

1. 導入

Coronavirus disease 2019(COVID-19)は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(SARSCoV-2)によって引き起こされる新しい感染症であり、2019 年後半から中国の武漢で発生した感染は、現在、世界中に急速に広がっている[1]。人々の活動制限をすることによって、COVID-19 の流行を可及的速やかに制御することが期待される。

てんかんは、突然の発作の再発を特徴とする疾患で、最も一般的な慢性的な神経疾患の 1 つである。高齢者と子供の罹患率が高く、その有病率は一般に 0.7~1.0%であると報告されている[2]。さらに、一部のてんかんを持つ人は他の併存疾患を有する。

てんかんと COVID-19 の関連は現在のところ報告されていない。ここでは、COVID-19 の既知の事実とてんかんに関連する各国の医学会・患者会からの提案をまとめ、感染症の過去の経験から推測することによって、てんかんのある人に関する重要事項について議論します。

1.1. てんかんのある人は他の人よりも COVID-19 のリスクが高い可能性ありますか？

米国疾病予防管理センター(CDC)は、てんかんを含む神経疾患が、COVID-19 の危険因子である可能性があることを示唆しています。しかしながら、これを支持する十分な根拠はありません。現在のところ、てんかんの既往は COVID-19 を発症する危険因子であるとは報告されていません。また、他の過去の新興感染症の経験からも、てんかんと関連は積極的には疑いません。以前の感染症の経験を考えると、一部の学会は、てんかん自体が COVID-19 の危険因子を表す可能性は低いと示唆しています(表 1)。しかし、一部の併存疾患や状態(喫煙、肥満、糖尿病、心臓病、肺疾患、癌など)は COVID-19 の危険因子として認識されております[3,4]。したがって、てんかんのある人においても、これらの併存疾患や状態がある人の場合には十分な注意が必要でしょう。一方、小児に関しては一般的に無症候や軽症例が多いことが報告されており、コントロール良好のてんかんで他の併存疾患のない小児例も同様に考えられます。

1.2. てんかんのある人への COVID-19 の及ぼす影響について

Baig らは、SARS-CoV-2 の標的と考えられているアンジオテンシン変換酵素 2 の発現がグリア細胞とニューロンの表面で認められたことから、中枢神経神経系は SARS-CoV-2 の標的になる可能性があるとしています [6,7]。

しかし、てんかんのある人に対する COVID-19 の影響および新たなてんかん発症率は不明です。現在までに報告されている COVID-19 の症状は、主に呼吸器または胃腸の問題に関連しており、一般的にはけいれん発作に関連していません[8]。過去のデータによると、神経学的合併症率は、他の呼吸器ウイルス感染症と比べて COVID-19 で大きいとは考えられていません。一方、COVID-19 または他の感染症に感染したてんかんのある人は発熱する可能性があり、この発熱により発作が誘発される可能性があります。

さらに、抗てんかん薬と COVID-19 の薬との関連は考慮する必要があります。現在、COVID-19 に対して特定の治療薬は同定されていませんが、いくつかの既存の薬は COVID-19 に対して試されており、そのうちのいくつかは可能性を示しています。てんかんに携わるものは、これらの薬と AED との相互作用について知っておく必要があります。イタリア抗てんかん連盟は、これらの薬物と抗てんかん薬の相互作用をまとめた表を提供しています (https://www.lice.it/pdf/Antiepileptic_drugs_interactions_in_COVID-19.pdf)。一部の組み合わせは、重要な合併症を引き起こす可能性があるため、推奨されていないか、注意深く観察する必要がある、とされており、レベチラセタムは、興味深いことにほとんどの薬物との相互作用を引き起こさないだろうとされています。AED を導入または追加する際に、薬物相互作用を考慮する必要があります。さらには、抗ヒスタミン薬などの症状緩和薬の中には、発作の閾値を減らすものがあることに注意が必要です。

関節性硬化症に対するエベロリムスや自己免疫てんかんに使用されるステロイドなどの特定の抗てんかん薬は、免疫系に影響を与える可能性があります。しかし、いくつかの研究によれば、エベロリムスはウイルス感染を防ぐことができる可能性があると考えられています[9]。一方、ステロイドの使用は、感染症のリスクと相関しているとされています[10]。したがって、薬は臨床現場で個別に選択する必要があります。発作の悪化やてんかんの状態が COVID-19 感染のリスクを高める可能性があるため、一部の学会は現在コントロール良好の発作を有する患者の抗てんかん薬を変更することを推奨していません。また、臨床現場では、たとえ免疫系に影響を与える薬であったとしても、医師のアドバイスなしに抗てんかん薬を中止してはならないことを患者さんに知らせることは重要なことです。

一部の学会は、COVID-19 がてんかんのある人の突然の予期せぬ死(SUDEP)のリスク

を高める可能性があることを示唆しています。感染やウイルス感染性疾患が SUDEP のリスクを高めるかもしれないという報告もあります [11,12]。しかし、COVID-19 と SUDEP の関係に関する具体的なデータはまだありません。

1.3. COVID-19 危機における発作制御の重要性

多くの学会・患者会は、抗てんかん薬が不足しないようにすることをてんかんのある人に推奨しています。発作の増加またはコントロール困難な発作の状態は、いくつかの問題を引き起こす可能性があるからです。一つは、患者の体の状態への発作の影響です。てんかんに関連する死亡率は、コントロール良好な発作を有する患者よりもコントロール困難な発作を有する患者において高いとされています[13,14]。頻繁な発作は栄養失調を引き起こし、栄養不良は免疫低下を導く可能性があります[15]。第二の問題は、発作の増加またはコントロール不良の発作のために救急外来に行くことは、てんかんがある人をコロナウイルス暴露の危険にさらす可能性があるということです。Epilepsy foundation は、緊急事態でない限り、救急外来に行くことを推奨していません。最後に、コントロール不良な発作、特にてんかん重積は、時に鎮静と人工呼吸器が必要になります。しかし、COVID-19 患者が多い地域の臨床現場では、人工呼吸器の不足に直面しています[16]。てんかん重積の患者の増加は、この問題を悪化させる可能性があります。

したがって、発作のコントロール、ならびに COVID-19 の予防を維持することは非常に重要です。しかし、内服薬の処方と診察のために通院することは、人混みのなかにてんかんの人を暴露させるリスクを伴います。以前の SARS の経験から、新興感染症がてんかん患者の定期受診を困難にしている可能性があることがわかります [17]。これらの困難は、遠隔医療の導入と最低でも数ヶ月持続する処方薬をまとめて処方することによって軽減することができます。遠隔医療は、人混みにてんかんの人をさらすことなく医師との相談を可能にし、患者間の COVID-19 の普及を防ぎます。したがって、遠隔医療の導入と実装は、前向きに検討されるべきであるといえます。

1.4. てんかんモニタリングユニットと手術の提案

難治性てんかんは、入院でビデオモニタリング脳波を行うことによって評価され、診断することができます。てんかんに対する選択的な手術は、他の緊急でない外科的処置と共に、医療スタッフおよび患者間の COVID-19 の感染を防ぐために延期を考慮す

るべきです[18]。病院はむしろ、重要なケアを必要とする COVID-19 の患者の増加に備えるべきです。

緊急の介入を必要とするてんかんのある人は、家族や医療スタッフとともに、COVID-19 に対する徹底的な予防および保護プロトコルを遵守した上で治療を受ける必要があります。

中には、てんかんの状態が緊急ではないが進行性の病態である人もいます。これらの症例に関しては、延期することによるてんかんが進行するリスクと入院での介入による COVID-19 感染拡大のリスクを、症例毎に考慮する必要があります。

1.5. 介護者または一人暮らしの患者に対する配慮

てんかんのある人の中には介護が必要な人がいます。COVID-19 に感染していると疑われるてんかんのある人は隔離されるべきです。介護者は、特に口腔ケアまたは吸痰をする際には、COVID-19 に対する感染予防および十分な保護具を用いた上で行うべきであると思われます。

COVID19 キャリアと思われる人の処置の際にも感染防御と防護具は必要です。

COVID-19 に感染している介護者あるいは感染している可能性のある介護者は、患者の介護をやめ、自分自身を隔離する必要があります。その間、代わりに介護を行ってくれる人を見つけるのもいいでしょう。

てんかんがある人が一人暮らしの場合に関しては、自己隔離中に問題がないことを誰かと定期的に連絡を取り合うことが推奨され、特にコントロール不良な発作を持つ人には、特にこれは重要なことです。

2. COVID-19 に関する啓発活動の重要性

てんかんのある人とその家族に情報を提供し、COVID-19 に感染するのを防ぐことが重要です。さらに、正確な情報の普及は、不安やストレスを軽減します。Hu M らによると、てんかんのある人を教育することは発作頻度および発作による傷害を減少させることが知られています[19]。逆に、インターネットやソーシャルメディアは、正式ではない情報、不確実な情報、または誤解を招く情報の源となり、人々が誤って反応したり、不必要にパニックに陥ったりする可能性があります。信頼できる情報資源を発信するシステムの確立が必要です。いくつかの医師会や学会が、てんかんと

COVID-19(表 1)に関する有益な情報を提供しています。これらの情報の普及と翻訳は、世界中のてんかん患者を助けることができます。さらには、米国てんかん学会は臨床医のための情報と注意点も提供しています。

3. 結論

この記事は、てんかんに関連する COVID-19 の既知の事実と医学会からの提案をまとめました。てんかんのある個人に対する COVID19 の影響は不明のままです。臨床医は、症例情報を共有し、研究調査を継続し、てんかんのある人とその家族に既知の事実を提供する必要があります。

参考文献

- [1] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, LiangWH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. Epub 2020 Mar 27.
- [2] Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology 2017;88:296–303.
- [3] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Jama 2020;323(13):1239–42.
- [4] Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. BMJ 2020;368:m1198.
- [5] Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: what neonatologist need to know. J Med Virol. Epub 2020 Mar 1.
- [6] Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. ACS Chem Neurosci 2020 Apr 1;11(7):995–8.

- [7] 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*. Epub 2020 Feb 27.
- [8] Sun T, Guan J. Novel coronavirus and central nervous system. *Eur J Neurol*. Epub 2020 Mar 26.
- [9] Tan L, Sato N, Shiraki A, Yanagita M, Yoshida Y, Takemura Y, et al. Everolimus delayed and suppressed cytomegalovirus DNA synthesis, spread of the infection, and alleviated cytomegalovirus infection. *Antiviral Res* 2019;162:30–8.
- [10] Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54:628–34.
- [11] Andersen ML, Tufik S, Colombo AL, Cavalheiro EA, Cysneiros RM, Scorza FA. Sudden unexpected death in children with epilepsy: the many faces of fungal pathogenicity. *Med Hypotheses* 2012;79:127–8.
- [12] Wang J, Huff K, McMasters R, Cornford ME. Sudden unexpected death associated with HHV-6 in an adolescent with tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol* 1999;21: 488–91.
- [13] Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, Carlsson S, Tomson T. Clinical risk factors in SUDEP: a nationwide population-based case–control study. *Neurology* 2020;94: e419–29.
- [14] Krijgh EJC, Catsman-Berrevoets CE, Neuteboom RF. Early seizure freedom is a prognostic factor for survival in patients with West syndrome. *Neuropediatrics* 2018;49: 279–82.
- [15] Crepin S, Godet B, Chassain B, Preux PM, Desport JC. Malnutrition and epilepsy: a two-way relationship. *Clin Nutr* 2009;28:219–25.
- [16] Truog RD, Mitchell C, Daley GQ. The toughest triage — allocating ventilators in a pandemic. *N Engl J Med*. Epub 2020 Mar 23.

- [17] Lai SL, Hsu MT, Chen SS. The impact of SARS on epilepsy: the experience of drug withdrawal in epileptic patients. *Seizure* 2005;14:557–61.
- [18] Iacobucci G. Covid-19: all non-urgent elective surgery is suspended for at least three months in England. *BMJ* 2020;368:m1106.
- [19] Hu M, Zhang C, Xiao X, Guo J, Sun H. Effect of intensive self-management education on seizure frequency and quality of life in epilepsy patients with prodromes or precipitating factors. *Seizure* 2020;78:38–42.
- [20] The Epilepsy Foundation. Concerns about COVID-19 (coronavirus) and epilepsy. <https://www.epilepsy.com/article/2020/3/concerns-about-covid-19-coronavirusand-epilepsy/>; Accessed date: 13 April 2020.
- [21] The Epilepsy Foundation New England. Coronavirus information for people affected by epilepsy in New England. <https://epilepsynewengland.org/news/coronavirusinformation-for-people-affected-by-epilepsy-in-new-england/>; Accessed date: 13 April 2020.
- [22] Epilepsy action. Coronavirus (COVID-19) and epilepsy. <https://www.epilepsy.org.uk/info/daily-life/safety/coronavirus-covid-19/>; Accessed date: 13 April 2020.
- [23] The Epilepsy society. Epilepsy and the coronavirus (COVID-19) FAQs. <https://www.epilepsysociety.org.uk/epilepsy-and-coronavirus-covid-19-faqs#.XnzOrIj0mUI/>; Accessed date: 13 April 2020.
- [24] The BC Epilepsy Society. Does epilepsy put me at a higher risk of developing COVID-19? <http://bcepilepsy.com/blog/does-epilepsy-put-me-at-a-higher-risk-ofdeveloping-covid19/>; Accessed date: 13 April 2020.
- [25] The BC Epilepsy Society. Can COVID-19 affect my seizures? <http://bcepilepsy.com/blog/can-covid19-affect-my-seizures/>; Accessed date: 13 April 2020.
- [26] CURE (Citizens United for Research in Epilepsy). COVID-19 and epilepsy. <https://www.youtube.com/watch?v=9gMj4n6Jndc/>; Accessed date: 13 April 2020.

[27] AES (The American Epilepsy Society). Covid-19 resources for epilepsy clinicians.

https://www.aesnet.org/about_aes/position_statements/covid-19/for-clinicians/;

Accessed date: 13 April 2020.

[28] The Young Epilepsy. Information about COVID-19 (coronavirus). <https://www.youngepilepsy.org.uk/covid-19-information.html/>;

Accessed date: 13 April 2020.

[29] Epilepsy Scotland. Coronavirus (Covid 19) — what you need to know if you have epilepsy. <https://www.epilepsyscotland.org.uk/coronavirus-covid-19-what-you-need-to-know-if-you-have-epilepsy/>;

Accessed date: 13 April 2020.

[30] First Choice Neurology. Epilepsy and COVID-19 — first choice neurology — Dr. Andrew Lerman. <https://www.youtube.com/watch?v=71XdG8bDYA0/>;

Accessed date: 13 April 2020.

date: 13 April 2020.

[31] Dravet Syndrome news. Information about COVID-19 for Dravet syndrome patients.

<https://dravetsyndromenews.com/information-about-covid-19-for-dravetsyndrome-patients/>;

Accessed date: 13 April 2020.

[32] Dravet Syndrome UK. Latest coronavirus guidance for children and adults with Dravet syndrome. <https://www.dravet.org.uk/news/coronavirus-advice/>;

Accessed date: 13 April 2020.

date: 13 April 2020.