



学術フォーラム「コロナ禍を共に生きる」  
新型コロナウイルス感染症の最前線 - what is known and unknown  
新型コロナウイルス感染症の臨床的課題、対策と今後の方向性  
臨床の現場を知り、何をすべきか一緒に考えましょう。

## 新型コロナウイルス感染症が 引き起こす 脳とこころの問題



日本学術会議第二部幹事、  
名古屋大学・大学院医学系研究科  
精神医学・親と子どもの心療学分野  
脳とこころの研究センターセンター長  
ゲノム医療センター長：尾崎紀夫



1

1

### 事前に頂きました御質問・御要望

- ◆ 新型コロナウイルスの影響により、各種精神疾患の罹患率や重症度に変化は？
- ◆ 家族外の対人接触が減少すると関係性構築スキルの獲得機会を失うが、「対人関係上の拒絶」に対して過敏に反応することも有り得るがその回避策は？
- ◆ 妊娠中のインフルエンザ感染で、子供の統合失調症発症リスクが高まることが報告されているが、新型コロナのパンデミック下で生まれた子供たちへの影響？、検討すべき予防・対応策や課題？
- ◆ 自閉スペクトラム症の方が、コロナ禍で密を避けるために実施した1対1のSSTであれば参加可能であったのと同様、ポストコロナでも継続すべきな方策？
- ◆ 以下は全員に向けて
  - ◆ 社会がどのように変化していくと予測するか？よりよい社会にするために何をどのようにすれば良いか？
  - ◆ 新型コロナとインフルエンザの比較？

2

## 本日の講演内容

- ◆ コロナ禍の精神科臨床の現状
- ◆ 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)後の精神症状
  - ◆ COVID-19が脳やこころに与える影響

3

3

## コロナ禍の精神科臨床から：

症例報告の書面で説明同意を取得 or 実例に基づくコンセプト症例

- ◆ 人事異動となったが、異動先は在宅のオンライン勤務がほとんどで、業務に関して聞こうと思っても聞くことが出来ず、抱え込んでうつ病発症
- ◆ 就労を目指して対人技能訓練や認知リハビリに通所していたが、コロナ禍で活動がストップして、自宅で閉居している間に、心配した母の言葉を「お節介」と感じ口論になり、不調となった
- ◆ 集団での対人技能訓練は参加出来なかった自閉スペクトラム症の方が、コロナ禍で一对一の対応になったら参加可能となり、食後にお茶を飲み、服薬してから、次の行動に移るという決めごとをお母さんに伝え、理解してもらい、懸案であった食後の皿洗いが可能となった
- ◆ 家庭と就労の両立を苦慮してうつ病発症した女性、復職にあたり在宅のオンライン勤務により、通勤時間なく、空いた時間で家庭内のことが出来、両立しながらの復職も円滑に進めた

4

4

2020年5月13日

## “Mental health services are an essential part of all government responses to COVID-19”



United Nations



COVID-19 Response



António Guterres  
アントニオ・グテーレス  
事務総長声明

- ◆ 「愛する人を失った悲しみ」「失業時のショック」「移動の分離と制限」「不確実性と未来への恐れ」「うつ病や不安症などのメンタルヘルスの問題」「偏見と差別による悪化」は、世界中で生じている悲惨な状況の最たる原因の一つ。
- ◆ 長年の怠慢と過少投資によりメンタルヘルスサービスは不十分であり、COVID-19パンデミックにより、更なるメンタルストレスは家族やコミュニティを襲っています。
- ◆ 最も危険にさらされているのは、最前線の医療従事者、高齢者、青年および若者、従来メンタルヘルス不調に陥っていた人々、紛争と危機に追い込まれている人々です。
- ◆ 私は政府、市民社会、保健当局および他の人々がこのパンデミックのメンタルヘルスの側面に取り組むために緊急に集まるよう要請します。

5

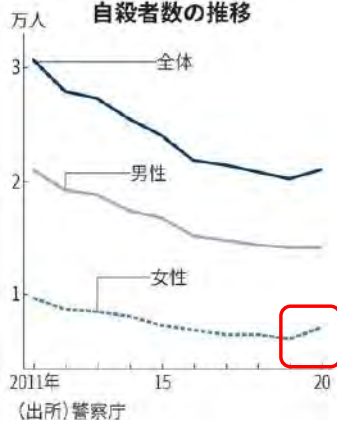
5

日本経済新聞03162021

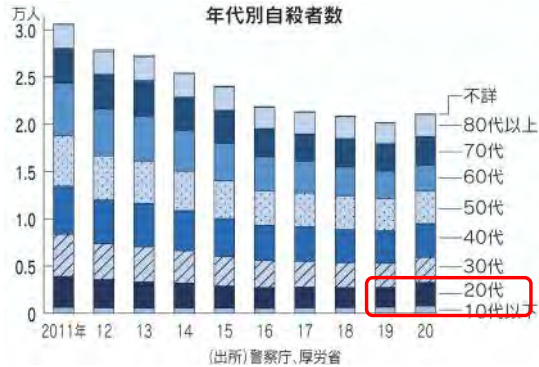
## 自殺11年ぶり増 コロナ影響か、女性や若者が増加

- ◆ 2020年の自殺者数(確定値)はリーマン・ショック後の09年以来、11年ぶりに増加

自殺者数の推移



年代別自殺者数



- ◆ 男性は1万4055人と11年連続で減少したのに対し、女性は7026人と2年ぶりに増加に転じた。
- ◆ 年代別では、40代が3568人(前年比142人増)と最も多く、中高年層の割合が高かった。50、60代が減少したほかは増加し、特に20代が404人増(19.1%増)の2521人と最も増加率が高かった。

6

## COVID-19によるメンタルヘルスへの影響を受け易いハイリスク者：**妊産婦**



- ◆ 在宅で子どもや家族の世話・介護等の役割が特定の人に集中しやすくなり、外出自粛や家族内ストレスの高まりを背景にした家庭内での衝突やDV被害
- ◆ 妊産婦には特別な配慮を要する。免疫寛容状態にあり、一般に肺炎が重篤化しやすいとされる妊婦にとって感染症への懸念は極めて大きい。ワクチン接種には危惧も強い。免疫系が未発達な新生児をケアしている産婦は児に対する感染の不安も高い
- ◆ 出産・育児をサポートする母親教室などが中止され、里帰り分娩が制限されている。即ち通常の診療・サポートが手薄になっていることによる不安も高まっている

感染拡大で家族と過ごす時間の変化と「子育てのしやすさ満足度」の低下幅

日本経済新聞 3/16/2021



内閣府は5~6月、新型コロナの感染拡大前後を比較した生活満足度をインターネットで調査。

子育ての環境に関して、約2000人に回答を求め、家族と過ごす時間が増えた女性は男性と比べ満足度がより低下

7

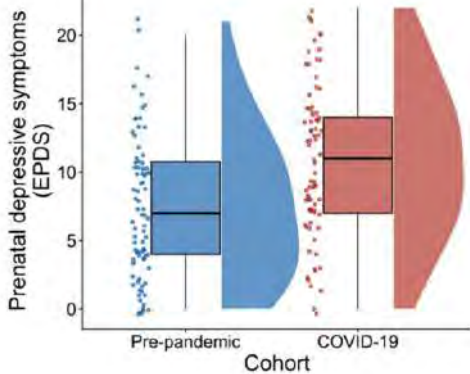
## Pregnancy during the pandemic: the impact of COVID-19-related stress on risk for prenatal depression

- ◆ 背景
  - ◆ 妊婦は、COVID-19の影響を受けやすい可能性
  - ◆ 妊婦を対象にCOVID-19に関連するストレス、抑うつ症状を評価
- ◆ 方法
  - ◆ 調査対象：サンフランシスコベイエリアに居住する妊産婦
  - ◆ 調査時期：2020年3月~5月
  - ◆ 方法：パンデミック前に妊娠していた女性のデータを比較
- ◆ 結果
  - ◆ パンデミック中に妊娠した女性は、パンデミック前に妊娠した女性と比べて、うつ病の可能性が約2倍
  - ◆ 社会経済的不平等がCOVID-19関係ストレスと関連
  - ◆ 主観的ストレス反応がdepressionと関連
- ◆ 結論
  - ◆ パンデミックによる混乱を緩和する政策に加え、認知に焦点を当てた介入が妊娠中の女性の抑うつ症状を緩和する

8

8

# 結果



COVID-19群は、パンデミック前群と比較し、妊娠中のEPDS (抑うつ)スコアが有意に高い

※年齢、出産歴、在胎週数、子供の数、婚姻状況、人種/民族性が類似した164人の女性のサブセット (各群82人) を抽出

## 客観的困難

## 主観的ストレス

	Factor 1: Objective Adversity	Factor 2: Subjective Stress
Current employment/financial impacts	1.02	-0.06
Changes to prenatal care	1.00	-0.01
Expected employment/financial impacts	0.99	0.02
Distress due to family illness	-0.08	0.64
Distress due to own illness	-0.13	0.62
Distress due to reduced access	0.07	0.56
Concern for infant's health	-0.03	0.55
Concern for birth medical care	-0.01	0.54
Concern for birth social support	0.01	0.51
Overall impact to daily life	0.14	0.48
Distress due to social disruptions	-0.01	0.47
Concern for caregiving capacity	0.07	0.46
Valence of overall impact	-0.11	-0.46

COVID-19関連 2 因子構造を確認

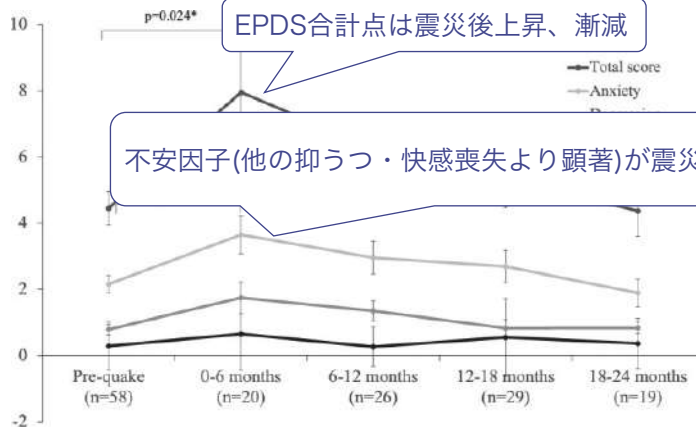
「客観的困難」

雇用、経済問題、等

「主観的ストレス」

家族や自分の病気、子どもの健康、妊娠出産に関連するケアの変更、出産支援の懸念、生活への影響、等

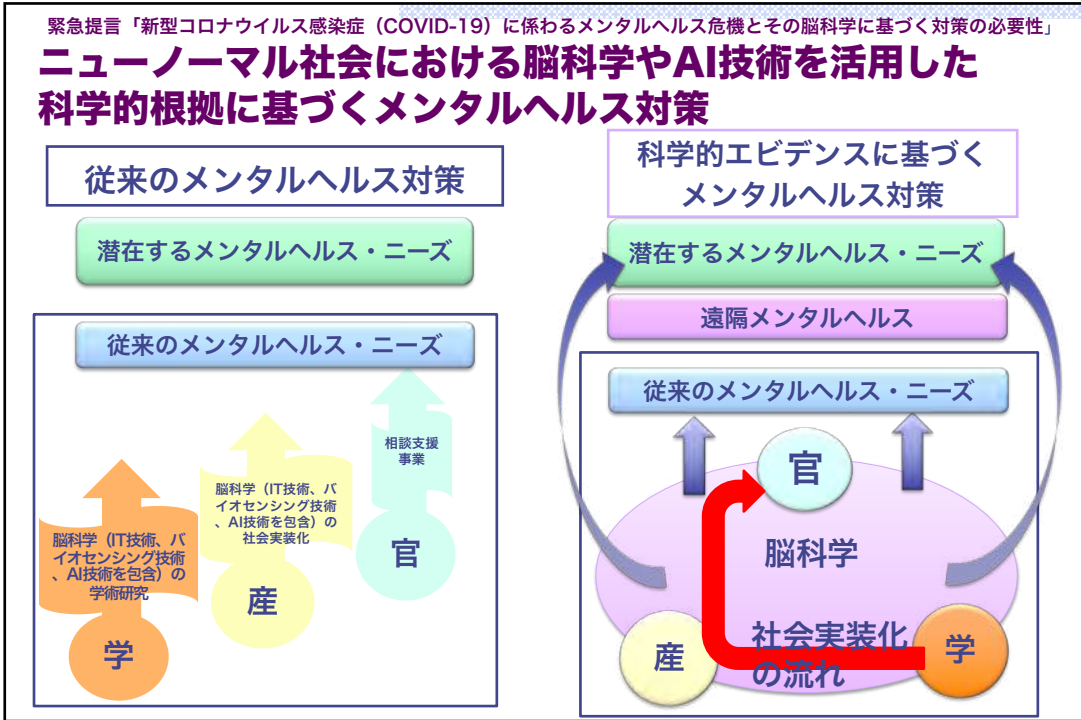
# 震災前後での産後うつ病の得点経過推移



震災後、不安が強まる結果、非被災地域の妊産婦の抑うつ状態が悪化  
上記傾向は、2年の経過で徐々に震災前と同等に戻った

妊産婦の抑うつ状態に伴い損なわれがちな児への情緒的絆 (MIBQで確認)は損なわれず





11

https://www.kokorobo.jp

KOKOROBO オンライン相談のココロボ

スマホで「ココロ」の状態をチェックしてほみませんか？

まずは簡単な質問に答えて気持ちを整理してみましょう。

- 今のところ心配なさそう
- チャットボットで気持ちを整理してみよう
- オンラインで相談してみよう ※一部エリアのみ

代表一国立精神・神経医療研究センター：中込 和幸

AMED

【ご利用の流れ】

① ホームページにアクセス

https://www.kokorobo.jp/

KOKOROBO 検索

「まずはストレスセルフチェックからスタート」ボタンを押し、「対象エリアの方」※を選択。

② ストレスセルフチェック（ePRO）

簡単な質問に回答して、ココロの状態をチェック。AIが今のあなたのココロの状態にあったサポートを紹介します。

③ 無料オンライン相談

※対象エリアについて  
オンライン相談は、東京都、横浜市、所沢市、名古屋市、新城市、福岡市にお住まい（通勤先・通学先を含む）の方が対象です。その他地域にお住まいの方も「ココロ」によるこのチェックとストレスケアアプリは利用可能です。

ストレスケアアプリの紹介  
医療機関の受診のお勧め


オンライン相談は、ZOOMで行います。ご利用されていない方は、無料ソフトをダウンロードして、ご準備ください。

12

## こころコンディショナー：ストレス対処AIチャットボット

◆ ブラウザ上で動くプログラム <https://www.cocoro-conditioner.jp/>

- ◆ 認知行動療法研修開発センター大野らが開発
- ◆ 認知行動療法の中心的な技法である「ソクラテス的問答：本人自ら答えを発見できるように促していく」と「認知再構成法：視野の拡大による気分の緩和」を主に取り入れており、抑うつ感を悪化させないことを目的としている
- ◆ 不安定を自覚するが抑うつ症状が臨床的閾値下の方が自宅で利用⇒有用性の検討



**チャットモード**  
言いたいことを好きなだけ書く

**感情の特定**  
**繰り返す**  
**感情の中身を明らかにする**

**相談モード**  
質問に答えながら気持ちを整理する：認知再構成

状況を記載

その状況で思ったこと(自動思考)を記載

深呼吸してリラックス

視野が広がる働きかけ

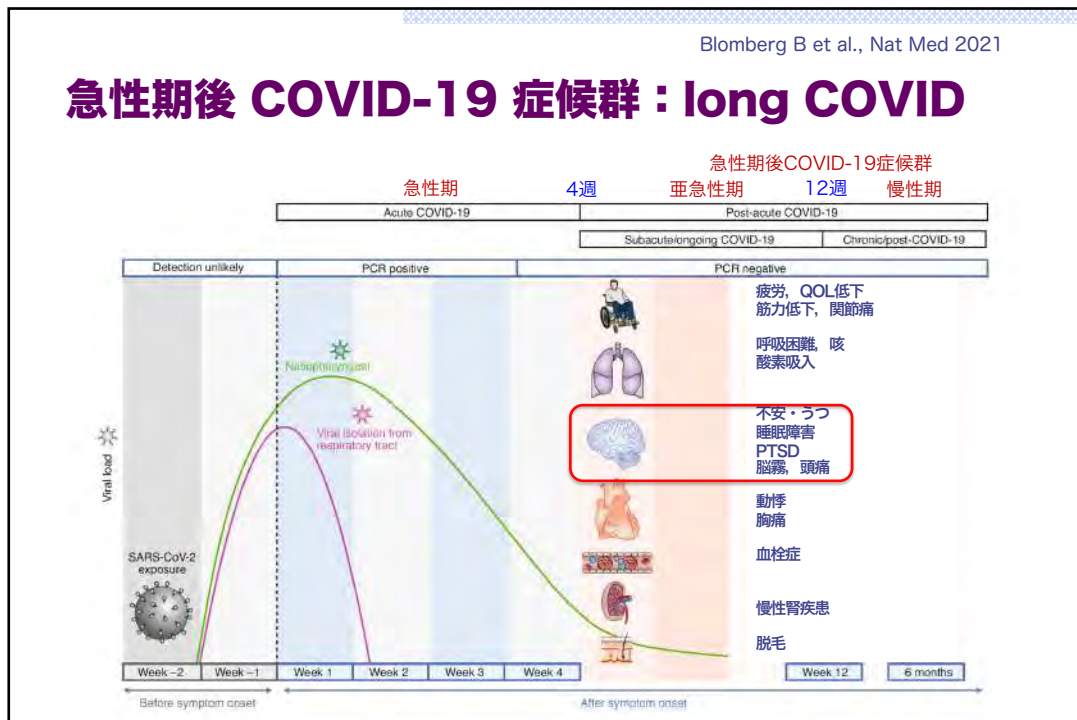
① 思ったことを分類  
② 思ったことに沿った事実(根拠)と沿っていない事実(反証)を探す

再度、その状況をどの様に思うか記載

まとめ

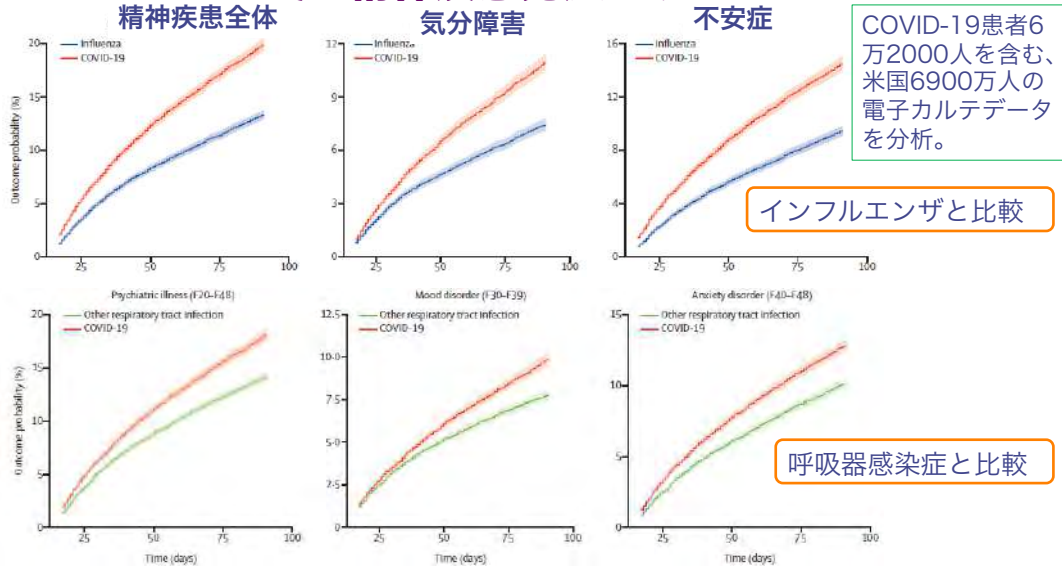
13

13



14

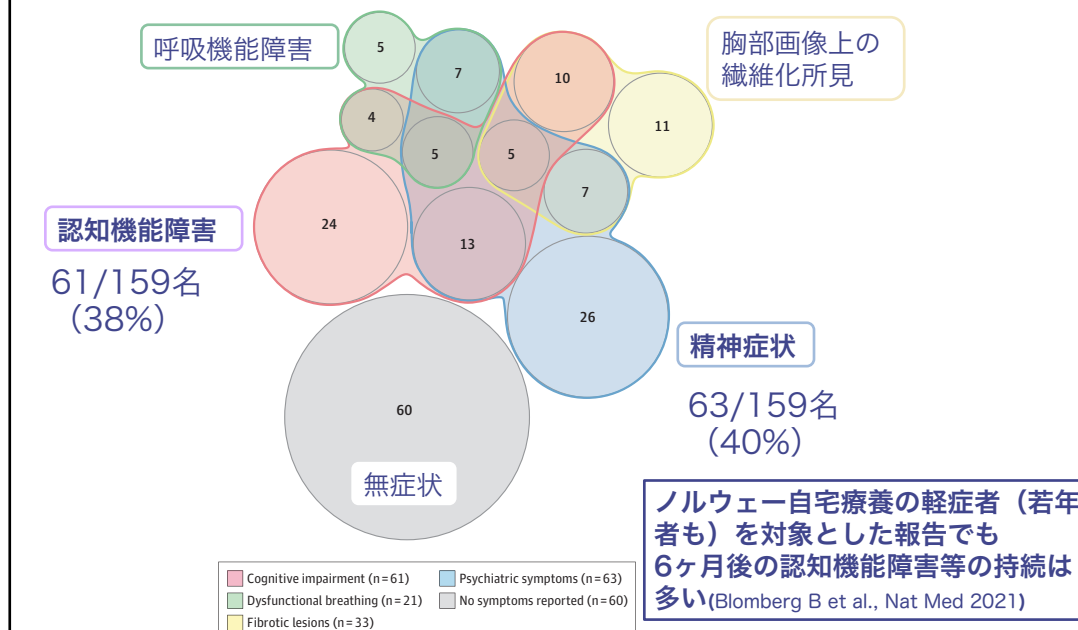
## COVID19後の精神疾患発症のリスクは高い



- COVID-19患者の5人に1人は、診断後90日以内に、精神疾患を発症
- インフルエンザや他の呼吸器感染症等と比べて、COVID-19患者は約2倍のリスク

15

## フランス大学病院入院患者の4ヶ月後の状態

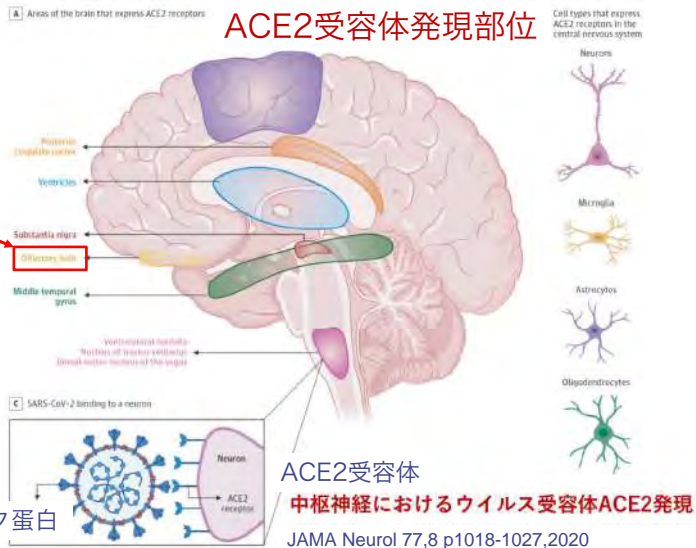


16



# ウイルスの脳への直接感染

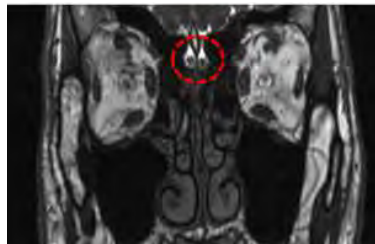
運動皮質  
後帯状皮質  
脳室  
黒質  
嗅球  
中側頭回  
延髄腹外側野  
孤束核  
迷走神経背側  
運動核



17

## 嗅球へのダメージが脳画像でも捉えられている

Eur J Neurol 28,1 pe6-e8,2021



◆ 健常者の嗅球



◆ 長期間=70日（中央値）の嗅覚障害を認めた8名で嗅球萎縮・嗅粘膜の肥厚

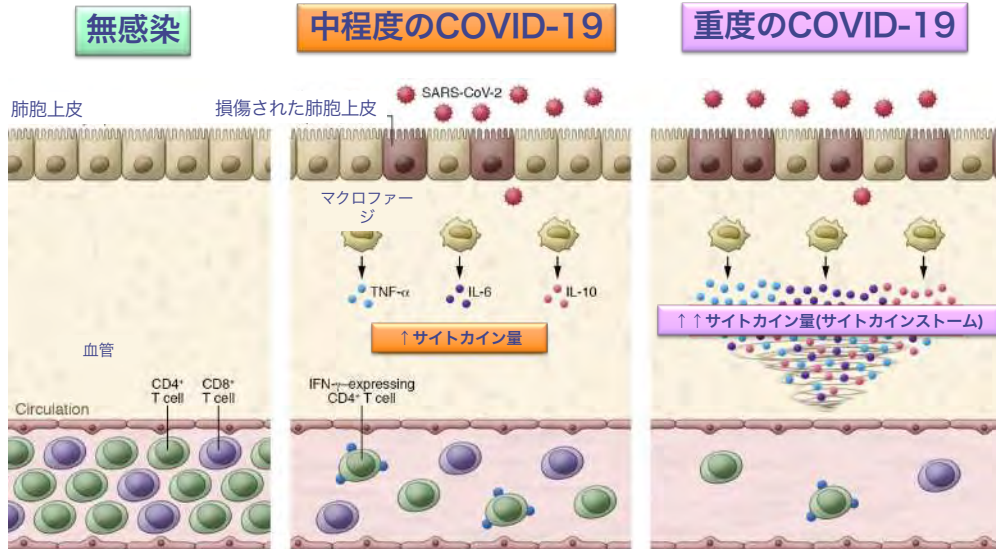
◆ 永続的な損傷を反映

◆ 肺・下気道から機械・化学受容器を介して、延髄に伝播する可能性も指摘(J Med Virol 92,6 p552-555,2020)

18

18

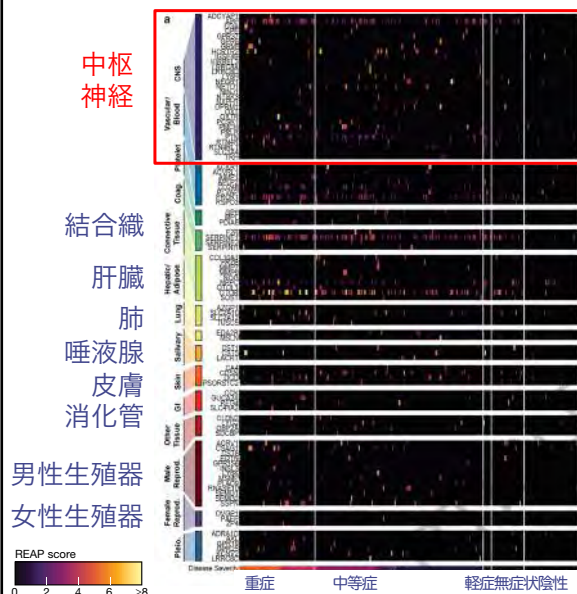
## COVID-19による炎症とサイトカインストーム



◆ COVID-19では免疫反応の量的・質的異常が生じている(Nature 584,7821 p463-469,2020)

19

## 全身のタンパク質に対する自己抗体が検出



◆ Rapid Extracellular Antigen Profiling (REAP) と呼ばれる自己抗体検出法により、COVID-19患者を対象に2770個の細胞外および分泌タンパク質に対する自己抗体のスクリーニング実施

◆ COVID-19患者では、サイトカイン、ケモカイン、補体、細胞表面タンパク質などの免疫調節タンパク質に対する自己抗体が高頻度で存在

◆ これら自己抗体が免疫機能を障害し、ウイルスに対する防御機構が損なわれると推測

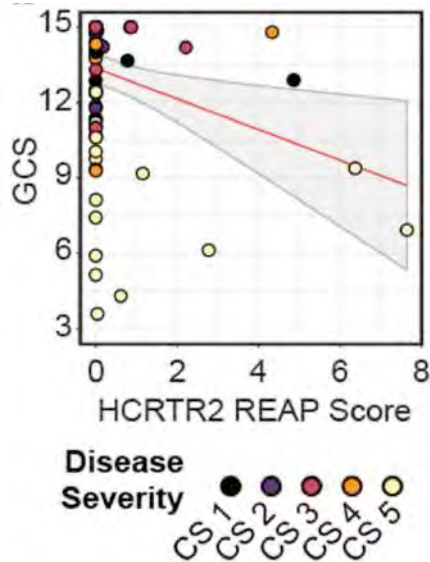
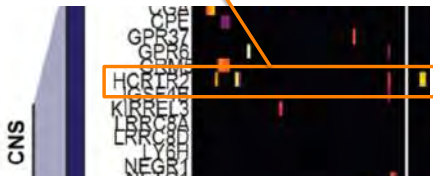
◆ 中枢神経、心、肝、消化管、血管、結合組織を認識する自己抗体も検出され、特定の臨床的特徴や重症度と関連する

20

20

## ヒポクレチン受容体2型に対する抗体価は意識障害（覚醒障害）の重症度と関連

◆ 覚醒制御に重要なヒポクレチン受容体2型 (HCRTR2) に対する自己抗体



21

## 覚醒中枢と睡眠中枢の発見



1876-1931

1918年にスペイン風邪が大流行  
神経学者 von Economoが **全く眠れなくなった**患者と、**起きることが出来ず眠り続けた**患者の死後脳を検討

眠れなかった患者  
視床下部前方部位の  
視索前野に病変



眠り続けた患者  
視床下部後方部位や  
中脳上部に病変

睡眠中枢

覚醒中枢

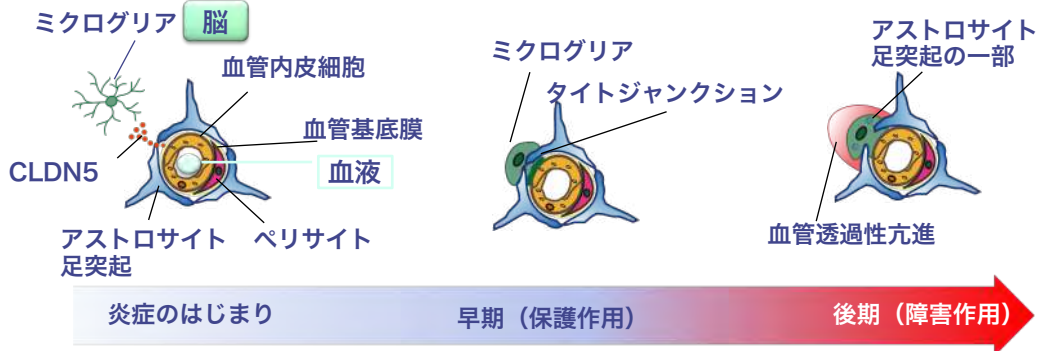


オレキシンの発見  
Cell 92: 573-585, 1998.  
柳沢正史WPI筑波大拠点長  
国際統合睡眠医科学研究機構

オレキシン(ヒポクレチン)：摂食中枢の視床下部外側野ニューロンに局在、当初、摂食行動の制御因子の一つとして注目。その後、オレキシンの覚醒維持の役割が明確化⇒ナルコレプシーの病態解明・診断法開発や新しい機序の睡眠薬開発に繋がる

22

## 炎症の進展に伴うミクログリアと血液脳関門との関係変遷

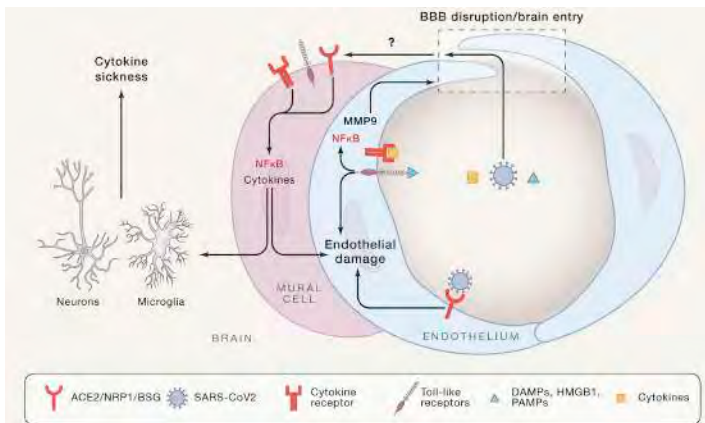


- ◆ 炎症早期は細胞の接着に重要な分子であるクローディン5 (CLDN5) がミクログリアに発現、血管内皮細胞に密着して、障害を受けた内皮細胞にシールのように張り付き、血液成分の漏出を抑制(Haruwaka K, Wake H et al., Nature Commun, 2019)
- ◆ 炎症後期ではミクログリアは、血液脳関門を構成するアストロサイトの足突起の一部を貪食して、この構造破綻をきっかけに血液脳関門の透過性が亢進
- ◆ CLDN5を含む複数遺伝子を失う22q11.2欠失は統合失調症、神経発達症などのリスク(Kushima I, Ozaki N et al., Cell Rep, 2018)

23

23

## SARS-CoV-2の血管損傷と脳の障害のメカニズム



- ・ Pathogen-associated molecular patterns: PAMPs-外来微生物に特有で共通の構成成分
- ・ Damage-associated molecular patterns: DAMPs -ダメージを受けた細胞や細胞外基質から放出される成分

- ◆ 循環するウイルス、サイトカイン、DAMPs、PAMPsが内皮細胞に作用し、血液脳関門(BBB)の開通を引き起こす
- ◆ 血管周囲に侵入したこれらの因子は、血管壁細胞や脳内に存在する骨髄系細胞 (ミクログリアやマクロファージ) に炎症を誘発
- ◆ その結果、サイトカインの産生が神経細胞の機能に影響を与え、サイトカイン脳症を引き起こす

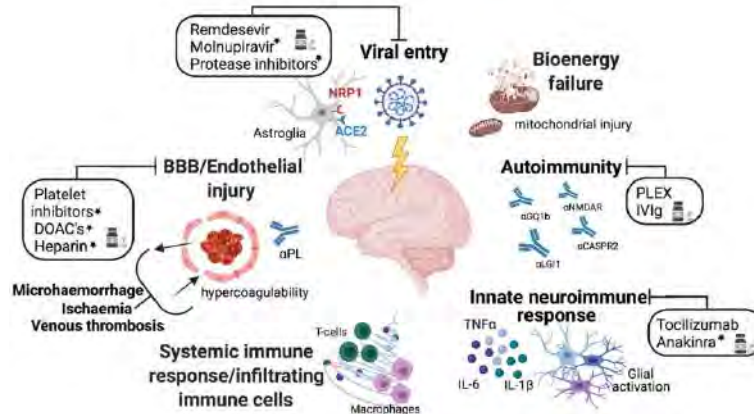
24

24



## COVID-19による脳障害メカニズム

- ◆ 血栓塞栓症、微小出血、抗リン脂質抗体 (PL) を伴う内皮症など血管異常や血液脳関門 (BBB) の破壊
- ◆ 様々な神経抗原を標的とする自己抗体 (GQ1b -NMDA-R -CASPR2、LGI2等)
- ◆ ACE2を介した神経細胞やアストロサイトへの感染による神経浸潤
- ◆ 全身性の炎症や生得的な神経免疫反応 (ミクログリアやアストロサイトによるサイトカイン、ケモカイン、プロテアーゼ、活性酸素の産生・放出)



25

## 母体・新生児期感染と児の統合失調症や双極性障害の発症

Maternal Infection	Cohort/Country	Source of Sera	Findings	
			Schizophrenia	Bipolar Disorder
Influenza	CHDS	Maternal	3-fold increased risk <sup>31</sup>	4.5-fold increased risk <sup>26</sup>
	CHDS	Maternal	3-fold increased risk <sup>36</sup>	—
	Denmark	Neonatal	Nearly 2-fold increased risk <sup>37</sup>	—
	Sweden	Neonatal	3-fold increased risk <sup>38</sup>	—
HSV-2	CPP	Maternal	—	5-fold increased risk (type I strain only) <sup>39</sup>
	Denmark	Maternal	—	No association <sup>37</sup>
	Denmark	Neonatal	—	No association <sup>40</sup>
	CHDS	Maternal	No association <sup>44</sup>	—
	CPP	Maternal	1.6-fold increased risk <sup>42</sup>	—
	Denmark	Neonatal	1.6-fold increased risk <sup>43</sup>	No association (including HSV-2, HSV-1, CMV) <sup>40</sup>

Note: CHDS, Child Health and Development Studies (US); CPP, Collaborative Perinatal Project (US); HSV-2, herpes simplex virus type 2.

母体感染は知的能力障害、自閉スペクトラム症の発症リスクでもある Am J Psychiatry 175,11 p1073-1083,2018

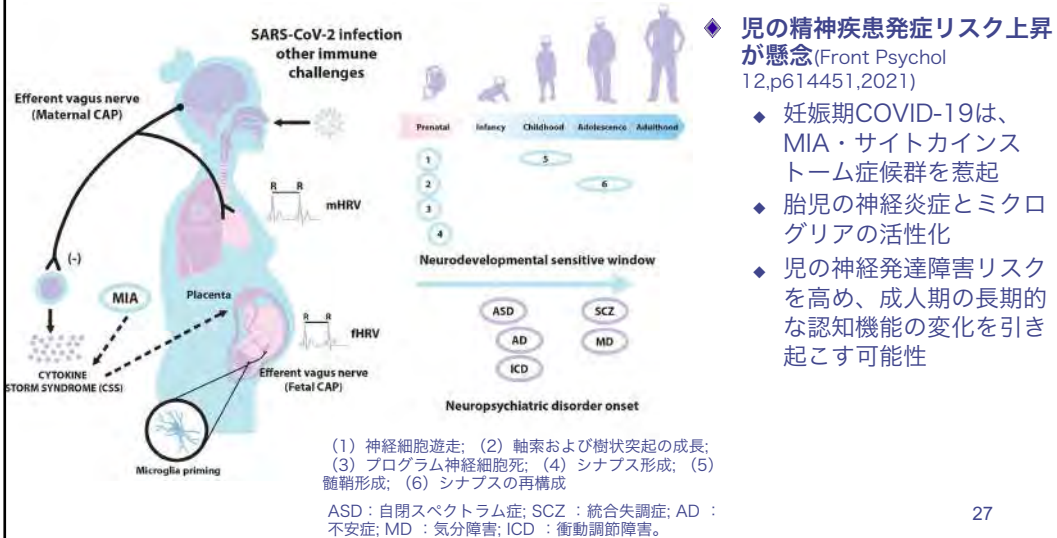
- ◆ 母体/新生児期免疫活性化 モデルマウスを対象とした検討
  - ◆ PolyI:C二本鎖RNAアナログ、処置するとToll-like receptor (TLR) 3に認識され、ウイルス感染に類似した免疫応答を誘発
  - ◆ 成長後の社会性行動や認知機能の特性 (Hida H, Ozaki N et al., Behav Brain Res, 2020)

26



## COVID-19による母体免疫活性化(MIA)による精神疾患発症の懸念

◆ COVID-19拡大が生じ、妊婦の重症化リスク増大とMIA発生の報告(Med (N Y),2021)



27

## COVID-19と脳とこころの臨床から今後について

- ◆ COVID-19拡大で顕在化した脳とこころの問題への対応が必要
- ◆ ポストコロナでも維持すべき社会の制度
- ◆ 遠隔対応型メンタルヘルスケアシステム等をCOVID-19拡大で影響を受けやすい層（例えば妊産婦）に加え、Long COVID患者に活用
- ◆ Long COVIDの実態と脳病態を検討して、対策の立案
  - ◆ COVID-19患者レジストリとの連携で脳とこころの症状も検討
  - ◆ 病態に基づく治療法開発
- ◆ 母体免疫活性化と児の脳への影響を検討して、対策の立案
  - ◆ レジストリを活用して児もフォロー
  - ◆ 病態に基づく治療法開発

COVID-19患者レジストリ(国立国際医療研究センター)との連携によるメンタルヘルスケアとデータ蓄積の可能性

28