機序を介した急性小脳炎を考慮して、免疫療法の併用を検討する。

本症例の公表に関して、患者家族より同意を得ています。本論文の要旨は、第78回日本小児神経学会関東地方会（Web開催、2023年3月）で報告しました。横浜市立大学医学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Antoon JW, Hall M, Leigh M, et al.: COVID-19 and Acute Neurologic Complications in Children. *Pediatrics*, **150**: e2022058167, 2022.
- 2) Sharma S, Ruparelia J, Bhaskar S, et al.: Acute fulminant cerebellitis in children with COVID-19 infection: A rare but treatable complication. *Pediatric Neurology*, **119**: 45–47, 2021.
- 3) Sakuma H, Takanashi J, Muramasu K, et al.: Severe pediatric acute encephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2. *Frontiers in Neuroscience*, **17**: 1085082, 2023.
- 4) Banazadeh M, Olangian-Tehrani S, Sharifi M, et al.: Mechanisms of COVID-19-induced cerebellitis. *Current Medical Research and opinion*, **38** (12): 2109–2118, 2022.
- 5) Ito M: Cerebellar learning in the vestibulo-ocular reflex. *Trends Cogn Sci*, **2**: 313–321, 1998.
- 6) Mitoma H, Nanto M, Hadjivassiliou M: Immune-Mediated Cerebellar Ataxias: Clinical Diagnosis and Treatment Based on Immunological and Physiological Mechanisms. *J Mov Disord*, **14**: 10–28, 2021.
- 7) Emekli AS, Parlak A, Gocen NY, et al.: Anti-GAD associated post-infectious cerebellitis after COVID-19 infection. *Neurological Sciences*, **42**: 3995–4002, 2021.
- 8) Asan L, Klebe S, Kleinschnitz C, et al.: Anti-GFAP-antibody positive postinfectious acute cerebellar ataxia

- and myoclonus after COVID-19: a case report. *Ther Adv Neurol Disord*, **14**: 17562864211062824, 2021.
- 9) Takao H, Iijima H, Odagiri R, et al.: Acute cerebellar ataxia during acute COVID-19: A case series and review of the literature. *Journal of infection and chemotherapy*, **29**: 792 – 795, 2023.
- 10) Forerest K, Weismer G, Milenkovic P, et al.: Statistical analysis of word-initial voiceless obstruents : preliminary data. *J Acoust Soc Am*, **84**: 115 – 123, 1988.
- 11) Filippatos F, Tatsi EB, Michos A: Immune response to SARS-CoV-2 in children : A review of the current knowledge. *Pediatr Investig*, **5**: e12283, 2021.
- 12) Steve-Sole A, Anton J, Pino-Ramirez RM, et al. : Similarities and differences between the immunopathogenesis of COVID-19-related pediatric multisystem inflammatory syndrome and Kawasaki disease. *J Clin Invest*, **131**: e144554, 2021.
- 13) Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, et al. : The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*, **183**: 968 – 981.e 7, 2020.
- 14) Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) interim guidance. American academy of Pediatrics; 15 November 2021. Updated, <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/>. [Accessed 7 December 2021].
- 15) Yamaguchi Y, Takasawa K, Irabu H et al.: Infliximab treatment for refractory COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in a Japanese child. *Journal of Infection and Chemotherapy*, **28**: 814 – 818, 2022.

Abstract

A CASE OF CORONA VIRUS DISEASE 2019 WITH ACUTE
CEREBELLITIS COMPLICATED

Chihiro NOHARA^{1,2}), Hirotaka MOTOI¹), Yuki INAMI¹), Mao ODAKA¹),
Yoshihiro WATANABE¹), Kentaro SHIGA¹), Shuichi ITO³)

¹) *Department of Pediatrics, Yokohama City University Medical Center*

²) *Department of Pediatrics, Yokosuka Kyosai Hospital*

³) *Department of Pediatrics, Yokohama City University Graduate School of Medicine*

Coronavirus disease (COVID-19) infection is known to cause central nervous system complications, such as febrile convulsions and acute encephalopathy. We report a case of acute cerebellitis with abnormal head MRI imaging triggered by COVID-19 infection, which was treated with methylprednisolone pulse therapy and which showed a good course. The patient was a 14-year-old girl with an underlying disease of infantile convulsions with choreoathetosis caused by a *PRRT2* mutation and intellectual developmental disorder, who had received a total of three COVID-19 vaccine doses prior to COVID-19 infection. She had been diagnosed with airway symptoms, dysarthria, and gait disturbance a few days prior to the hospital visit. She had fever when she came to our hospital, and a quantitative SARS-CoV2 antigen test was performed, which was positive. Neurological examination revealed dysarthria and ataxic gait. MRI diffusion-weighted and FLAIR images of the head showed abnormal cerebellar hemispheric signals, and treatment with methylprednisolone pulse and lemdecivir was started for COVID-19 infection and acute cerebellitis. The ataxic gait gradually improved, but dysarthria persisted. Since there is no report to date of COVID-19 infection and acute cerebellitis with abnormal signals on head MRI in pediatric patients, we report this case with a review of the literature.