

## 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）と頭痛

鈴木 圭輔<sup>1)\*</sup>

**要旨：**新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019; COVID-19）の大流行に伴い、その対策や感染拡大防止に加え我々の社会的状況も激変しつつある。近年 COVID-19 に伴う神経症状は稀ではなく、頭痛は主な神経症状として注目されつつある。COVID-19 に伴う頭痛の頻度は 21 臨床研究、8 メタアナリシスにより 5.6%～70.3% に認められた。一方 COVID-19 に罹患していない医療従事者などにおける頭痛は 11.1%～81.0% にみられた。頭痛の詳細を記載した報告は少なかったが、本稿では COVID-19 と頭痛の関連においてその頻度、特徴や病態について議論したい。

（臨床神経 2020;60:589-596）

**Key words：**新型コロナウイルス感染症、頭痛、神経学的合併症

### はじめに

2019 年 12 月中国武漢より発症した severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) による肺炎<sup>1)</sup>、新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019; COVID-19）は世界的な大流行を引き起こし、2020 年 5 月 29 日時点で全世界の感染者は 559 万人、死亡者は 35 万人にのぼる。COVID-19 の前線で治療に当たる医療従事者への精神・身体的負担は大きく、さらに感染拡大防止策としての社会的行動制限は、現在においても社会的に多大な影響を及ぼしている。中国 30 省 552 病院からの COVID-19 患者 1,099 例の報告では臨床症状として発熱が最も多く（88.7%、入院時は 43.8%）、そのほか咳（67.8%）、痰（33.7%）などの呼吸器症状とともに肺のすりガラス陰影（56.4%）を認め、その致死率は 1.4%であった<sup>2)</sup>。また COVID-19 により死亡した 168 例の検討では、95.8%が 50 歳以上（年齢中央値 70 歳）、であり 74.4%に一つ以上の共存症（高血圧 50.0%、糖尿病 25.0%、虚血性肺疾患 18.5%）を有していた<sup>3)</sup>。SARS-CoV-2 はヒトに感染する新しい betacoronavirus であり SARS-CoV と 79.6%のゲノムシーケンスを共有し<sup>4)</sup>、肺と小腸に多く発現する ACE2 受容体<sup>5)</sup>を介して上気道や鼻咽頭から侵入する。他の報告からも特徴的な肺炎像を呈する呼吸器感染症として報告がなされた<sup>6)7)</sup>。その一方で、COVID-19 の中枢神経感染<sup>8)</sup>の他、痙攣・脳症<sup>9)</sup>やギラン・バレー症候群<sup>10)</sup>などが報告され、神経症状・神経学的合併症が注目されるようになった。急性期脳梗塞、脳出血や脳静脈血栓症などの脳血管障害は COVID-19 患者の 2.8～

23%に報告されている<sup>11)</sup>。Mao ら<sup>12)</sup>の COVID-19 の神経症状に関する検討では 214 例中 36.4%に何らかの神経症状（中枢神経徴候（めまい、頭痛、意識障害、脳血管障害、失調、痙攣）や末梢神経徴候（味覚・嗅覚障害、視覚障害、神経痛）および、骨格筋障害）がみられた。重症例では脳血管障害、意識障害、骨格筋障害が多かった。中枢神経症状に限ると 24.8%であり、その中では浮動性めまい（16.8%）と頭痛（13.1%）が多く、意識障害は全体の 7.5%であった。COVID-19 により急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome; ARDS）を生じた重症例の検討では 58 例中 84%に神経徴候を認めた<sup>13)</sup>。

COVID-19 の神経学的合併症における review では COVID-19 発症前の神経疾患は平均 8%にみられ、脳卒中の既往は COVID-19 の重症化（ICU 治療、転帰不良）と関連していた<sup>14)</sup>。さらに COVID-19 発症後の神経学的合併症は 6～67%にみられ、COVID-19 発症後の脳卒中発症リスクとして高齢、重症、心血管疾患・脳卒中既往があげられた。この review では頭痛は合併症としては含まれていない。

現時点で COVID-19 に関連する神経症状や神経学的合併症に関する review がいくつか公表されているが<sup>15)~17)</sup>、頭痛に焦点を置いたものは少ない<sup>18)</sup>。頭痛は COVID-19 の神経症状が注目される前から、他の呼吸器症状と共に主要症状として報告がなされている<sup>2)19)</sup>。本稿では COVID-19 の合併症としての頭痛の頻度や特徴、およびその推定される発症機序、そして COVID-19 非罹患患者における頭痛の影響を明らかにする目的で文献検索を行った結果をまとめた。

\*Corresponding author: 獨協医科大学脳神経内科 [〒 321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880]

<sup>1)</sup> 獨協医科大学脳神経内科

(Received May 31, 2020; Accepted June 17, 2020; Published online in J-STAGE on August 8, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001490

## 方 法

2020年5月1日～15日の間MEDLINE, PubMedのデータベースを用いて“SARS-CoV-2”または“COVID-19”と“encephalitis”, “meningitis”, “headache”の組み合わせで検索を行い122件を抽出した。文献精査より重複および英文以外の文献は除外し, 中枢神経障害や他の神経障害に欠き, 頭痛の特徴の記載のない症例報告や10例未満のケースシリーズは除外した。また採択した文献の引用文献内の関連する症例報告や文献も含めた。本論文投稿後に6月1日に公表されたスペインからの大規模サンプルを対象にした研究を含め, 最終的に57件を採択した。採択した文献から, COVID-19患者の頭痛の頻度と特徴, COVID-19非罹患患者の頭痛の頻度と特徴および頭痛に関連する中枢神経病変や神経疾患(症例報告)に分けて検討した。

## 結 果

### COVID-19患者の頭痛の頻度と特徴

渉猟した範囲で頭痛の頻度を記載したケースシリーズを含めた臨床研究は21あり<sup>2)12)19)~37)</sup>, 頭痛を評価項目として含めたメタアナリシスは6研究であった<sup>16)38)~42)</sup>(Table 1)<sup>2)12)16)19)~42)</sup>. 頭痛の頻度は5.6%~70.3%にみられたが, その性状, 部位, 持続時間などを詳細に記録した研究はなかった。他の臨床症状の関連として, 頭痛と胃腸症状<sup>25)</sup>や肺炎<sup>32)</sup>との関連を示す研究があった。COVID-19重症例(11.3%)と非重症例(11.9%)との比較では頭痛頻度に差はなかった<sup>38)</sup>。欧州からのCOVID-19軽・中等症例1,420例(10%が入院加療)の多施設研究では, 頭痛は他の呼吸器症状も含めた臨床症状の中で最も高頻度であった(70.3%)<sup>35)</sup>。軽度の症状がある803例の医療従事者を対象にしたオランダからの研究では, 90例がCOVID-19と診断され, 頭痛は嗅覚障害, 極度の疲労, 全身倦怠感や発熱とともにSARS-CoV-2 PCR陽性と関連していた<sup>36)</sup>。Huら<sup>34)</sup>のCOVID-19患者59例を対象にした後ろ向き研究では頭痛の存在はSARS-CoV-2 PCRの陰転化と関連がみられた(OR 7.553; 95%CI 1.011~28.253)。Romero-Sánchezら<sup>37)</sup>による841例のCOVID-19入院患者を対象にしたスペイン2施設の後ろ向き研究では, 何らかの神経症状は全体の57.4%と高率にみられた。非特異的の症状の中では頭痛は全体の14.1%と, 筋痛(17.2%)に次いで多くみられた。頭痛の発症はCOVID-19発症早期に多かった。COVID-19重症度別の検討では頭痛の頻度は重症例11.6%, 非重症例15.8%と非重症例で高い傾向にあったが両群に有意差はなく, Fuら<sup>38)</sup>のメタアナリシスと同様の結果であった。

### COVID-19非罹患患者における頭痛の頻度と特徴

COVID-19流行下でのCOVID-19非罹患患者における頭痛を調査した検討を示す(Table 2)<sup>43)~46)</sup>。医療従事者を対象にした研究が三つ<sup>43)45)46)</sup>, 中国の一般人口を対象にした質問調査が一つ<sup>44)</sup>であり頭痛頻度は11.1%~80%であった。個人防護

服(personal protective equipment; PPE)を着用し, 最前線で働く医療従事者を対象にした研究では, PPE装着に関連した新規頭痛が80%に報告された<sup>45)</sup>。PPE関連頭痛はPPE装着1日4時間以上, 既存の一次性頭痛の存在と関連し, 両側性でマスク, ゴーグル, ストラップなど顔に接触する部位で生じ, 重い性状, 1~4日/月の頻度であった。それ以外の報告では頭痛の特徴の詳細は不明であった。

### 頭痛に関連する中枢神経病変や神経疾患(症例報告)

Moriguchiら<sup>8)</sup>は頭痛, 発熱, 全身倦怠感を初発症状とした24歳男性例のCOVID-19関連髄膜炎を報告した。髄液検査でSARS-CoV-2 PCR陽性が確認され, 頭部MRIでは側頭葉内側の異常信号を呈した。最終追跡となる第15病日ではICUにて細菌性肺炎の加療中であり, 意識障害は残存していた。Dixonら<sup>9)</sup>はCOVID-19関連急性壊死性脳症を呈した59歳女性例を報告した。頭痛, 咳, 発熱で発症し, 第6病日にMRI画像上両側脳幹, 視床, 被殻を含む画像変化を認め, 10日後に痙攣, 意識障害を認め死亡した。鼻咽頭からのSARS-CoV-2 PCRは陽性であったが, 髄液PCRは陰性で細胞増多もなかったことから, ウイルスの直接浸潤ではなく炎症性サイトカインなどの炎症介在性機序が推察された。同様にPoyiadjiら<sup>47)</sup>は発熱, 咳, 意識変容で初発し頭部MRI画像上両側視床に対称性出血性病変を認め, 急性壊死性脳症を呈した成人女性例を報告した。鼻咽頭からのSARS-CoV-2 PCRは陽性であったが, 髄液検査は外傷性腰椎穿刺のため評価困難であり, 髄液PCR検査は未施行であった。頭痛の記載はなく, 免疫グロブリン製剤開始後の臨床症状の記載はなかった。Zaninら<sup>48)</sup>は意識障害, 頭痛, 嗅覚・味覚障害を主症状とし, 脳および脊髄MRIにおいて新規脱髄病変を呈したCOVID-19の54歳女性例を報告した。脳波検査では, 右前頭側頭部を起源とするてんかん波を認めた。患者は気管切開, 高用量ステロイドによる治療を受け, 12日後に運動や感覚障害の残存なくリハビリテーション病院へ転院した。この症例では髄液SARS-CoV-2 PCRは陰性であった。頭痛を含めたSARS-CoV-2に伴う感染症状後に脳神経麻痺を伴うMiller Fisher症候群2例が報告されている<sup>49)</sup>。これらの症例も髄液PCRは陰性であった。脳血管障害をCOVID-19病初期に起こした患者が報告されている<sup>50)</sup>。この症例では発熱, 全身倦怠感, 咳が出現してから1週間後に突然の意識障害, 重度の頭痛を認め, くも膜下出血を発症した。SARS-CoV-2 PCRは鼻咽頭から陽性であったが, 髄液PCR検査は2回陰性であった。

## 考 察

### COVID-19患者の頭痛の頻度と特徴

頭痛の頻度は5.6%~70.3%と幅広く報告されていたが, その詳細は不明であった。髄液検査が一般的にはなされていないこと, 頭痛の性状や経過が不明であるため, 頭痛がICHD-3 code 9.1.2 ウイルス性髄膜炎または脳炎による頭痛あるいは, ICHD-3 code 9.2.2 全身性ウイルス感染による頭痛なのか不明

Table 1 Data relating to headaches in patients with COVID-19 obtained from clinical studies and meta-analyses (refs 2, 12, 16, 19–42).

Authors	Study type	Country, region	N (male)	Median age (range, y)	Number with headaches (%)	Characteristics, time of onset	Features associated with headache
Guan et al <sup>2)</sup>	Retrospective, multicenter study	China, 30 provinces	1,099 (58.1%)	47 (35–58)	150 (13.6%)	NA	NA
Huang et al <sup>19)</sup>	Observational study	China, Wuhan	41(73%)	49 (IQR 41–58)	3 (7.3%)	NA	NA
Chen et al <sup>21)</sup>	Retrospective study	China, Wuhan	99 (67.7%)	*55.5(13.1)	8 (8%)	NA	NA
Chung et al <sup>23)</sup>	Retrospective study	China, Sichuan	21 underwent chest CT (62%)	51 (29–77)	3 (14%)	NA	NA
Mi et al <sup>27)</sup>	Case series	China, Wuhan	10 with a fracture (20%)	76 (34–87)	1 (10%)	NA	NA
Zhu et al <sup>33)</sup>	Retrospective study	China, Guangdong	14 underwent chest CT (14.3%)	49 (10–75)	1 (71.%)	Lasted for 3 days	NA
Wang et al <sup>29)</sup>	Retrospective study	China, Wuhan	138 (54.3%)	56 (22–92)	9 (6.5%)	NA	NA
Liu et al <sup>26)</sup>	Retrospective study	China, Hubei	137 (44.5%)	57 (20–83)	13 (9.5%)	NA	NA
Chang et al <sup>20)</sup>	Retrospective study	China, Beijing	12 (77%)	34 (IQR 34–48)	3 (23.1%)	NA	NA
Yang et al <sup>31)</sup>	Retrospective study	China, Wuhan	52 critically ill adult patients (67%)	*59.7 (13.3)	3 (6%)	NA	NA
Chen et al <sup>22)</sup>	Retrospective study	China, Wuhan	113 deceased patients (62%)	62 (IQR 44.0–70.0)	31 (11%)	NA	NA
Mao et al <sup>12)</sup>	Retrospective study	China, Wuhan	214 (40.7%)	*52.7 (15.5)	28 (13.1%)	Headache onset ranged between 1 and 14 hospital days	NA
Tian et al <sup>28)</sup>	Retrospective study	China, Beijing	262 (48.5%)	47.5 (1–94)	17 (6.5%)	NA	NA
Jin et al <sup>25)</sup>	Retrospective study	China, Zhejiang	74 with gastrointestinal symptoms (50%) vs 577 without (51%)	*46.1 (14.2)	16 (21.6%)	NA	Related to gastrointestinal symptoms
Xu et al <sup>30)</sup>	Retrospective study	China, Zhejiang	62 (56%)	41 (IQR 32–52)	21 (34%), at onset 45.4%	NA	NA
Gupta et al <sup>14)</sup>	Retrospective study	India	21 (66.7%)	*40.3 (16–73)	5 (23.8%)	NA	NA
Zhang et al <sup>32)</sup>	Retrospective study	China, Zhejiang	573 underwent chest imaging (52.5%) vs 72 normal imaging (45.8%)	*46.7 (13.8)	65 (11.3%)	NA	Related to pneumonia
Hu et al <sup>34)</sup>	Retrospective study	China, Shandong	59 (52.5%)	46 (IQR: 33–57)	6 (10.2%)	NA	Associated with intermittent negative conversion of SARS-CoV-2
Lechien et al <sup>35)</sup>	Multicenter cross-sectional survey	Europe	1,420 with mild to moderate symptoms with 10% required hospitalization (32.3%)	*39.17 ± 12.09 Median 37.0	998 (70.3%)	NA	More prevalent in female.
Tostmann et al <sup>36)</sup>	Cross-sectional study	Netherlands	90 of 803 healthcare workers with mild symptoms (21.1%)	Majority 21–60	64 (71.1%) in PCR positive and 41.5% in PCR negative individuals	NA	Related to SARS-COV-2 PCR positivity
Romero-Sánchez et al <sup>37)</sup>	Retrospective, observational study in two center	Spain	841 hospitalized COVID-19 (56.2%)	*66.42 ± 14.96	Total, 119 (14.1%); 15.8% in non-severe and 11.6% in severe cases	Early stage	Within nonspecific symptoms, headache was one of the most common symptoms
Zhu et al <sup>39)</sup>	Meta-analysis	China	8,697 from 55 studies	NA	11.3%	NA	NA
Fu et al <sup>38)</sup>	Meta-analysis	China	3,600 from 43 studies (56.5%)	41 (39–72)	11.3% in critical illness and 11.9% in non-critical illness	NA	NA
Zhu et al <sup>41)</sup>	Meta-analysis	China	3,062 from 38 studies (56.9%)	NA	15.4%	NA	NA
Borges do Nascimento et al <sup>40)</sup>	Meta-analysis	Worldwide	59,254 from 60 studies (male/female ratio 1.08)	3 months to 99 years	12%	NA	NA
Li et al <sup>42)</sup>	Meta-analysis	China	1,994 from 10 studies (60%)	NA	†12.1%	NA	NA
Rodriguez-Morales et al <sup>16)</sup>	Meta-analysis	Worldwide	656 from 19 studies (55.9%)	51.97 (95%CI 46.06–57.89)	8.0%	NA	NA
	Descriptive analysis	Worldwide	126 from 39 case reports (69%)	*47.9 (22)	7 (5.6%)	NA	NA

CT = computed tomography, IQR = interquartile range, \*mean (standard deviation), NA = not available. † combined proportion of headache and dizziness.

Table 2 Headaches in non-COVID-19 individuals during the COVID-19 pandemic (refs 43–46).

Authors	Study type	Country, region	N (male)	Median age (range, y)	Number with headaches (%)	Characteristics, time of onset	Features associated with headache
Chew et al <sup>43)</sup>	Multicenter questionnaire based study	Singapore and India	906 healthcare workers (35.7%)	29 (IQR 25–35)	289 (31.9%)	NA	One of the commonest symptoms related to depression and stress
Luo et al <sup>44)</sup>	Population-based survey	China including Wuhan	18,161 residents (40.5%)	55 (IQR 41–67)	†2,072 (11.1%)	NA	Related to fever
Ong et al <sup>45)</sup>	Cross-sectional study	Singapore	158 healthcare workers using PPE (29.7%)	Majority aged 21–35	128 (81.0%) Newly onset PPE-related headaches	Bilateral location corresponded to the contact area with face mask, goggles or head- straps. Mild intensity, heaviness, frequency of 1–4 day/month	Related to PPE usage of >4 h/day, pre-existing primary headache and nausea, vomiting, photophobia, phonophobia, neck discomfort, and movement sensitivity
Yifan et al <sup>46)</sup>	Cross-sectional study	China, Wuhan	140 nurses treating COVID-19 patients in ICU (15.7%)	*29.35 ± 4.92	19.3%	NA	Related to nausea by exploratory factor analysis

IQR = interquartile range, \*mean(standard deviation), NA = not available, PPE = personal protective equipment. † combined proportion of headache and myalgia.

である (ICHD-3 (国際頭痛分類第3版)<sup>51)</sup>。また片頭痛や緊張型頭痛などの一次性頭痛の既往に関する記載もほとんどみられなかった。Bolay ら<sup>18)</sup>による経験的考察において、COVID-19 患者における頭痛は、かがむと増悪し、新規で中等度から重度、両側性、拍動性または圧迫性、側頭頭頂部または、しばしばより前頭部、眼窩周囲や副鼻腔部位に局在する、と多様に富むことが分かる。発症様式も突然から緩徐進行の発症であり、一般的な鎮痛剤に抵抗性で、再発率が高く、COVID-19 の活動期に限局していた。また片頭痛患者は、嗅覚過敏を欠く光・音過敏のある急速進行性頭痛を COVID-19 関連頭痛と容易に認識できる可能性を指摘している。これは SARS-CoV-2 感染による嗅覚障害により、片頭痛の随伴症状や過敏性に変化が生じた結果をみている可能性がある。頭痛の発症時期に関して、COVID-19 発症後早期<sup>37)</sup>または、発症第 1–14 日に多い<sup>12)</sup>とする報告がある。しかし、次の症例報告をみると、COVID-19 の病期において異なる頭痛が存在する可能性があり、頭痛の診断にはその詳細な特徴のほか、COVID-19 重症度やその臨床徴候との関連にも注目する必要がある。頭痛の合併と COVID-19 重症度との関連については明らかでない<sup>37)38)</sup>。

頭痛専門医で脳神経内科医でもある医師が自らの COVID-19 発症後に様々な頭痛の経験を綴った興味深いスペインからの報告がある<sup>52)</sup>。患者は 51 歳男性。2020 年 3 月 17 日、咳、発熱 (37.9°C)、疲労感が出現し、その翌日 SARS-CoV-2 PCR 陽性が判明し自宅で個室隔離、安静とした。嗅覚・味覚障害、重度の疲労、めまい感、発熱 (37.5–38°C)

を認めた。最初に生じた頭痛は反復性であり全身性ウイルス感染による急性頭痛の基準を満たした。頭痛は広範、中等度の強度で、発熱と明らかに関連した。二つ目の頭痛は一次性咳嗽性頭痛であり、咳のみと関連し、急性発症、短く、持続は 2 分未満であった。部位は両側後頭部で、他の関連症状はなかった。三つ目の頭痛はストレスや不安、不眠による緊張型頭痛であった。COVID-19 に関する情報検索など眼精疲労による、眼球斜位あるいは斜視による頭痛もみられた。これらの頭痛は病初期 3 日以内にみられアセトアミノフェンへの反応性は良好であった。その後第 7 病日に広範、持続性、中等度の強度で頸部硬直、軽度の光過敏、体位変換で悪化する頭痛 (ICHD-3 では分類困難と記載あり) が出現した。その後肺炎を併発し、低酸素血症あるいは高炭酸ガス血症による頭痛も経験している。この症例では髄液検査は施行されていないが、同一患者で COVID-19 の経過により様々な頭痛を呈しうること、COVID-19 発症第 7–10 病日の頭痛はサイトカインストーム発症の予測マーカーとなる可能性が考察されており興味深い。

#### COVID-19 非罹患者における頭痛の頻度と特徴

SARS-CoV-2 感染拡大防止のための社会的距離、外出自粛などによるストレスなどにより、COVID-19 非罹患者においても頭痛が増加する可能性がある。本検討では COVID-19 非感染者では頭痛頻度は 11.1%–80.0% であり、その特徴は PPE 関連頭痛以外では明らかでなかった。PPE 関連頭痛では強度は軽い、嘔吐、光・音過敏、体動での悪化などに関連がみ

られており、COVID-19 患者の治療に当たる医療従事者の新規発症頭痛では PPE の装着時間などにも留意が必要である。また 906 例の医療従事者を対象にした研究では頭痛は 31.9% にみられ、抑うつやストレスに関連する高頻度の症状であった<sup>43)</sup>。Yifan ら<sup>46)</sup> の ICU 看護師を対象にした調査では頭痛は 19.3% にみられ、吐き気との関連がみられた。

#### 頭痛に関連する中枢神経病変や神経疾患 (症例報告)

Moriguchi ら<sup>8)</sup> の COVID-19 関連髄膜脳炎患者では頭痛は発症後悪化しており ICHD-3 code 9.1.2 ウイルス性髄膜炎または脳炎による頭痛<sup>51)</sup> と考えられる。COVID-19 関連脳症 2 例に関しては頭痛の経過を含めた詳細な記録はなく ICHD-3 による頭痛分類はできなかった<sup>9)47)</sup>。COVID-19 病初期にても膜下出血を起こした患者では<sup>50)</sup>、中枢神経感染は明らかでなく、突発発症であることから、その頭痛は ICHD-3 code 6.2.2 非外傷性くも膜下出血による急性頭痛<sup>51)</sup> に相当すると考えられた。

#### COVID-19 における頭痛発症に関する推定機序

SARS-CoV は患者脳において検出が報告され、動物モデルでは SARS-CoV や Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) の中枢神経への侵入が報告されている<sup>53)</sup>。SARS-CoV や MERS-CoV への中枢神経系への移行ルートは明らかではないが、血行性、リンパ行性または、末梢神経終末からのシナプスを介した逆行性ルートが考えられる<sup>53)</sup>。SARS-CoV と SARS-CoV-2 との高い遺伝的相同性から、SARS-CoV-2 の中枢神経系への侵入に関しては SARS-CoV と同様のルートも推察される。経過中に意識の変動、興奮性を認めた COVID-19 患者の剖検例では前頭葉の毛細管内皮細胞や神経細胞質内の封入体にウイルス粒子を認めたことから、血行性ルートを介した脳内侵入が示唆された<sup>54)</sup>。脳内では ACE2 は、運動皮質、尾状核、被殻、視床、縫線核、孤束核、疑核など主にニューロンで発現する<sup>55)</sup>。他には COVID-19 では嗅覚障害も高率にみられ、動物実験で SARS-CoV では嗅上皮から神経細胞へ播種することから<sup>56)</sup>、嗅神経からの逆行性軸索輸送による脳内侵入の可能性もある。髄液検査はルーチンには施行されていないが、髄液 PCR 陽性例や髄膜脳炎の報告が多くないことから、間接的な中枢神経障害も示唆される。SARS-CoV-2 感染後にはターゲットとなる ACE2 が下方制御された結果、炎症が惹起されサイトカインや炎症性メディエーターの産生が亢進し、血管内皮障害、D-dimer 上昇、凝固障害、血圧上昇、交感神経障害などをきたす<sup>11)18)57)</sup>。従ってこれらのサイトカインストームがウイルスの直接浸潤なしに血液脳関門を破綻させ中枢神経障害や脳症などをきたす可能性が考えられる。実際 COVID-19 関連急性壊死性脳症の症例報告では髄液 SARS-CoV-2 PCR は検出されなかった<sup>9)</sup>。

COVID-19 に関連する頭痛の発症機序としては、第一に鼻腔にある三叉神経終末への SARS-CoV-2 の直接浸潤、第二に ACE2 の高い発現を伴う内皮細胞障害が三叉神経血管系を活性化させること、第三に炎症性メディエーターやサイトカイン

(IL-1beta や NFkB, PGE2, NO など) が血管周囲三叉神経終末を刺激する可能性が示唆される<sup>18)</sup>。今後、髄液 PCR 結果や頭痛の発症時期・特徴のデータ蓄積によりその機序がより明確になる可能性がある。さらに片頭痛の新規治療薬であるカルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide; CGRP) 受容体拮抗薬やモノクローナル抗体が COVID-19 に有効な可能性を推察する興味深い報告がある<sup>58)</sup>。CGRP は末梢感覚神経系、中枢神経系、心筋や冠血管に高密度に分布し、有力な血管作動性ペプチドとして働く<sup>59)</sup>。SARS-CoV-2 結合下では、ACE2 の内在化はその保護機能を下方制御し、病原性 Ang II/AT1R 活性を不安定化させる<sup>18)</sup>。この状態では循環 CGRP 濃度が増加する。また CGRP はサイトカイン依存性に IL-6 を増加させることから CGRP 経路を阻害する片頭痛の新規治療薬は COVID-19 重症例の炎症反応上昇を軽減させる可能性が考察されている<sup>58)</sup>。

#### おわりに

COVID-19 に関連する頭痛の頻度や特徴を臨床研究、メタアナリシス、症例報告を含めて調査した。その結果頭痛は 5.6%~70.3% にみられた。頭痛の特徴の詳細や経過はほとんどが不明であり、ICHD-3 による頭痛分類は困難であった。また COVID-19 流行下における医療従事者など COVID-19 非罹患患者における頭痛の影響も明らかとなった。COVID-19 における頭痛は主要な神経症状の一つとして、今後詳細なデータ蓄積によりその発症機序や臨床症状・転帰との関連が解明されることが期待される。

謝辞：本稿作成にあたり貴重なご意見を頂いた獨協医科大学 脳神経内科 平田幸一先生、藤田裕明先生、鈴木紫布先生、研究連携・支援センター 春山康夫先生、文献収集にご協力頂いた獨協医科大学 脳神経内科 谷佐苗様、相馬香織様に深謝いたします。

※著者に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

#### 文 献

- 1) Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199-1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316
- 2) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- 3) Xie J, Tong Z, Guan X, et al. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. *JAMA Netw Open* 2020;3:e205619. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.5619
- 4) Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7
- 5) Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631-637. doi:10.1002/path.1570
- 6) Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of

- 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020;323:1612-1614. doi:10.1001/jama.2020.4326
- 7) Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.4683
  - 8) Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020;94:55-58. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.062
  - 9) Dixon L, Varley J, Gontsarova A, et al. COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7. doi:10.1212/NXI.0000000000000789
  - 10) Alberti P, Beretta S, Piatti M, et al. Guillain-Barre syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7. doi:10.1212/NXI.0000000000000741
  - 11) Divani AA, Andalib S, Di Napoli M, et al. Coronavirus disease 2019 and stroke: clinical manifestations and pathophysiological insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;104941. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941
  - 12) Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
  - 13) Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020. doi:10.1056/NEJMc2008597
  - 14) Herman C, Mayer K, Sarwal A. Scoping review of prevalence of neurologic comorbidities in patients hospitalized for COVID-19. *Neurology* 2020. doi:10.1212/WNL.00000000000009673
  - 15) Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020. doi:10.1016/j.ajem.2020.05.024
  - 16) Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020;34:101623. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623
  - 17) Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological manifestations of COVID-19: a review. *Acta Neurol Scand* 2020. doi:10.1111/ane.13266
  - 18) Bolay H, Gul A, Baykan B. COVID-19 is a real headache!. *Headache* 2020. doi:10.1111/head.13856
  - 19) Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
  - 20) Chang, Lin M, Wei L, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of novel coronavirus infections involving 13 patients outside Wuhan, China. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.1623
  - 21) Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
  - 22) Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091. doi:10.1136/bmj.m1091
  - 23) Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT Imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020;295:202-207. doi:10.1148/radiol.2020200230
  - 24) Gupta N, Agrawal S, Ish P, et al. Clinical and epidemiologic profile of the initial COVID-19 patients at a tertiary care centre in India. *Monaldi Arch Chest Dis* 2020;90. doi:10.4081/monaldi.2020.1294
  - 25) Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* 2020;69:1002-1009. doi:10.1136/gutjnl-2020-320926
  - 26) Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020;133:1025-1031. doi:10.1097/CM9.0000000000000744
  - 27) Mi B, Chen L, Xiong Y, et al. Characteristics and early prognosis of COVID-19 infection in fracture patients. *J Bone Joint Surg Am* 2020;102:750-758. doi:10.2106/JBJS.20.00390
  - 28) Tian S, Hu N, Lou J, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect* 2020;80:401-406. doi:10.1016/j.jinf.2020.02.018
  - 29) Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585
  - 30) Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020;368:m606. doi:10.1136/bmj.m606
  - 31) Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:475-481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
  - 32) Zhang X, Cai H, Hu J, et al. Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int J Infect Dis* 2020;94:81-87. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.040
  - 33) Zhu Y, Gao ZH, Liu YL, et al. Clinical and CT imaging features of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *J Infect* 2020. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.033
  - 34) Hu X, Xing Y, Jia J, et al. Factors associated with negative conversion of viral RNA in patients hospitalized with COVID-19. *Sci Total Environ* 2020;728:138812. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138812
  - 35) Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1,420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med* 2020. doi:10.1111/joim.13089
  - 36) Tostmann A, Bradley J, Bousema T, et al. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro Surveill* 2020;25. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.2000508
  - 37) Romero-Sánchez CM, Diaz-Maroto I, Fernandez-Diaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry. *Neurology* 2020. doi:10.1212/WNL.00000000000009937

- 38) Fu L, Wang B, Yuan T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;80:656-665. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.041
- 39) Zhu J, Zhong Z, Ji P, et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Fam Med Community Health* 2020;8. doi:10.1136/fmch-2020-000406
- 40) Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) in humans: a scoping review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020;9. doi:10.3390/jcm9040941
- 41) Zhu J, Ji P, Pang J, et al. Clinical characteristics of 3,062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Med Virol* 2020. doi:10.1002/jmv.25884
- 42) Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* 2020. doi:10.1002/jmv.25757
- 43) Chew NWS, Lee GKH, Tan BYQ, et al. A multinational, multicentre study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak. *Brain Behav Immun* 2020. doi:10.1016/j.bbi.2020.04.049
- 44) Luo H, Lie Y, Prinzen FW. Surveillance of COVID-19 in the general population using an online questionnaire: report from 18,161 respondents in China. *JMIR Public Health Surveill* 2020;6:e18576. doi:10.2196/18576
- 45) Ong JJY, Bharatendu C, Goh Y, et al. Headaches associated with personal protective equipment—A cross-sectional study among frontline healthcare workers during COVID-19. *Headache* 2020;60:864-877. doi:10.1111/head.13811
- 46) Yifan T, Ying L, Chunhong G, et al. Symptom cluster of ICU nurses treating COVID-19 pneumonia patients in Wuhan, China. *J Pain Symptom Manage* 2020. doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.03.039
- 47) Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology* 2020;201187. doi:10.1148/radiol.2020201187
- 48) Zanin L, Saraceno G, Panciani PP, et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir (Wien)* 2020. doi:10.1007/s00701-020-04374-x
- 49) Gutierrez-Ortiz C, Mendez A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020. doi:10.1212/WNL.00000000000009619
- 50) Al Saiegh F, Ghosh R, Leibold A, et al. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020. doi:10.1136/jnnp-2020-323522
- 51) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211. doi:10.1177/0333102417738202
- 52) Belvis R. Headaches during COVID-19: my clinical case and review of the literature. *Headache* 2020. doi:10.1111/head.13841
- 53) Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020. doi:10.1002/jmv.25728
- 54) Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol* 2020. doi:10.1002/jmv.25915
- 55) Doobay MF, Talman LS, Obr TD, et al. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R373-R381. doi:10.1152/ajpregu.00292.2006
- 56) Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system?. *Viruses* 2019;12. doi:10.3390/v12010014
- 57) Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- 58) Robertson CE. Could CGRP antagonists be helpful in the fight against COVID-19? *Headache* 2020. doi:10.1111/head.13853
- 59) Kee Z, Kodji X, Brain SD. The role of calcitonin gene related peptide (CGRP) in neurogenic vasodilation and its cardioprotective effects. *Front Physiol* 2018;9:1249. doi:10.3389/fphys.2018.01249

**Abstract****Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and headaches**Keisuke Suzuki, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup><sup>1)</sup> Department of Neurology, Dokkyo Medical University

Over the course of the new coronavirus infectious disease (coronavirus disease 2019; COVID-19) pandemic, our social situation has been changing dramatically, in addition to the substantial efforts made for the early and appropriate management of COVID-19 and preventing this infection spreading. Recently, neurological symptoms associated with COVID-19 have been shown to be not uncommon, with headaches receiving attention as one of the main neurological symptoms. The frequency of headaches associated with COVID-19 ranged from 5.6% to 70.3%, based on 21 clinical studies and 8 meta-analyses. However, headaches were observed in 11.1% to 81.0% of non-COVID-19 individuals, including healthcare workers caring for COVID-19 patients. Although detailed descriptions of headaches were rarely provided in the literature obtained, in this article, I will discuss the frequency and characteristics of headaches, and the pathophysiology of headaches as it relates to COVID-19.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:589-596)

**Key words:** COVID-19, headache, neurological complications

---