

新型コロナウイルス感染症の後遺症としての ブレインフォグの治療経験

『漢方の臨床』69 巻 1 号 (2022) 別刷

○渡 辺 賢 治 ・ 渡 辺 紀 子

新型コロナウイルス感染症の後遺症としてのブレインフォグの治療経験

修琴堂大塚医院 ○ 渡辺賢治・渡辺紀子

緒言

本稿執筆時点で、日本における新型コロナウイルス感染症の感染拡大は5回のピークを数える。感染者数は流行のたびに増加している。2021年夏に全国で猛威を振るった第5波の流行は現在収束しているが、社会問題となっているのが後遺症である。

後遺症は当初は入院を要した重症患者で報告されていたが、その後軽症者においても症状が長引く症例のあることが報告されてきた⁽¹⁾⁽⁴⁾。

筆者らは2020年8月号の本誌において、新型コロナウイルス感染症の夫婦感染者の急性期治療について報告したが、実証の夫は短期間で症状が改善したのに対し、虚証の妻は症状が長引き、PCR陰性化までに時間がかかったことを報

告した⁽⁵⁾。

新型コロナウイルスの後遺症は病理が明確にされておらずその定義も明確ではないが、新型コロナウイルス感染の経過が長引き、症状が8週間以上続いた例を指す場合が多い。

筆者らも後遺症治療目的で受診する患者を診てきたが、味覚障害、嗅覚障害、呼吸器症状は比較的短期間のうちに改善するのにに対し、慢性疲労症候群やブレインフォグとよばれる記憶や集中力の低下は治療が長引くことが多い。今回はブレインフォグを主訴に来院された患者の治療経過につき報告する。

症 例

【症 例】 51歳、男性。職業…アーティスト

【主 訴】 倦怠感、めまい、耳鳴り

【既往歴】 特記すべきものなし。

【服薬歴】 なし

【家族歴】 特記すべきものなし。

【嗜好】 喫煙なし。飲酒はほとんどしない。

【現病歴】 生来健康であった。X-1年12月15日 37・2℃の発熱を認めた。翌日PCRを施行し、12月18日に陽性反応が判明した。耳鳴りを少し自覚したが、軽度の発熱以外は特に問題なく、12月26日まで自宅療養をしていた。年明け、1月になっても倦怠感が強く、走ることもできなかったため、1月5日に後遺症専門外来受診。補中益気湯を処方され、服用を開始した。仕事が滞っていてストレスを感じていたが、1月8日になり、大きな倦怠感を自覚し起き上がることができなくなった。以来1日中ベッドで過ごすようになった。1月18日になり、携帯も使えなくなったので、毎日友人が世話をしに来てくれるようになった。倦怠感は波があり、大きな倦怠感を自覚する日は15〜16時間ベッドから起き上がれない。倦怠感が少し軽減した時は日中2〜3時間横になれば済む日もあった。

テレビや本を見ると疲れて、倦怠感、耳鳴り、めまい、立ちくらみが出現するため、避けている。安静時に呼吸困難はないが、動悸を感じ、測定すると心拍数が多い。便は泥状から水様で1日6回くらい。嗅覚・味覚は異常なし。

その後2〜3時間寝込んでしまう。

2週後 倦怠感の発作はなくなった。食欲が出てきた。便が普通便になり、下痢・軟便が全くなかった。体温は36・7℃が最高で、収まっている。相変わらず目を使うと2〜3時間は寝込んでしまう。見ることはできるが、その意味を解釈しようとすると、船酔いのようなめまいが起る。記憶に関しては短期記憶、長期記憶とも問題ない。

腹診上腹部動悸はかなり治まってきたため、めまいに對し釣藤散料(陳皮10g) 加遠志3gを処方した。

3週後 症状の大きな変化はない。目の焦点が合うと疲れる。人混みなどで動くものを目で追うと酔ってしまう。細かい文字の意味を読み取ろうとすると酔ってしまう。横にならないと回復しない。倦怠感の発作は大塚医院の漢方開始後全く出現していない。処方前方に紅花2gを加えた。

4週後 日常生活の幅が広がった。有酸素運動もできる。行動範囲は徐々に広がってきた。処方は前方継続。

6週後 街を歩くことはできるようになった。近くを集中して見ると船酔いの発作が起きるので、長時間見ないようになっている。耳からの情報処理は大分できるようになったが、歌詞が速い歌は集中できない。

8週後 日常生活はできるようになっている。以前は焦

体重は新型コロナウイルス感染発症前より2kg減少した。仕事のことを考えたり、日記、携帯、お金に関するのを考えた時に、電池が切れたように思考が止まる。ストレスに対して対応できない。

このような状況で、X年2月6日、大塚医院を受診した。初診時の問診は自分で書くことができず、付き添いの友人が代筆をした。

【問診項目】 小便日中10回、夜間3回。便は1日6回、軟便から下痢。めまい、たちくらみ、耳鳴り、肩こり、腰痛、冷え、盗汗、疲れやすい。

【身体所見】 身長178cm、体重62kg。脈拍89回/分 整。血圧108/80mmHg。酸素飽和度98%。両肺野…清。

【漢方医学的所見】 瘦せ型。顔色…普通。舌診…紅色、中等度白苔を認める。脈診…やや虚で数。腹診…腹力やや虚。両側腹直筋攣急。腹部動悸あり。小腹不仁を認めた。

【経過】 腹直筋攣急に加えて腹部動悸が顕著なため、桂枝加竜骨牡蛎湯(煎じ)を処方した。

1週間後 微熱が少し収まってきたが、時に37℃くらいの微熱が出る。便は少し形になってきて1日3回くらい。倦怠感の発作はなかった。集中して何かを見ようとすると、急に船酔いのような発作が起きて読めなくなってしまう。街の中を歩いても目に入る情報の処理ができず、

点が合うとつらくて眼鏡をはずして見ないようにしていたが、今は見られる。整然と並んでいるカレンダーの字も読めるようになった。倦怠感の発作は全くない。船酔いの発作もない。トーク番組は見えるが、ダンスの激しい歌番組を見ることはできない。携帯でラインを打つことができない。本が読めない。集中すると船酔いのような発作が起きそう、集中できない。動けるようになって他の症状が取れてきたせいか、耳鳴りが気になる。便は新型コロナウイルスと同様、1日1回で快便。

腹診上、軽度胸脇苦満と腹部動悸をみとめたので、前方に牡蛎3gを追加。

9週後 順調に回復し、雑誌や新聞が読めるようになった。テレビに集中していると疲れるが、めまい発作はなし。

10週後 テレビは見えるが1時間が限度。散歩は毎日している。診察上不整脈(上室性期外収縮)を認めた。腹診上軽度胸脇苦満は不変だったが、腹部動悸が少し強くなっていたため、紅花を竜骨に変更し、牡蛎も増量し、釣藤散料(陳皮10g) 加遠志3g、竜骨4g、牡蛎4gとした。

12週後 少しずつ小さい字も見えるようになってきているが、文庫本のように細かい字を早く読もうとするとつらくなる。視線を早く動かすのがつらい。酔う感覚はなく

なった。

14週後 カレンダーの小さな字を見ることができるようになった。電車の動きにも酔わなくなった。良くなっているという実感があり、半年ぶりにアートの仕事に向かったが、視線を動かすのが辛くて、長時間作業ができない。無理に続けようとする、電池が切れたように、突然何もできなくなり、1日中だめになってしまった。船酔いのようなめまい症状が消失したので、仕事復帰に向けて体力をつける目的で補中益気湯（陳皮10g）加遠志3gに変更した。

16週後 単行本サイズの本を読んだり、絵コンテを描いたところ、調子を崩した。動くものを眼で追うのがつらい。野球ニュースで画面が切り替わるのがつらい。細かいものを見ることはできるようになったが、意味を読み取ろうとして集中して文字を見るとつらくなる。

18週後 新聞の小さい文字も読めるようになった。20ページくらいの漫画は読めるが、コマ割の小さい漫画はつらい。映画の字幕を追うことはできない。

20週後 1週間ごとに良くなっているのを感じる。耳鳴りも気にならない。以前は頑張りすぎると反動があったが、最近はそのようなことがない。ホルター心電図の結果は、10万2859ビート中上室性期外収縮が4276

ビート（4・16％）であった。

22週後 仕事に取り組めるようになった。長時間は持続できないが、細かい作業も少しずつできるようになっている。映画は見える。ミュージックビデオで動きの激しいものはつらい。文庫本を読破できた。

24週後 長時間集中して細かい作業をしなければアートの仕事ができるようになった。

28週後 この1カ月は仕事を通常通りできた。以前のようには徹夜するなどはしないようにし、午後は1時間散歩するように心がけている。仕事量も元通りになり、完全に社会復帰を果たしたので治療を終了した。

考察

本例は新型コロナウイルス感染症後、長引く倦怠感とめまい、耳鳴りを主訴に来院した患者である。新型コロナウイルス感染症自体は熱もあまり上昇せず、順調に経過したが、倦怠感が長引き、毎日横になっていないとならない状況となり、来院した。新型コロナウイルス感染症からほぼ2カ月続く倦怠感のため、ほとんど寝たきりの状態で、問診票も自分で記入することができないほどであった。

腹診上、腹部動悸が著明であり、桂枝加竜骨牡蛎湯を処方したところ、2週間で微熱・倦怠感が取れ、下痢も治まっ

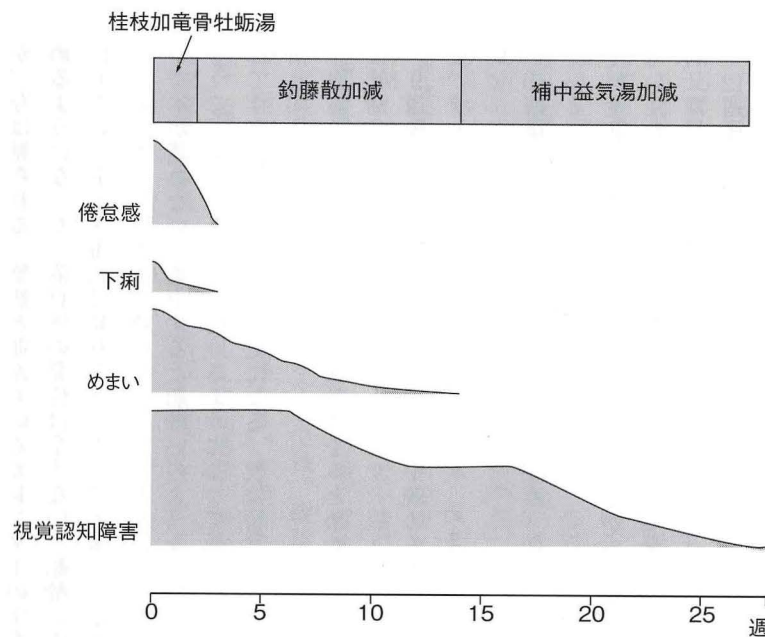


図1 経過表

た。しかしながら船酔いのようなめまい発作と集中できない、といういわゆるブレインフォグの状態が長引いた。日常生活を回復するまでにはさらに2カ月を要したが、職業が細かい作業に集中力を必要とする仕事のため、完全に仕事に復帰するまでに受診から6カ月、新型コロナウイルス感染症から8カ月を要した。

新型コロナウイルス感染症の後遺症に関しては、2020年後半から報告が散見されるようになった。武漢の病院を2020年1月から5月に退院した新型コロナウイルス感染症患者で、観察対象となった1733名のうち、発症後の経過観察期間の中央値が186日（175～199）の時点で、疲労・筋力低下は63％に、不安・抑うつは23％の患者で報告された¹⁾。ローマ大学の報告でも、発症後2カ月の時点で、疲労倦怠感が53・1％、呼吸困難が43・4％、関節痛が27・3％に観察され、44・1％の患者で、生活の質の悪化が認められた²⁾。当初は入院を要する患者を対象にしていたが、軽症者でも後遺症が残ることがあることが分かってきた。ジュネーヴ大学病院でSARS-CoV-2陽性だが、入院を要さない症候性の患者を7～9カ月に追跡した研究では、39％に症状の残存が認められ、内訳は疲労（20・7％）、味覚または嗅覚の消失（16・8％）、呼吸困難（11・7％）、頭痛（10・0％）であった。外来で経過観察された、軽症患者でも後遺症が残存す

ることが分かった。⁽³⁾ オスロ大学の研究では、新型コロナウイルス感染8カ月後に記憶障害を報告したSARSCoV-2陽性者は12%いた。⁽⁴⁾ 新型コロナウイルス感染症の成人患者の退院後の長期症状を調べた英国の前向き多施設コホート研究では、3カ月の時点で、55%は完全に回復していないと感じると報告し、その内訳では疲労が最も多く(83%)、次いで息切れ(54%)であった。50歳以下の女性は、同年齢の男性と比較して、回復したと報告する割合が少なく、後遺症は若く、感染前は健康だった労働世代の成人、特に若い女性で多く認められたと結論している。⁽⁵⁾ わが国でも、厚生労働科学特別研究「新型コロナウイルス感染症の後遺症実態調査」中間報告で、福永らは525例の追跡調査で、発症6カ月後に残存していた症状として、疲労・倦怠感が最も多く(21%)、息苦しさ(13%)、睡眠障害(11%)、思考力・集中力の低下(11%)、脱毛(10%)などであったと報告している。⁽²⁾ このうち脱毛症は感染後しばらくしてから発症し、長引くことが宮里らにより報告されている。⁽⁸⁾

これらの報告で共通しているのは、長引く症状として、疲労倦怠感や思考力・集中力の低下が頻度として多く、日常生活に影響を及ぼし、社会的にも問題となっている。これらブレインフォグとも呼ばれる症状は、筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群(ME/CFS)の症状と考えられている。

著で、脈拍も速く交感神経が過剰に興奮していたためである。長引く倦怠感からの不安で、視床下部―下垂体系が過度に亢進していたことで、マスト細胞とミクログリアの過剰活性化をしていたのかもしれない。

桂枝加竜骨牡蛎湯の原典は『金匱要略』血痺虚劳病脈証并治で「夫れ失精家は、少腹弦急し、陰頭寒く、目眩し髪落ち、脈極虚なり。乳遅なるは清穀亡血となす。失精の脈は諸を乳動微緊に得。男子は失精、女子は夢交、桂枝加竜骨牡蛎湯之を主る」(読み方は『金匱要略講話』による)である。⁽⁹⁾ 和久田叔虎の『腹証奇覧翼』では、「臍上中院の辺に動気つよく」とあり、臍上に腹部動悸が強いことが述べられている。⁽¹⁰⁾

筆者らは慢性疲労症候群を呈した他の症例でも、顕著な腹部動悸から桂枝加竜骨牡蛎湯を処方した例を数例経験している。視床下部―下垂体系の異常亢進は、長引く後遺症からの不安からストレス状態となり、その結果として交感神経の亢進を来し、それが長引くブレインフォグの引き金になっていたのではないかと推察できる。

倦怠感に加え、寝汗があり、冷えと下痢もあったが、桂枝加竜骨牡蛎湯の処方によって短期間に改善し、寝たきりから脱して日常生活をこなせるようになった。しかしながら集中すると船酔いのような浮動性めまいが長引いた。釣

ME/CFSは感染症に関連して発症することが多いが、その機序はいまだ不明である。脳内にはSARSCoV-2の受容体であるACE2の発現が随所にあることが示されており、どの部位に持続炎症を起こしてもおかしくない。記憶障害・全身倦怠感・不安を有する2例の検討では、MRIでは問題なかったが、FDG-PETでは帯状皮質の機能低下が観察された。⁽¹¹⁾ その原因としてミトコンドリア機能の低下を指摘する論文もある。⁽¹²⁾ 一方で、ブレインフォグの主座を視床下部のミクログリアとマスト細胞がお互いに活性化しあうて認知機能の低下をもたらすという報告もある。⁽¹³⁾ ミクログリアには副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)の受容体が存在し、視床下部―下垂体系のストレス応答によって活性化される。さらにマスト細胞と活性化し合うことで、種々のサイトカインが放出され、ブレインフォグを引き起こす、という機序である。

本症例は新型コロナウイルス感染前から虚証の患者であり、感染症状は軽度で済んだが、その後ブレインフォグの後遺症を呈した。虚証患者で種々の症状が長引くことは、実証と虚証の夫婦感染の症例で報告した通りであるが、⁽⁵⁾ 若年女性で後遺症が残りにやすいという報告も、⁽⁶⁾ 漢方的には感染症に対する反応の虚実で決定されるのではないかと考察できる。初診時に桂枝加竜骨牡蛎湯を選択したのは、腹部動悸が顕

藤散の加減法に変方したが、船酔いのようなめまい発作が取れるまでに14週間を要した。

最後に残ったのは視覚情報処理できないという視覚認知障害であった。具体的には動いているものや、細かい字を目で追うと、電池が切れたように、何もできなくなってしまう、という症状であった。視覚情報は、視神経を伝わって、後頭葉に送られる途中で、視床にある外側膝状体でシナプスを介して中継される。外側膝状体のシナプスは5030あり、1つのシナプスのうちの1カ所に電気信号が入り、グルタミン酸が放出されると、周囲のシナプスの反応性が低下する。これにより、複雑な視覚情報から、その一部だけ強調され、その他の情報をカットすることで、視覚情報を処理している。⁽¹⁴⁾ 本症例では、後頭葉の視覚野ではなく、視床の外側膝状体の異常が最後まで長引いたと考えることができる。

釣藤散加減に変えて補中益気湯加減を処方したところ、視覚情報処理は徐々に改善したが、細かい作業を要するアーティストという職業柄、完全に仕事復帰するまで、さらに10週間を要した。ちなみに釣藤散、補中益気湯の陳皮を10gにしたのは、脳内炎症で脱髄が起っている可能性を考え、われわれの研究で、陳皮が希突起膠細胞の前駆体細胞を増殖・分化させ、脱髄神経を再髄鞘化することが示

されていたからである¹⁸⁾。また、脳内ミトコンドリア機能の低下がブレインフォグの一因という論文から、残存した症状を改善する目的で補中益気湯に変方した。これは補中益気湯にミトコンドリア機能を改善する作用のあることを筆者らが報告していることによる¹⁹⁾。

振り返ると、視覚認知障害は最初からあり、最後まで残った。来院時の起き上がれないほどの倦怠感や船酔いのようなめまいもこの視覚認知障害の影響もあったと思う。病態が解明されていないため、何が一次症状で、何がそれに起因する二次障害であったかは何う余地もないが、視覚認知障害の程度が一番重く、最後まで残存したことは事実である。

余談ではあるが、治療終了時に5ページにわたる自筆のお手紙を頂戴した。そこにはもう一度と仕事に復帰できないという絶望の淵に何度も立つたが、そのたびに筆者らからの励ましがあがり、無事に仕事に復帰できた感謝の思いが綴られていた。

病因も分からず多彩な症状を呈するブレインフォグに対し、こちらでも試行錯誤でその時その時に、必死で証を捉えて漢方処方を考えてきただけで、ゴールドেনスタンダードの処方はいまだに思いつかないが、本例が今後にも増えるであろうと思われる後遺症の漢方治療の一助になれば幸いで

ある。

参考文献

- (1) Huang C, Huang L, Wang Y, et.al.: 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*, January 8 (online), 2021
- (2) Carfi A, Bernabei R, Landi F, et.al.: Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*, 324, 603-605, 2020
- (3) Nehme M, Braillard O, Chappuis F, et.al.: Prevalence of symptoms more than seven months after diagnosis of symptomatic COVID-19 in an outpatient setting. *Ann Int Med*, 174, 1252-1260, 2021
- (4) Søråas A, Bø R, Kalleberg KT, et.al.: Self-reported Memory Problems 8 Months After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open*, 4, e2118717, 2021
- (5) 渡辺賢治・渡辺紀子：清肺排毒湯による新型コロナウイルス感染症の治療経験、漢方の臨床、67(8)、p.788-790、2020
- (6) Sigfrid L, Drake TM, Pauley E, et.al.: Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid 19: A prospective, multi-centre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol. *Lancet Reg Health Eur*, Sep 8, 100186, 2021
- (7) 厚生労働科学特別研究事業「COVID-19後遺障害に関する実態調査(中等症以上対象)中間集計報告」<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000798853.pdf> (2021年6月)(2021年11月アクセス)
- (8) Miyazato Y, Morioka S, Tsuzuki S, et.al.: Prolonged and Late-Onset Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *Open Forum*

Infect Dis, 7, ofaa507, 2020

- (9) Lukiw WJ, Pogue A, Hill JM: SARS-CoV-2 Infectivity and Neurological Targets in the Brain. *Cell Mol Neurobiol*, 25, 1-8, 2020
- (10) Hugon J, Msika E-F, Queneau M, et.al.: Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *J Neurol*, Jun 18, 1-3, 2021
- (11) Wu KE, Fazal FM, Parker KR, et.al.: RNA-GPS Predicts SARS-CoV-2 RNA residency to host mitochondria and nucleolus. *Cell Syst*, 11, 102-108 e3, 2020
- (12) Shenoy S: Coronavirus (Covid-19) sepsis: Revisiting mitochondrial dysfunction in pathogenesis, aging, inflammation, and mortality. *Inflamm Res*, 69, 1077-85, 2020
- (13) Hatziaelaki E, Adamaki M, Tsilioni I, et.al.: Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome-metabolic disease or disturbed homeostasis due to focal inflammation in the hypothalamus? *J Pharmacol Exp Ther*, 367, 155-67, 2018
- (14) Theoharides TC, Cholevas C, Polyzoidis K, et.al.: Long-Covid syndrome-associated brain fog and chemofog Luteolin to the rescue. *Biofactors*, 47, 232-241, 2021
- (15) 大塚敬節主講、日本漢方医学研究所編：金匱要略講話、創元社、大阪、p.141-146、1966
- (16) 稲葉文礼・和久田敬虎著(大塚敬節・矢数道明解題)：腹証奇覽(全)、医道の日本社、東京、p.330-332、1981
- (17) Budisantoso T, Matsui K, Kamasawa N, et. al.: Mechanisms underlying signal filtering at a multisynapse contact. *J Neurosci*, 32, 2357-76, 2012

- (18) Sato N, Seiwa C, Uruse M, et.al.: Administration of chinpi, a component of the herbal medicine ninjin-yoei-to, reverses age-induced demyelination. *Evid Based Complement Alternat Med*, 617438, 2011
- (19) Takanashi K, Dan K, Hasegawa H, et.al.: Hochuekkito, a Japanese Herbal Medicine, Restores Metabolic Homeostasis between Mitochondrial and Glycolytic Pathways Impaired by Influenza A Virus Infection *Pharmacology*, 99, 240-249, 2017

(医師：〒160-0008 東京都新宿区四谷三栄町13-18)

『新版漢方後世要方解説』

矢数道明先生の名著がよみがえる。

旧版内容を徹底的にチェックし、書き改めた。後世方の基本処方121方を表式に解説する。特に重要処方36方は詳説した。
(A5判・352頁)

頒布価格(一冊) 四、〇〇〇円(送料別)

◆◆◆お申し込み・お問い合わせ◆◆◆

東京医学協会 東京都千代田区西仲田二一七-四 島崎ビル
TEL 03-3311-4100 FAX 03-3311-4101