



COVID-19 後遺症としての認知機能障害—病態機序と治療の展望—

下畑 享良¹⁾*

要旨：COVID-19 後遺症として認知機能障害が生じることが明らかになっている。危険因子としては、高齢者、重症感染、嗅覚障害の長期間の持続が報告されている。また COVID-19 はアルツハイマー病の危険因子となることや、軽症感染でも視空間認知障害を呈しうることも報告されている。複数の病態機序が指摘されているが、治療に直結する可能性がある SARS-CoV-2 ウイルスの持続感染が注目されている。持続感染は、スパイク蛋白による神経毒性、サイトカインによる神経炎症の惹起、細胞融合などを介して認知機能障害を引き起こす可能性がある。予防・治療としてはワクチン接種、メトホルミン、抗ウイルス薬などが期待されている。

Key words：COVID-19, 認知機能障害, アルツハイマー病, 持続感染, 治療

はじめに

COVID-19 後遺症にはさまざまな名称があるが、SARS-CoV-2 ウイルスの直接的影響をとらえる狭義の用語として、post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) が推奨されている¹⁾。PASC は 20 歳代に罹患者数のピークがあり、働き盛りにかけて多く、女性優位である²⁾。英国における検討では、デルタ株と比べてオミクロン株では発生頻度は少なく、それぞれ 10.8% (4,469/41,361 人)、および 4.5% (2,501/56,003 人) と報告されている³⁾。しかし感染者数はオミクロン株で圧倒的に増加したため、PASC 患者は必然的に増加する。米国 85 の施設において COVID-19 の既往がある 8,646 人と未感染者 1,118 人を登録し、PASC の臨床像を検討した RECOVER 研究では、PASC に特徴的な 13 の症状が特定されたが、そのなかには嗅覚・味覚障害、ブレインフォグ、疲労、運動異常症といった神経症状が含まれていた⁴⁾。またブレインフォグのみならず、2022 年に 15 万人以上の COVID-19 患者を対象とする大規模研究にて認知機能障害が生じることも明らかにされている⁵⁾。本稿では、COVID-19 に伴う認知機能障害に関して、臨床研究、画像研究、病態研究、治療研究に分けて概説したい。

方 法

本総説は新規のトピックスに対する探索的なアプローチに基づくものであるためナラティブレビューとして記載した。データベースは MEDLINE を用い、PubMed®で MeSH を用い

た検索式("Post-Acute COVID-19 Syndrome"[Mesh]) AND "Dementia"[Mesh] および("Post-Acute COVID-19 Syndrome"[Mesh]) AND "Alzheimer Disease"[Mesh])を用いて文献を検索した。原著論文と総説は、オリジナリティと本レビューとの関連性を考慮して選択した。また引用文献の確認やハンドサーチを行い、文献を追加した。プレプリント論文も適切と考えられるものは採用した。認知機能障害、認知症、アルツハイマー病、ブレインフォグという類似する用語が混在しているが、オリジナルの文献で使用している用語に対応するよう日本語訳した。

臨床研究

急性期から亜急性期の神経合併症としての認知機能障害

COVID-19 の急性期から亜急性期の神経症状を検討する国際研究が行われ、2021 年 7 月までに重篤な神経合併症を呈した 1,213 人の詳細が報告された⁶⁾。その内訳は認知機能障害 (29.5%) が最も多く、ついで脳卒中 (25.7%)、睡眠・覚醒障害 (16.4%)、自律神経障害 (14.7%)、末梢神経障害 (9.5%)、運動異常症 (9.3%) の順であった。認知機能障害を認めた患者群は、認めない群と比較して、10 歳高齢で、脳卒中やパーキンソン病を基礎疾患に持つ人や、重篤な感染者が多く、予後も不良であった。パンデミック初期の報告では、重篤な神経合併症として、多い順に意識障害、脳卒中、けいれん、運動異常症が報告され、認知機能障害は含まれていないが⁷⁾、これは後遺症として認知機能障害が認識されていなかったためと考えられる。

*Corresponding author: 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野 [〒 501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1-1]

¹⁾ 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野

(Received July 10, 2023; Accepted July 31, 2023; Published online in J-STAGE on October 25, 2023)

臨床神経 2023;63:725-731

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001902

PASC における認知機能障害

10 ヶ国による大規模コホート研究において、PASC の症状の頻度は、発症 3 ヶ月後において呼吸障害 60.4%、疲労 51.0%、認知機能障害 35.4% (重複あり) と報告されている⁸⁾。また米国退役軍人省データベースを用いた COVID-19 患者 15 万 4,068 人を含む研究で、発症 12 ヶ月後における全神経学的後遺症のハザード比は 1.42、認知・記憶障害は 1.77、アルツハイマー病は 2.03 と報告された⁵⁾。また米国における 624 万人以上の高齢者を対象とした後方視的研究にて、COVID-19 患者は診断後 360 日以内に新たにアルツハイマー病と診断されるリスクがハザード比 1.69 と有意に高いことが示されている⁹⁾。さらに否定的なデータを含む 8 研究を統合したメタ解析でも新規発症アルツハイマー病のハザード比が HR 1.50 (95% CI 1.22~1.85, $I^2 = 97%$) と報告された¹⁰⁾。

一方、リスクの持続期間については 128 万人以上の国際的コホートを用いた後方視的検討において、COVID-19 罹患後の認知症やブレインフォグのリスクは、インフルエンザなどの一般的なウイルス感染症と比較して、800 日以上という長期間に渡って持続した¹¹⁾。さらにイスラエル 191 万人以上の感染者の電子医療記録を用いた後方視的検討で、認知機能障害のハザード比は感染 6 ヶ月後で 1.85、1 年後で 1.69 であり、咳嗽、脱毛などの多くの後遺症は 1 年以内に改善するものの、集中力・記憶障害や味覚・嗅覚障害といった神経症状は回復しにくいことも示されている¹²⁾。

COVID-19 がアルツハイマー病を引き起こすかについては、今後さらなる検証が必要ではあるが、COVID-19 罹患後のサイトカインがアルツハイマー病関連タウ病理変化を促進する可能性¹³⁾、SAR-CoV-2 ウイルス感染は ACE2 への結合を介してアミロイド前駆蛋白の発現を増加させる可能性¹⁴⁾ も指摘されており、最近では PASC の症状の一つとして記載する総説もある¹⁵⁾。

PASC における認知機能障害の危険因子

PASC としての認知機能障害の危険因子として、①高齢者、②急性期が重症であること、③持続的な嗅覚障害が報告されている。まず①②に関しては、中国武漢での感染者 1,438 人の 12 ヶ月後の認知機能を評価した研究で、認知症の有病率は 12.4% であり、また 60 歳以上の入院患者ではリスクが上昇すること、および急性期に重症であった症例では認知機能障害が高度であることが報告された¹⁶⁾。またノルウェーの研究では、罹患 6 ヶ月後に記憶障害を呈する頻度は高齢ほど高く、60 歳以上では 24% であった¹⁷⁾。③に関しては、アルゼンチンの電子医療記録を用いた研究で、成人 766 人を抽出し、1 年間、前方視的に追跡したところ、3 ヶ月を超えて嗅覚障害が持続する場合、認知機能障害はおよそ 1.5 倍増加することが示されている¹⁸⁾。

一方で、若年者および軽症者でも認知機能障害が生じることが報告されている。上述のノルウェーの研究では、若年 (16~30 歳) の軽症者でも記憶障害を 11% に認めた¹⁷⁾。さらに軽症感染者に対し高次脳機能検査を回復後 4 ヶ月以降に実

施したブラジルの研究では、レイ複雑図形検査による視空間認知障害を、健常者と比較して高頻度 (26% 対 6%) に認めた¹⁹⁾。

以上より、COVID-19 は認知機能障害やアルツハイマー病のリスクを上昇させ、そのリスクは 1 年以上持続すること、危険因子として、高齢者、重症感染、3 ヶ月以上の嗅覚障害がある一方、軽症感染でも本人の自覚のないまま認知機能障害が生じることが示された。

画像・病理研究

多くの画像・病理研究が報告されているが、認知機能障害の病態に関わるものとして以下の報告が目される。英国 UK Biobank に登録された感染者 401 人の感染前と感染 4 ヶ月半後の頭部 MRI を比較したところ、眼窩前頭皮質、および海馬傍回の灰白質厚および組織コントラストの大幅な減少、ならびに全脳サイズの大幅な減少を認めた²⁰⁾。この眼窩前頭皮質の萎縮は米国の研究でも確認され、さらに COVID-19 で死亡した 26 人から採取した眼窩前頭領域の脳組織の病理学的検討で、5 人に組織傷害を認め、全細胞の 37% がスパイク蛋白陽性で、特にアストロサイトに感染を多く認めた²¹⁾。

またマカクザルに対する経鼻的な感染実験が行われ、若年のサルでは認めなかった眼窩前頭皮質への感染が、老齢サルでは認められたことが報告された²²⁾。この嗅覚伝導路における感染ないし炎症の伝播は、パンデミック当初から、頭部 MRI で嗅覚伝導路に異常信号を呈した急性脳炎・脳症の症例報告がなされ、注目されてきた²³⁾²⁴⁾。ただし PASC 患者にて同様の伝播が生じるかを病理学的に検討した報告は乏しい。しかし軽症感染後 17 日目にてんかんに対する焦点切除術が行われた患者の脳病理所見で、微小血管の炎症や血液脳関門の破綻を認めたことが報告され注目される²⁵⁾。そのほか、FDP PET による検討で、嗅回を含む直回/眼窩回、扁桃核と海馬を含む側頭葉におけるブドウ糖低代謝を示した研究も報告されている²⁶⁾。

以上より、感染後、眼窩前頭皮質の萎縮や海馬の低代謝が生じること、動物実験では嗅球から眼窩前頭皮質までの嗅覚伝導路に感染や炎症の伝播が生じること、ヒトの軽症感染でも脳血管に炎症が生じることが示された。

病態研究

PASC の病態機序

PASC の病態機序としては、①持続感染、②腸内細菌叢への影響 (dysbiosis)、③自己免疫、④微小血管血栓症、⑤ウイルス再活性化、⑥迷走神経機能障害といった可能性が指摘されているが、いずれか単独ではなく、複数が関与して発症すると考えられている (Fig. 1)²⁷⁾。

持続感染について発端となった研究は、SARS-CoV-2 陽性診断から数ヶ月後でも、PASC 患者 37 人の血漿の 65% でスパイク蛋白、S1 サブユニット、ヌクレオカプシドのいずれかが

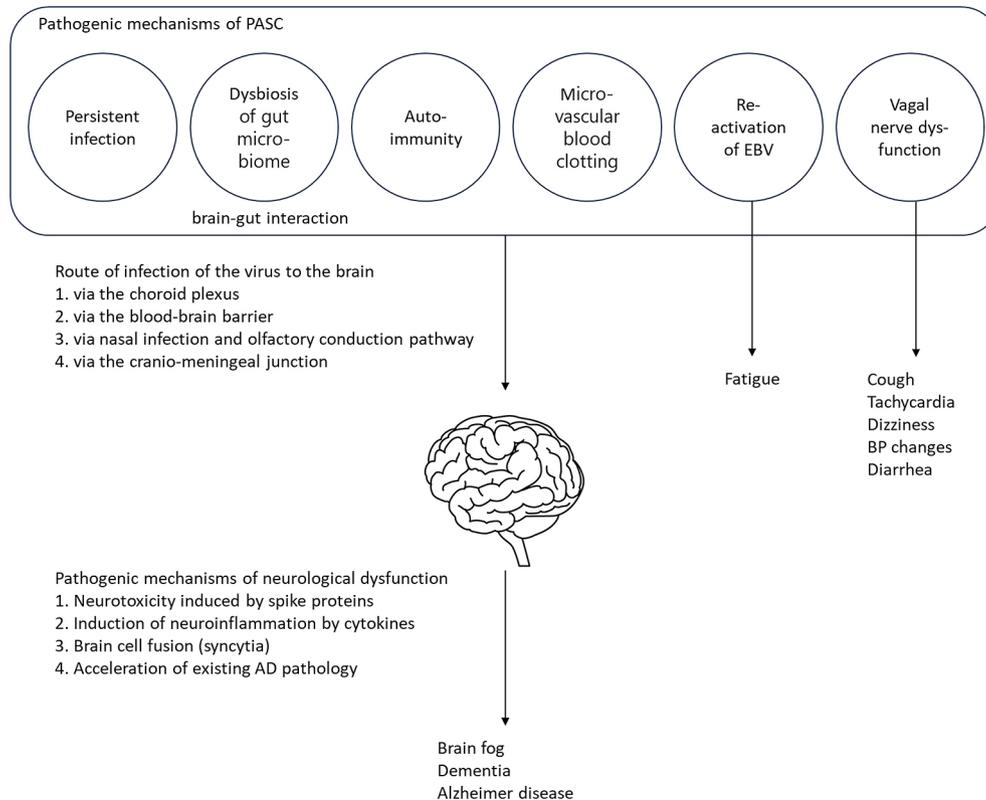


Fig. 1 Pathogenic mechanisms of neurological sequelae associated with COVID-19.

PASC; post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, EBV; Epstein-Barr virus, AD; Alzheimer disease, BP; blood pressure.

検出されたが、急性期症状のみの COVID-19 26 人では認めなかったというものである²⁸⁾。この研究のあと、SARS-CoV-2 ウイルスが体内のいずれかの臓器 (viral reservoir) に潜伏し、免疫反応、炎症反応を引き起こす可能性を検証する研究が盛んに行われた²⁹⁾。この結果、脂肪細胞や脂肪組織に存在するマクロファージへの感染や³⁰⁾、小児における扁桃とアデノイドの持続感染のほか³¹⁾、消化管³²⁾、脳脊髄液³³⁾ などにおいてウイルス蛋白や RNA が検出されたという研究が相次いだ。つまり気道からの検体を用いた PCR 検査で陰性であることは、体内からのウイルス消失を意味するものではないことが示された。

持続感染を支持する研究として、発症後 2 週間の間に、心筋、リンパ節、坐骨神経、眼組織、中枢神経といった非呼吸器系臓器で、SARS-CoV-2 ウイルスの複製が確認され、最長、発症後 230 日目でも認められたことが報告された³⁴⁾。加えて、発症後 13 日目の視床から複製能を持つ SARS-CoV-2 ウイルスも回収され、このウイルスはヒト脳に感染したあとも複製する能力を有することが示された³⁴⁾。

また PASC に認める症状ごとの病態機序についても検討が行われた。例えば、EB ウイルスの再活性化を示唆する血清学的所見が疲労と強く関連することや³⁵⁾、咳嗽、頻脈、めまい、血圧変動、下痢などの迷走神経機能障害を示唆する患者群では、横隔膜曲線の扁平化、食道蠕動運動の低下、胃食道

逆流などの迷走神経障害を示唆する検査異常が高頻度に認められることも報告されている³⁶⁾。

SARS-CoV-2 ウイルスの脳への到達の機序

ウイルスの脳への到達については複数のルートが推測されている。①ウイルス受容体である *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) を豊富に発現する脈絡叢を経由するルート、②ACE2 を発現する周皮細胞、内皮細胞への感染を経て、血液脳関門を経由するルート、③経鼻的に感染し、嗅覚伝導路を経由するルート、そして④頭蓋骨・髄膜結合を経由するルートである³⁷⁾³⁸⁾。④は、透明化マウスを用いた感染実験の結果、明らかになったもので、頭蓋骨では骨髓ニッチと呼ばれる造血細胞が豊富に認められる部位に感染を認め、頭蓋骨・髄膜結合という孔を通して脳内に到達し、スパイク蛋白を脳実質に放出する³⁸⁾。この研究では、COVID-19 に罹患し死亡したドイツ人の 60% でもヒト頭蓋骨骨髓からスパイク蛋白が検出されている。

アルツハイマー病の発症が増加する機序

COVID-19 がアルツハイマー病の誘因となる複数の病態機序が報告されている。まずスパイク蛋白が神経毒性を有する可能性がある。頭蓋骨骨髓に実験的にスパイク蛋白を注入したところ、注入 28 日目には神経細胞がアポトーシスを来し

ただけでなく、3日目にはアミロイド前駆体タンパクが誘導されることが示され、この発現がアルツハイマー病発症に関与する可能性が指摘されている³⁸⁾。

またサイトカイン・ケモカインが関与する可能性も指摘されている。マウスおよびヒトにおける検討で、軽度の呼吸器感染であっても、ケモカイン CCL11 (エオタキシン) など³⁹⁾を介して、ミクログリア活性化や海馬の神経新生の障害、髄鞘化の障害が生じ、神経機能回路の障害が生じることが指摘されている⁴⁰⁾。さらにアミロイドβやタウの凝集といったアルツハイマー病病理変化が、COVID-19 罹患に伴う炎症性サイトカイン (IL1b, IL6, TNFα) や、ミクログリアやアストロサイトの活性化を介して促進される可能性も指摘されている⁴¹⁾。ApoE4 アリルが神経炎症を増強する可能性や、アルツハイマー病患者の海馬・側頭葉で ACE2 発現が増加し、ウイルスとの結合を増強する可能性も報告されている⁴²⁾。

また SARS-CoV-2 ウイルス感染によりマウス神経細胞が融合することや、マウス・ヒト脳オルガノイドにおいて、神経細胞同士、もしくは神経細胞・グリア細胞が融合すること (syncytia と呼ばれる多細胞構造が形成されること) が示された⁴³⁾。この研究では細胞融合は感染細胞に発現するスパイク蛋白と ACE2 の結合を介して生じることや、融合した神経ではシナプスの機能不全を来し、ブレインフォグや認知機能障害の原因となる可能性が議論されている。

神経疾患とウイルス感染症の関連

上述した感染後のサイトカイン・ケモカイン血症は COVID-19 に限定されるものだけでなく、インフルエンザウイルスなどの一般的なウイルス感染でも生じることから、COVID-19 を除くウイルス性脳炎や肺炎が神経疾患の危険因子になるか検討が行われた⁴⁴⁾。この結果、ウイルス性脳炎はアルツハイマー病に関してハザード比 22.06~30.72、認知症では 6.56~40.12 と強力な危険因子となること、またインフルエンザ肺炎であってもアルツハイマー病で 2.60~4.11 と危険因子となることが示された。神経向性を持つ SARS-CoV-2 ウイルスではより強力な危険因子となる可能性がある。また驚くべきことに、インフルエンザ肺炎は筋萎縮性側索硬化症に関してハザード比 1.81~7.91 と危険因子になっていた⁴⁴⁾。今後、ウイルス感染と神経疾患発症の関連について、さらに検討を進める必要がある⁴⁵⁾。

以上より、認知症を含む神経後遺症の機序として、ウイルスの持続感染が重要視されていること、viral reservoir 候補がいくつか示されたが、むしろ様々な臓器にスパイク蛋白が存在しうると考えられていること、持続感染が認知機能障害を引き起こす機序についても徐々に解明されつつあることを示した。

治療研究

認知機能障害に対する特異的な予防・治療は現時点ではないが、PASC の病態によって引き起こされる一つの症候と推

測されるため、原因である PASC に対する予防・治療が有効である可能性がある。PASC に対する予防・治療としては、COVID-19 ワクチン、抗ウイルス剤 (モルヌピラビル、ニルマトルビル/リトナビル、レムデシビル)、コルヒチン、ステロイド (コルチゾール)、シロリムス、抗ヒスタミン薬 (ファモチジン、ロラタジン)、抗うつ剤 (ボルチオキセチン)、抗凝固薬カクテルなどが検討されている⁴⁶⁾。

ワクチンの効果については、動物実験にて脳におけるウイルス複製を抑制することが示されている⁴⁷⁾、ヒトにおいてもワクチン接種を参加登録後 60 日目までに行ったところ、120 日後の PASC の寛解率を 2 倍 (16.6%対 7.5%、ハザード比 1.93) に高めることが示されている⁴⁸⁾。前述の RECOVER 研究でも、ワクチン接種により PASC は減少し、再感染により増加することが示されている⁴⁾。さらにワクチンによる PASC 抑制効果はメタ解析でも確認されている (ハザード比 0.55~0.84)⁴⁹⁾。

また発症 7 日以内の経口糖尿病治療薬メトホルミンの内服は、PASC 発症を抑制することが米国の報告で示されている⁵⁰⁾。発症 7 日未満の肥満傾向または肥満成人を対象とし、発症 300 日までの累積発生率は、メトホルミン群 6.3%、偽薬群 10.4%で、発症 7 日以内の開始ではハザード比 0.59、3 日以内の開始では 0.37 と有意に低減された。作用機序としては、mTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害を介した抗ウイルス作用、抗酸化ストレス作用、および抗炎症作用が推測されている。

抗ウイルス薬の効果も報告されている。重症化の危険因子が少なくとも一つあり、診断後 30 日間生存した患者を特定し、診断後 5 日以内にニルマトルビルを内服した 9,217 人と、対照群対照 4 万 7,123 人の評価を 90 日後に行ったところ、後遺症のリスクを 26%低減させ、また認知機能障害も抑制された⁵¹⁾。現在、米国で非入院の重症成人 100 人に対し、持続感染するウイルスを除去することを目的に、ニルマトルビル/リトナビルを 15 日間内服させる第 2 相試験 (PaxLC clinical trial; NCT05668091) が進行中で、2024 年 1 月終了予定である。

おわりに

COVID-19 は認知症、アルツハイマー病の新たな危険因子となること、ならびに複数の病態機序が議論されていることを紹介した。本邦において PASC の神経後遺症を評価する前方視的研究は行われておらず、その実態は不明であるが、若年者を含め、本人の自覚のないまま認知機能障害が生じている可能性もある。COVID-19 後遺症として認知機能障害が生じうることを啓発し、感染予防の必要性を訴える必要があると考える。

※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) Levine RL. Addressing the Long-term Effects of COVID-19. *JAMA* 2022;328:823-824.
- 2) Vos T, Hanson SW, Abbafati C, et al. Estimated global proportions of individuals with persistent fatigue, cognitive, and respiratory symptom clusters following symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA* 2022;328:1604-1615.
- 3) Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, et al. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet* 2022;399:2263-2264.
- 4) Thaweethai T, Jolley SE, Karlson EW, et al. Development of a definition of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *JAMA*. Published online May 25, 2023. doi:10.1001/jama.2023.8823
- 5) Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Long-term neurologic outcomes of COVID-19. *Nat Med* 2022;28:2406-2415.
- 6) Beghi E, Moro E, Davidescu EI, et al. Comparative features and outcomes of major neurological complications of COVID-19. *Eur J Neurol* 2023;30:413-433.
- 7) Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology* 2020;95:E1060-E1070.
- 8) Vos T, Hanson SW, Abbafati C, et al. Estimated global proportions of individuals with persistent fatigue, cognitive, and respiratory symptom clusters following symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA* 2022;328:1604-1615.
- 9) Wang L, Davis PB, Volkow ND, et al. Association of COVID-19 with new-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2022; 89:411-414.
- 10) Rahmati M, Yon DK, Lee SW, et al. New-onset neurodegenerative diseases as long-term sequelae of SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2023;95:e28909.
- 11) Taquet M, Sillett R, Zhu L, et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. *Lancet Psychiatry* 2022;9:815-827.
- 12) Mizrahi B, Sudry T, Flaks-Manov N, et al. Long covid outcomes at one year after mild SARS-CoV-2 infection: nationwide cohort study. *BMJ* 2023;380. doi:10.1136/BMJ-2022-072529
- 13) Joly-Amado A, Hunter J, Quadri Z, et al. CCL2 overexpression in the brain promotes glial activation and accelerates tau pathology in a mouse model of tauopathy. *Front Immunol* 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.00997
- 14) Caradonna A, Patel T, Toleska M, et al. Meta-analysis of APP expression modulated by SARS-CoV-2 infection via the ACE2 receptor. *Int J Mol Sci* 2022;23:1182.
- 15) Pandharipande P, Williams Roberson S, Harrison FE, et al. Mitigating neurological, cognitive, and psychiatric sequelae of COVID-19-related critical illness. *Lancet Respir Med*. Published online July 2023. doi:10.1016/S2213-2600(23)00238-2
- 16) Liu YH, Chen Y, Wang QH, et al. One-year trajectory of cognitive changes in older survivors of COVID-19 in Wuhan, China: a longitudinal cohort study. *JAMA Neurol* 2022;79: 509-517.
- 17) Blomberg B, Mohn KGI, Brokstad KA, et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nat Med* 2021;27:1607-1613.
- 18) Gonzalez-Aleman G, Zamponi HP, Juarez-Aguaysol L, et al. Olfactory dysfunction but not COVID-19 severity predicts severity of cognitive sequelae following SARS-CoV-2 infection in Amerindian older adults. *Alzheimer's & Dementia* 2022; 18(Suppl 7). doi:10.1002/ALZ.066868
- 19) de Paula JJ, Paiva RERP, Souza-Silva NG, et al. Selective visuocognitive impairment following mild COVID-19 with inflammatory and neuroimaging correlation findings. *Mol Psychiatry* 2023;28:553-563.
- 20) Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature* 2022;604:697-707.
- 21) Crunfli F, Carregari VC, Veras FP, et al. Morphological, cellular, and molecular basis of brain infection in COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022;119. doi:10.1073/PNAS.2200960119
- 22) Beckman D, Bonillas A, Diniz GB, et al. SARS-CoV-2 infects neurons and induces neuroinflammation in a non-human primate model of COVID-19. *Cell Rep* 2022;41. doi:10.1016/J.CELREP.2022.111573
- 23) Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia. *JAMA Neurol* 2020;77: 1028-1029.
- 24) Casez O, Willaume G, Grand S, et al. Teaching neuroImages: SARS-CoV-2-related encephalitis: MRI pattern of olfactory tract involvement. *Neurology* 2021;96:E645-E646.
- 25) DeMarino C, Lee MH, Cowen M, et al. Detection of SARS-CoV-2 nucleocapsid and microvascular disease in the brain: a case report. *Neurology* 2023;100:10.1212/WNL.0000000000201682.
- 26) Guedj E, Champion JY, Dudouet P, et al. ¹⁸F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:2823-2833.
- 27) Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* 2023;21:133-146.
- 28) Swank Z, Senussi Y, Manickas-Hill Z, et al. Persistent circulating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike is associated with post-acute coronavirus disease 2019 sequelae. *Clin Infect Dis* 2023;76:e487-e490.
- 29) Griffin DE. Why does viral RNA sometimes persist after recovery from acute infections? *PLoS Biol* 2022;20. doi:10.1371/JOURNAL.PBIO.3001687
- 30) Martínez-Colón GJ, Ratnasiri K, Chen H, et al. SARS-CoV-2 infection drives an inflammatory response in human adipose tissue through infection of adipocytes and macrophages. *Sci Transl Med* 2022;14. doi:10.1126/SCITRANSLMED.ABM9151
- 31) Miura CS, Lima TM, Martins RB, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection in children's tonsils. *Braz J Otorhinolaryngol* 2022;88:9.
- 32) Natarajan A, Zlitni S, Brooks EF, et al. Gastrointestinal

- symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection. *Med (N Y)* 2022;3:371-387.e9.
- 33) de Melo GD, Lazarini F, Levallois S, et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med* 2021;13. doi:10.1126/SCITRANSLMED.ABF8396
 - 34) Stein SR, Ramelli SC, Grazioli A, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. *Nature* 2022;612:758-763.
 - 35) Peluso MJ, Deveau TM, Munter SE, et al. Chronic viral coinfections differentially affect the likelihood of developing long COVID. *J Clin Invest* 2023;133. doi:10.1172/JCI163669
 - 36) Massanella M, Coll-Fernández R, Rodríguez R, et al. Vagus Nerve Dysfunction in the Post-COVID-19 Condition. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4479598> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4479598>
 - 37) Chen R, Wang K, Yu J, et al. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the human and mouse brains. *Front Neurol* 2021;11. doi:10.3389/FNEUR.2020.573095
 - 38) Rong Z, Mai H, Kapoor S, et al. SARS-CoV-2 spike protein accumulation in the skull-meninges-brain axis: potential implications for long-term neurological complications in post-COVID-19. doi:10.1101/2023.04.04.535604
 - 39) Villeda SA, Luo J, Mosher KI, et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature* 2011;477:90-96.
 - 40) Fernández-Castañeda A, Lu P, Geraghty AC, et al. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. *Cell* 2022;185:2452-2468.e16.
 - 41) Chen F, Chen Y, Wang Y, et al. The COVID-19 pandemic and Alzheimer's disease: mutual risks and mechanisms. *Transl Neurodegener* 2022;11. doi:10.1186/S40035-022-00316-Y
 - 42) Ortiz GG, Velázquez-Brizuela IE, Ortiz-Velázquez GE, et al. Alzheimer's disease and SARS-CoV-2: pathophysiological analysis and social context. *Brain Sci* 2022;12. doi:10.3390/BRAINSKI12101405
 - 43) Martínez-Mármol R, Giordano-Santini R, Kaulich E, et al. SARS-CoV-2 infection and viral fusogens cause neuronal and glial fusion that compromises neuronal activity. *Sci Adv* 2023;9:eadg2248.
 - 44) Levine KS, Leonard HL, Blauwendraat C, et al. Virus exposure and neurodegenerative disease risk across national biobanks. *Neuron* 2023;111. doi:10.1016/J.NEURON.2022.12.029
 - 45) Blackhurst BM, Funk KE. Viral pathogens increase risk of neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* 2023;19. doi:10.1038/S41582-023-00790-6
 - 46) Ledford H. Long-COVID treatments: why the world is still waiting. *Nature* 2022;608:258-260.
 - 47) Villadiego J, García-Arriaza J, Ramírez-Lorca R, et al. Full protection from SARS-CoV-2 brain infection and damage in susceptible transgenic mice conferred by MVA-CoV2-S vaccine candidate. *Nat Neurosci* 2023;26:226-238.
 - 48) Tran VT, Perrodeau E, Saldanha J, et al. Efficacy of first dose of covid-19 vaccine versus no vaccination on symptoms of patients with long covid: target trial emulation based on ComPaRe e-cohort. *BMJ Med* 2023;2:e000229.
 - 49) Català M, Mercadé-Besora N, Kolde R, et al. The Effectiveness of COVID-19 Vaccines to Prevent Long COVID Symptoms: Staggered Cohort Analyses of Data from the UK, Spain, and Estonia. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4474215> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4474215>
 - 50) Bramante CT, Buse JB, Liebovitz DM, et al. Outpatient treatment of COVID-19 and incidence of post-COVID-19 condition over 10 months (COVID-OUT): a multicentre, randomised, quadruple-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. Published online June 8, 2023. doi:10.1016/S1473-3099(23)00299-2
 - 51) Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Nirmatrelvir and the Risk of Post-Acute Sequelae of COVID-19. medRxiv 2022.11.03.22281783; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.11.03.22281783>

Abstract**Cognitive Impairment as a Sequela of COVID-19: Pathophysiology and Prospects for Treatment**Takayoshi Shimohata, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾ Department of Neurology, Gifu University Graduate School of Medicine

Cognitive impairment has been reported as a potential sequela of COVID-19. Risk factors associated with this impairment include advanced age, severe infection, and prolonged duration of anosmia (loss of smell). Furthermore, COVID-19 has been reported as a risk factor for Alzheimer disease, and even mild infections have been associated with visuospatial cognitive impairments. While multiple pathophysiological mechanisms have been implicated in COVID-19-related cognitive impairment, persistent infection by the SARS-CoV-2 virus is of particular interest due to its potential implications for treatment. Persistent infection could lead to cognitive impairments through mechanisms such as neurotoxicity mediated by spike proteins, neuroinflammation induced by cytokines, and neuronal cell fusion (syncytia). In terms of treatment, the effectiveness of vaccination has been demonstrated in meta-analyses, and drugs like metformin and antiviral agents hold promise.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2023;63:725-731)

Key words: COVID-19, cognitive impairment, Alzheimer disease, persistent infection, treatment
