

## 症例報告

## COVID-19 の感染性期間に発症した Guillain-Barré 症候群の 1 例

西田 勝也<sup>1)\*</sup> 坂下 建人<sup>1)</sup> 内堀 歩<sup>2)</sup>  
千葉 厚郎<sup>2)</sup> 二村 直伸<sup>1)</sup>

要旨：症例は 75 歳男性。上気道炎発症の 1 週間後から両下肢の筋力低下、四肢の感覚障害が出現し歩行困難となった。感染徴候はなかったが、前医入院時偶発的に SARS-CoV-2 PCR 検査陽性が確認された。筋力低下の進行のため当院隔離病棟に転院した。神経学的には、嚥下・構音障害、四肢腱反射消失、遠位優位の四肢筋力低下、感覚障害、膀胱直腸障害を認めた。末梢神経伝導検査で遠位潜時延長、伝導速度低下、F 波導出不良を認め、COVID-19 関連 Guillain-Barré 症候群 (GBS) と診断した。GBS が SARS-CoV-2 の感染性期間に発症する可能性もあり、十分な感染対策のもとで診療を行うことが重要である。

(臨床神経 2022;62:293-297)

Key words：ギラン・バレー症候群, SARS-CoV-2, COVID-19, 感染性期間

## はじめに

2019 年 12 月に中国の武漢で端を発した急性重症呼吸器感染症関連新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、瞬く間に全世界へと広がった。本論文を投稿した 2021 年 11 月 23 日には、世界 222 の国において 258,364,841 人が感染し、5,174,133 人の死亡者が確認されており、今もなお感染拡大が続いている<sup>1)</sup>。COVID-19 は、呼吸器系のみならず神経系においても、頭痛、めまい、嗅覚異常といった common な症状から脳血管障害、脳炎・脳症、末梢神経障害、筋障害などの重篤な病態まで多彩な合併症を呈する<sup>2)~5)</sup>。末梢神経障害では Guillain-Barré 症候群 (GBS) が海外から多数報告されているが<sup>36)~8)</sup>、本邦からの報告はごく少数に留まっている<sup>9)~11)</sup>。しかし、本邦でも COVID-19 は変異株の出現とともに感染は爆発的に拡大しており、今後も COVID-19 罹患後に GBS を発症する症例を経験する可能性は否定できない。特にパンデミック下では、GBS 診療においても十分な感染対策を考慮する必要がある。我々は、SARS-CoV-2 の感染性期間 (infectious period) に GBS を発症した症例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：75 歳、男性。大工

主訴：四肢遠位部の痺れ、両足の脱力、歩行困難

既往歴：高血圧。

生活歴：飲酒なし、喫煙なし。直近でのワクチン接種歴なし。

家族歴：特記事項なし。

内服薬：アムロジピン 5 mg/日。

現病歴：2021 年 1 月上旬 (COVID-19 感染流行の第 3 波の時期に相当) に上気道炎症状があったが、医療機関へは受診しなかった。7 日後 (第 1 病日)、両側下肢遠位部に痺れを自覚した。第 2 病日には両下肢の脱力、両側上肢遠位部の痺れも出現し、歩行困難となった。前医に救急搬送され、頭頸部 MRI を受けるも歩行障害の原因は特定できず、入院精査の方針となった。搬送時に発熱はなかったが、入院時の Screening 検査で SARS-CoV-2 抗原定量検査が陽性であり、SARS-CoV-2 PCR 検査でも陽性が確認された。COVID-19 と診断され、隔離病棟に入院した。第 5 病日には両下肢の筋力低下が進行し、当院新型コロナウイルス病棟に転院した。

入院時現症：血圧 169/106 mmHg、脈拍 80 回/分・整、体温 36.5°C、SpO<sub>2</sub> 97% (room air)、呼吸回数 16 回/分。身長 168 cm、体重 61.5 kg で肥満はなかった。COVID-19 としての重症度は軽症であった。

神経学所見：意識は清明で、見当識障害なし。脳神経は眼球運動、瞳孔、顔面筋に異常はなかったが、構音障害 (開鼻声、嚥声)、嚥下障害を認めた。筋萎縮、不随意運動はなく、腱反射は四肢で消失していた。徒手筋力検査では上肢近位筋・遠位筋ともに 5、下肢近位筋 3~4、遠位筋 3 と左右対称性の遠位筋優位の筋力低下を認めた。起立、立位保持、自力歩行

\*Corresponding author: 国立病院機構兵庫中央病院脳神経内科 [〒669-1592 兵庫県三田市大原 1314]

<sup>1)</sup> 国立病院機構兵庫中央病院脳神経内科

<sup>2)</sup> 杏林大学医学部脳神経内科

(Received October 8, 2021; Accepted November 25, 2021; Published online in J-STAGE on March 29, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001710

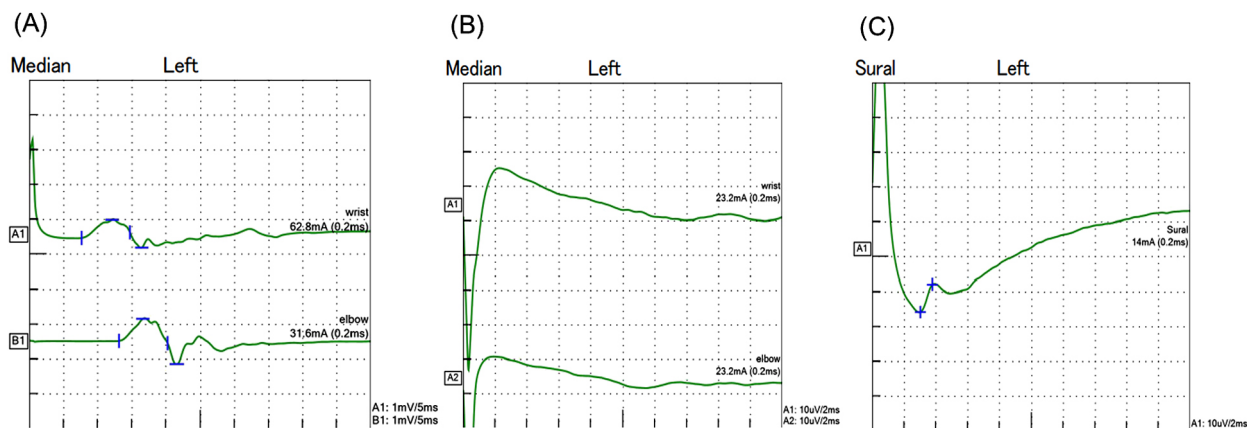


Fig. 1 The nerve conduction study of left median nerve and left sural nerve.

The median motor nerve showed prolonged distal latency and decreased conduction velocity (A), and the sensory nerve could not be evoked (B). The amplitude and conduction velocity of the sural nerve were relatively preserved (C). It exhibited the pattern of abnormal median normal sural.

Table 1 The nerve conduction study (day 5).

|               | DL (msec) | CMAP (mV) | MCV (m/s) | F-Latency (msec) | SNAP ( $\mu$ V) | SCV (m/s) |
|---------------|-----------|-----------|-----------|------------------|-----------------|-----------|
| Lt Median N   | 7.7       | 0.88      | 37.3      | n.e.             | n.e.            | n.e.      |
| Lt Ulnar N    | 3.5       | 4.1       | 49.5      |                  |                 |           |
| Lt Tibial N   | 4.8       | 4.9       | 47.0      | n.e.             |                 |           |
| Lt Peroneal N | 5.8       | 3.2       | 46.2      |                  |                 |           |
| Lt Sural N    |           |           |           |                  | 8.2             | 39.5      |

Abbreviation; DL: distal latency, CMAP: compound muscle action potential, MCV: motor nerve conduction velocity, SNAP: sensory nerve action potential, SCV: sensory nerve conduction velocity, n.e.: not evoked, Lt: left, N: nerve. The amplitude was measured using peak-to-peak.

は不可能であった。感覚系では、両手指と両下肢に glove and stocking 型の異常感覚と温痛覚低下、位置覚の消失を認めた。小脳性運動失調はなかった。排尿困難のため尿道カテーテル留置が必要で、便秘を認めた。Hughes の機能グレード尺度<sup>12)</sup> (Hughes functional grade scale: FG), mEGOS<sup>13)</sup> (modified Erasmus GBS outcome scores), EGRIS<sup>14)</sup> (Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score) はいずれも 4 であった。

検査所見：血液検査では、血球減少はなく（白血球数 7,600/ $\mu$ l, リンパ球 1,733/ $\mu$ l), CRP 0.13 mg/dl と炎症反応も正常範囲内であったが、フェリチンが 349 ng/ml と上昇していた。各種自己抗体は陰性で、抗ガングリオシド抗体 (GM1, GD1a, GD1b, GT1b, GQ1b, GA1, GM2, GM3, GD2, GD3 に対する IgM/IgG 抗体) は全て陰性であった。脳脊髄液検査では、蛋白 119 mg/dl, 細胞数 1/ $\mu$ l (単核球 100%) と蛋白細胞解離を認めた。髄液の SARS-CoV-2 PCR 検査は行わなかった。神経伝導検査 (第 5 病日, Fig. 1, Table 1) では、左正中神経で運動神経遠位潜時延長、伝導速度低下を認め、感覚神経は導出できなかった。左腓腹神経の伝導速度、振幅は比較的保たれており、Abnormal median and normal sural sensory response を呈した。F 波は正中神経、脛骨神経とも導出でき



Fig. 2 Chest CT.

Slight pneumonia along the pleura on the dorsal side of the lower lung.

なかった。電気生理学的には脱髄性変化と考えられた。胸部 CT では下肺背側胸膜に沿って肺炎像を認めた (Fig. 2)。

経過：COVID-19 関連 GBS と診断し、入院日 (第 5 病日) か

ら免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin, 以下 IVIg と略記) 400 mg/kg を開始した。しかし筋力低下、嚥下障害が進行したため、挿管リスクも考慮し第 6 病日に感染症指定医療機関へ転院した。転院後も IVIg 療法が継続され、神経症状や呼吸状態の悪化はみられなかった。感染性期間が経過し、第 16 病日に当院一般病棟に再転院した。第 32 病日にリハビリ病院へ転院し、第 100 病日に歩行可能な状態で自宅退院した。

## 考 察

本症例は、両側性の弛緩性四肢麻痺、脱力肢における腱反射の消失、单相性の経過、蛋白細胞解離所見を呈し、末梢神経伝導検査で脱髄性の末梢神経障害を認めた。Brighton の診断基準でも診断の確実性レベルは 1 であり、GBS と診断した<sup>15)</sup>。また SARS-CoV-2 PCR 検査が陽性であることから、COVID-19 が先行感染と考えられた。

2020 年 6 月までの 37 例の COVID-19 関連 GBS をまとめた Caress らの報告では<sup>7)</sup>、発症平均年齢は 58.7 歳で男性が 64.9% と多かった。COVID-19 発症から GBS 発症までは平均で  $11 \pm 6.5$  日 (3~28 日) であったが、84% は COVID-19 の症状が進行していく経過で発症していた。神経症状としては、四肢麻痺、異常感覚がいずれも 67.6% と多く、脳神経症状を呈したものは 35% であった。病型は acute inflammatory demyelinating polyneuropathy が 64.8% と最多であった。蛋白細胞解離を示す症例が 75.8% と多く、髄液の SARS-CoV-2 PCR 検査は、検索が行われた 18 例全てで陰性であった。抗ガングリオシド抗体は 17 例で検索されたが、Miller Fisher 症候群を呈した 2 例 (抗 GM1 抗体、抗 GD1b 抗体が陽性) 以外は全て陰性だった。本邦から報告された COVID-19 関連 GBS では、Wada らの症例<sup>10)</sup> では抗 Gal-C 抗体が陽性だったが、Hirayama ら<sup>9)</sup>、Kakumoto ら<sup>11)</sup> の症例では、抗ガングリオシド抗体は全て陰性だった。治療は 89% で IVIg 療法が行われ、37.8% で人工呼吸器管理を必要とした。COVID-19 自体による呼吸不全のため人工呼吸器を装着した症例も含まれている点を考慮する必要があるが、非 COVID-19 関連 GBS (20~30%) と比較すると人工呼吸器使用の頻度が高い結果であった<sup>15)</sup>。89% が治療反応性を示したが、1 例は呼吸不全のため死亡した。42 例の COVID-19 関連 GBS をまとめた Uncini らの報告も同様であった<sup>8)</sup>。本例は、臨床症状、電気生理学的所見、検査所見から COVID-19 関連 GBS として典型的と考えられた。

COVID-19 と GBS の関連については、COVID-19 が原因となって GBS を発症する頻度はそれほど高くない可能性が指摘されている。Palaiodimou らによるメタアナリシス<sup>16)</sup> では、COVID-19 患者における GBS 発症率は 100,000 人あたり 15 人であった。これは一般人口における平均有病率 (2/100,000) を上回ってはいるものの、GBS との因果関係が指摘されているカンピロバクター (0.25~0.65/1,000) やサイトメガロウイルス (0.6~2.2/1,000) と比較すると関連性が弱い結果であっ

た。Luijten らの前向き観察コホート研究<sup>17)</sup> でも GBS 患者数の明らかな増加は確認されなかった。様々な感染対策によって GBS の原因となりうる病原体への感染が減った影響も考えられるが、SARS-CoV-2 と GBS の間に強い関連性は考えにくいと著者らは述べている。

本例で特筆すべきは SARS-CoV-2 の感染性期間に GBS を発症した点にある。COVID-19 は、発症 10 日以降には感染性のあるウイルスが分離されることはほとんどないとされる<sup>18)</sup>。そのため SARS-CoV-2 の感染可能期間は発症 2 日前から発症後 7~10 日間程度と考えられており、日本では発症 10 日以降を隔離解除基準としている<sup>19)</sup>。52 例の COVID-19 関連 GBS をまとめた Kajumba らの報告<sup>20)</sup> によると、COVID-19 発症から GBS 発症までの平均期間は  $10 \pm 12.00$  日であり、その中の 30 例 (58.8%) は 10 日以内に GBS を発症していた。COVID-19 以外の GBS では GBS 発症 4 週間以内に感染症状を認めることが多いが<sup>21)</sup>、COVID-19 関連 GBS では、半数以上の症例が感染性期間に相当する COVID-19 発症 10 日以内に GBS を発症していた。本邦の報告では、Wada ら<sup>10)</sup> の症例は ICU 管理下であり発症時期の特定は困難であるが、Hirayama ら<sup>9)</sup>、Kakumoto ら<sup>11)</sup> の症例では COVID-19 発症の 16 日、20 日後に GBS を発症していた。また、Luijten らの前向き観察コホート研究では、COVID-19 から GBS 発症までの期間は中央値で 16 日であった<sup>17)</sup>。Kajumba らの報告<sup>20)</sup> は少数例の症例報告を後方視的に検討しているため一般化することは難しいが、SARS-CoV-2 の感染性期間に GBS を発症する場合は少なからず存在すると考えられる。

本例は入院時に感染徴候がはっきりしなかったものの、入院時の Screening 検査で偶発的に COVID-19 が判明した。感染徴候の有無にかかわらず、全ての入院症例に対して一律に SARS-CoV-2 PCR 検査を行う場合は、偽陽性や偽陰性の問題も生じうるため、検査の解釈にあたっては細心の注意が必要である。しかし、COVID-19 としては軽症である場合、神経症状を主訴として通常の脳神経内科外来を受診することも否定できない。多くの医療従事者は SARS-CoV-2 のワクチンを接種しているとはいえ、変異株の台頭によるブレイクスルー感染の危険性もある。少なくともパンデミック下において GBS の診療にあたる際は、先行感染の原因である SARS-CoV-2 が感染性期間である可能性も考慮しながら、十分な感染対策を行いつつ診療を行う必要がある。

COVID-19 には今もなお解決すべき課題が山積しており、脳神経内科医として神経疾患の診療を行う際には、感染症との関わりを常に念頭に置くことが極めて重要である。

※著者全員に本論文に関連し、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) Worldometer. COVID-19 coronavirus pandemic [internet]. Dover, Delaware, U.S.A.: Worldometers.info; 2021 Nov 23. [cited 2021 November 23]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.

- 2) Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain* 2020;143:3104-3120.
- 3) Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* 2020;7:875-882.
- 4) Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, et al. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris)* 2021;177:51-64.
- 5) Harapan BN, Yoo HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol* 2021;268:3059-3071.
- 6) Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;382:2574-2576.
- 7) Caress JB, Castoro RJ, Simmons Z, et al. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: the early pandemic experience. *Muscle Nerve* 2020;62:485-491.
- 8) Uncini A, Vallat JM, Jacobs BC. Guillain-Barré syndrome in SARS-CoV-2 infection: an instant systematic review of the first six months of pandemic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:1105-1110.
- 9) Hirayama T, Hongo Y, Kaida K, et al. Guillain-Barré syndrome after COVID-19 in Japan. *BMJ Case Rep* 2020;13:e239218.
- 10) Wada S, Nagasaki Y, Arimizu Y, et al. Neurological Disorders Identified during Treatment of a SARS-CoV-2 Infection. *Intern Med* 2020;59:2187-2189.
- 11) Kakumoto T, Kobayashi S, Yuuki H, et al. Cranial nerve involvement and dysautonomia in post-COVID-19 Guillain-Barré syndrome. *Intern Med* 2021;60:3477-3480.
- 12) Winer JB, Hughes RA, Greenwood RJ, et al. Prognosis in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1985;1:1202-1203.
- 13) Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, et al. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 2011;76:968-975.
- 14) Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, et al. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 2010;67:781-787.
- 15) Fokke C, van den Berg B, Drenth J, et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain* 2014;137:33-43.
- 16) Palaiodimou L, Stefanou MI, Katsanos AH, et al. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2021;28:3517-3529.
- 17) Luijten LWG, Leonhard SE, van der Eijk AA, et al. Guillain-Barré syndrome after SARS-CoV-2 infection in an international prospective cohort study. *Brain* 2021;144:3392-3404.
- 18) Walsh KA, Spillane S, Comber L, et al. The duration of infectiousness of individuals infected with SARS-CoV-2. *J Infect* 2020;81:847-856.
- 19) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き第 6 版 [Internet]. 東京:厚生労働省; 2021 November 2 [cited 2021 November 18]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/000851082.pdf>. Japanese.
- 20) Kajumba MM, Kolls BJ, Koltai DC, et al. COVID-19-associated Guillain-Barre syndrome: atypical para-infectious profile, symptom overlap, and increased risk of severe neurological complications. *SN Compr Clin Med* 2020;1-13.
- 21) McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, et al. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2009;32:150-163.

**Abstract****COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome in infectious period: a case report**

Katsuya Nishida, M.D.<sup>1)</sup>, Kento Sakashita, M.D.<sup>1)</sup>, Ayumi Uchibori, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>,  
Atsuro Chiba, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup> and Naonobu Futamura, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Division of Neurology, National Hospital Organization Hyogo-Chuo National Hospital

<sup>2)</sup> Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kyorin University

A 75-year-old man with a history of hypertension developed weakness and sensory disturbance in the extremities 1 week after upper respiratory tract infection and faced difficulty walking. Screening at the time of hospital admission revealed an incidental positive SARS-CoV-2 PCR test, and COVID-19 was diagnosed. Neurological findings showed dysarthria, dysphagia, absence of deep tendon reflexes in the extremities, distal-dominant muscle weakness, sensory disturbance, urinary retention and constipation. Nerve conduction studies showed prolonged distal latency, decreased conduction velocity, and poor F-wave response, leading to a diagnosis of COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome (GBS). The patient was treated with intravenous immunoglobulin, and his neurological symptoms improved without the need of a ventilator. Anti-ganglioside autoantibodies were negative. The patient developed GBS during the infectious period of SARS-CoV-2 and was treated in the isolation ward by clinical staff with personal protective equipment. Because COVID-19-associated GBS can develop during the infectious period of SARS-CoV-2, it is important for neurologists to consider GBS and other neurological disorders as being potentially COVID-19-related, and to treat patients with COVID-19 accordingly.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;62:293-297)

**Key words:** Guillain-Barré syndrome, SARS-CoV-2, COVID-19, infectious period

---