

COVID-19 と自己免疫疾患:報告された症例のシステマティック・レビュー

マリアム・アフメド・サード、モスタファ・アルフィシャウィ、マフムード・ナッサー、
マフムード・モハメド、イグナティウス・エセネ、アミラ・エルベンダリー

概要

導入:世界的なパンデミックが始まって以来、490 万件以上のコロナウイルス感染症 2019(COVID-19)の症例が確認されている。COVID-19 の出現以降、確認された多数の症例が自己免疫症状を報告した。ここで私たちは、関連した自己免疫症状を伴う、報告された COVID-19 症例をレビューした。

方法:私たちは、COVID-19 に対して利用可能なすべてのキーワードを用いて PubMed データベースを検索した。2020 年 1 月 1 日～2020 年 5 月 22 日の関連研究をすべてレビューした。英語で発表された研究のみを考慮した。論文は、タイトルと概要に基づいてスクリーニングした。自己免疫疾患の臨床的証拠に関連する、確認済 COVID-19 患者の報告をすべて選択した。

結果:10,006 件の論文のうち、全文評価のための関連論文が 32 件検出された。20 件の研究が適格基準を満たしている。20 件の適格論文は、COVID-19 症状の発症後に自己免疫疾患を発症した、33 件の確定済 COVID-19 診断の症例を報告した。患者の年齢は、6 ヶ月の乳児から 89 歳の女性まで幅があった(28 症件の平均= 53.9 歳)。5 件の症例は年齢に関する情報がなかった。ウイルス性疾患の症状から自己免疫症状の発症までの期間は 2 日～33 日の範囲だった(33 症件の平均=9.8 日)。自己免疫疾患は、亜急性甲状腺炎 1 症例(3%)、川崎病 2 症例(6.1%)、凝固障害および抗リン脂質症候群 3 症例(9.1%)、免疫性血小板減少性紫斑病 3 症例(9.1%)、自己免疫性溶血性貧血 8 症例(24.2%)、ギラン・バレー症候群 16 症例(48.5%)だった。

結論:COVID-19 は、自己免疫疾患と感染症との関連性に光を投じるかもしれない、幅広い自己免疫疾患の発症に関与する。

1.導入

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 型(SARS-CoV-2)によって引き起こされたコロナウイルス感染症 2019(COVID-19)の広範な拡散は、世界的なパンデミックを引き起こし、世界中の国々の人たちに感染をもたらした。SARS-CoV-2 の出現以降、多くの病院が、確認済 COVID-19 の患者における自己免疫症状を報告した。しかし、報告された症例のシステマティック・レビューは現時点で存在していない。COVID-19 患者における自己免疫疾患の機序はまだ研究されていない。しかし、ウイルス感染が自己免疫疾患の誘発に関与している。COVID-19 患者で見られる明らかな所見の一つは、フェリチンの血清レベルの上昇である。フェリチン合成は、細胞発生の様々なレベルでサイトカインによって調節される。感染に対

するサイトカインの細胞応答はフェリチン遺伝子の発現を増加させる。高いフェリチン・レベルは、フェリチンが診断基準の一つとなる全身性エリテマトーデスや成人スティル病といった自己免疫疾患を含む多くの疾患の機序に関与する。これが、COVID-19 と自己免疫症状の相関を説明するかもしれない。

ウイルス感染はウイルス除去に不可欠な強力な免疫応答も引き起こす。しかし、免疫機構が不調を起こし、ウイルスと自己抗原の両方に対する免疫媒介攻撃を引き起こすかもしれない。従って、SARS-CoV-2 が自己免疫疾患を引き起こす免疫媒介メカニズムを探求し、よりよい治療選択肢を見つける必要がある。本システマティック・レビューで私たちは、自己免疫症状の発症が報告された、確認済 COVID-19 患者に関する臨床的特徴と自己免疫特徴を提示する。

1.1.目的

現在利用可能な観察研究で、関連した自己免疫疾患を伴う、報告された COVID19 症例の臨床的特徴と自己免疫特徴をまとめること。

2.方法

2.1.データソースと検索戦略

私たちは、「COVID-19」[全分野]**または**「重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 型」[全分野]**または**「2019-nCoV」[全分野]**または**「SARS-CoV-2」[全分野]**または**「SARS-CoV-2」[全分野]**または**(「コロナウイルス」[Mesh 用語]**または**「コロナウイルス」[全分野])を用いて PubMed 検索を行った。また、研究された原稿の参考文献から、関連論文を見つけた際、それらも対象にした。また、COVID-19 または SARS-CoV-2 **かつ**自己免疫という用語を用いて、Google Scholar データベースも体系的に検索した。可能性のあるあらゆる関連論文を対象とするために、適格論文のあらゆる参考リストをレビューした。最後の検索は 2020 年 5 月 22 日に実施した。

英語で発表された研究のみを検討した。タイトルと概要に基づいて論文をスクリーニングした。コロナウイルス感染症 2019 および自己免疫疾患に関連する臨床的証拠のある患者の報告をすべて選択した。スクリーニング後、全文評価のために 32 件の論文が抽出された。20 件が適格基準を満たし、12 件は、COVID-19 の核酸確認不足または自己免疫疾患の臨床的証拠不足により除外した。対象とした研究は、RT-PCR で確認された COVID-19 および関連する自己免疫疾患の患者の症例報告を公開していた(図 1)。

2.2.資格

COVID-19 に罹っていることが確定され、自己免疫疾患の臨床的証拠のある患者を対象としたすべての研究。全文論文を読み、関連性と研究資格を評価した。対象としたすべての研究は、ムラドラが記述した症例報告および症例シリーズの質を評価するツールに応じて評

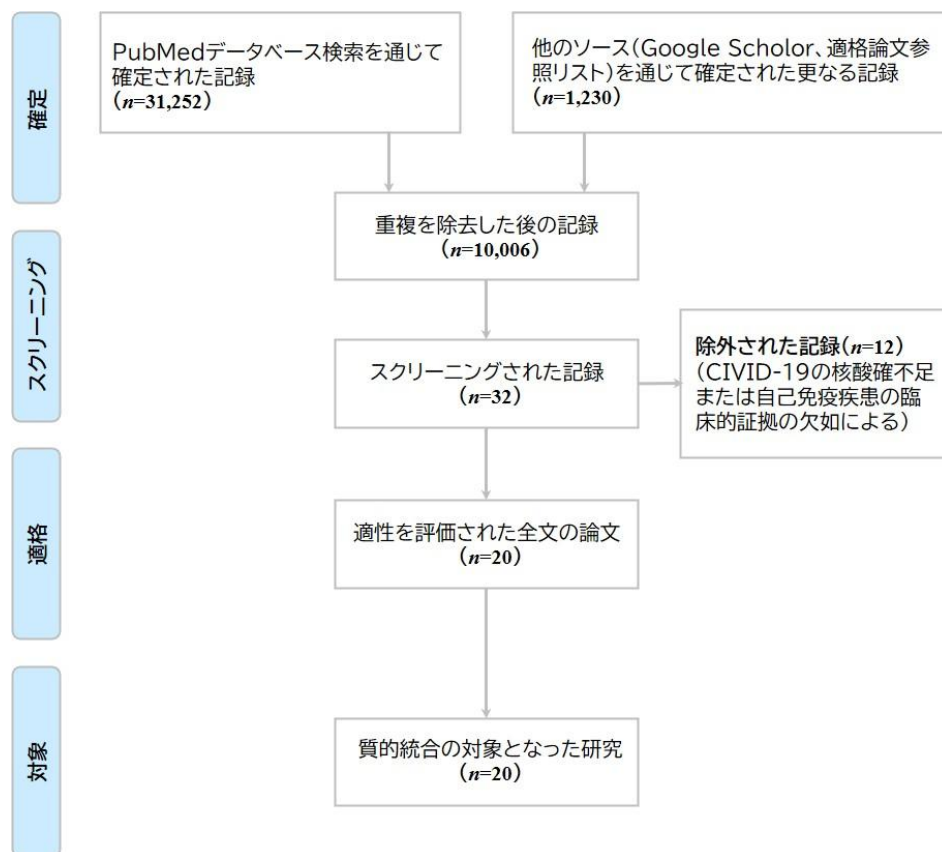


図 1. 文献検索のフロー図

価した。

2.3. データ収集プロセスとデータ項目

臨床的特性(例えば、発熱、咳)、自己免疫症状、検査所見(例えば、白血球数[WBC]、生化学)、併存疾患および管理、に関する情報を含むデータ抽出フォームは、2 人の調査者らによって独立して記入された(表 1)。

3. 結果

私たちが確定した 10,006 件の論文のうち 20 件の報告を抽出した。これらは、COVID-19 の症状の発症後に自己免疫疾患を発症した、RT-PCR に基づいて確認された COVID-19 診断のある 33 件の症例を記述していた。しかし、ニューヨーク州には COVID-19 に罹り、川崎病を発症した別の 64 件の症例があったが、これらは症例報告というよりもニューヨーク州保健局の声明でしか公表されていない。更に、フランスで確定された COVID-19 に伴う川崎病も 1 症例あったが、RT-PCR に基づいて COVID-19 と確認されなかった別の 13 症例

と併せて集合的に分析した。このレビューに記載された 33 症例は、女性 15 人(45.5%)、男性 13 人(39.4%)から成り、残りの 5 症例は性別に関する情報が報告書になかった。

患者の年齢は、6 ヶ月の乳児から 89 歳の女性まで様々だった(28 症例の平均=53.9 歳)。5 件の症例は年齢に関する情報がなかった。33 症例のうち 26 件は明確な症状を報告し、7 件はそれらの詳細を記載せずに COVID-19 の症状を報告した。患者($n=26$)において報告された COVID-19 の症状には、発熱(77%)、咳(73%)、疲労(42%)、頭痛(15%)、呼吸困難(35%)、下痢(19%)が含まれた。ウイルス性疾患の症状から自己免疫症状の発症までの期間は 2 日～33 日の範囲だった(33 症例の平均=9.8 日)。自己免疫疾患は、亜急性甲状腺炎 1 症例(3%)、川崎病 2 症例(6.1%)、凝固障害および抗リン脂質症候群 3 症例(9.1%)、免疫性血小板減少性紫斑病 3 症例(9.1%)、自己免疫性溶血性貧血 8 症例(24.2%)、ギラン・バレー症候群 16 症例(48.5%)だった。

世界中で COVID-19 PCR 陽性の川崎病(KD)が合計 67 症例見つかった。そのうち 66 件はアメリカ、1 件はフランスだった。残りは症例シリーズではなくニューヨーク州保健局により発行された声明だったので、私たちはアメリカの 2 症例の詳細をまとめた。フランスの症例は、COVID-19 陰性である他の KD 症例に伴う 1 件の報告において集合的に分析したが、その正確な詳細は抽出できなかった。ニューヨーク州保健局(NYS DOH)伝染疾患管理局(BCDC)は、小児における(COVID-19 に)関連する可能性のある小児多系統炎症性症候群、その関連性の認識の重要性、SARS-CoV-2 感染の検査および報告の重要性、に関する健康勧告を発表した。流行の開始以来、COVID-19 に関連する多系統炎症性症候群の適合が疑われた小児臨床症例 64 件が、ニューヨーク州立病院の小児で報告されている。報告された患者の大多数は SARS-CoV-2 または対応抗体に対して陽性だった。SARS-CoV-2 に対して診断的分子検査で陽性となった患者もいるし、対応抗体に対して血清学的検査で陽性となった患者もいた。

小児多系統炎症性症候群は KD および毒性ショック症候群と重なる特性がある。

ヴィーナ・ジョーンズらはアメリカで、発熱の 2 日目に白化、多形、斑状丘疹の発疹を呈した、6 ヶ月前は健康だった女兒を報告した。彼女は、4 日目に持続的な発熱を伴う頻脈になった。発熱 5 日目、彼女は輪郭部温存性結膜炎、舌乳頭肥大、白化、多形、斑状丘疹の発疹、手および下肢の腫れを呈した。代替診断がないまま KD の古典的基準を満たした。彼女の胸部 X 線では、左中肺野の淡い陰影が顕著で、臨床検査では、C 反応性タンパク質(CRP)13.3 mg/dL、赤血球沈降速度(ESR)118 mm/時の著しい上昇が示された。患者の COVID-19 感染に関しては、臨床経過と症状は軽度だった。彼女は 2g/kg の静注免疫グロブリン(IVIG)を 1 回投与し、高用量アセチルサリチル酸(ASA 20mg/kg、1 日 4 回)を使って治療した。

アメリカでの 2 つ目の症例は、喉の痛み、発熱、呼吸困難として COVID-19 症状を発症した、以前は健康だった 6 歳の女兒である。3 日後、四肢全体にわたって白化斑丘疹性発疹が認められた。その後、6 日目に彼女は入院し、低血圧(血圧:70s/40s mmHg)になった。炎症マーカーが著しく上昇し、小児 ICU に移され、バンコマイシン、クリンダマイシン、セフト

リアキソンが開始された。彼女は心源性ショックの兆候を呈し、房室接合部調律が認められた。結膜炎、発疹、手足の浮腫を伴う 7 日以上持続性発熱、炎症マーカーの上昇、並びに低アルブミン血症(2.8 g/dL)、年齢に対する貧血、心筋炎を示唆する心エコー所見、を含む不完全な KD の基準を満たした。鼻咽頭スワブの COVID-19 PCR 検査は陽性だった。彼女は 2g/kg の静注免疫グロブリン(IVIG)を投与された。挿管、蘇生、静脈動脈体外式膜型人工肺(ECMO)への置換、を必要とする低酸素事象を発症したが、その後、改善が始まり、炎症マーカーは 6 日で低下した。

報告された COVID-19 の 3 症例は、臨床的に顕著な凝固障害を発症し、抗リン脂質抗体および多発性梗塞巣を有した。病歴は、高血圧(3/3)、糖尿病(2/3)、脳卒中(2/3)、冠動脈疾患(1/3)、鼻咽頭癌(1/3)が顕著だった。患者は、発熱(3/3)、咳(2/3)、疲労(1/3)、頭痛(2/3)、呼吸困難(3/3)、下痢(1/3)を呈した。初期治療は対症的だった。しかし、3 人の患者の病気は、侵襲的機械換気と ICU 入院を必要とする呼吸不全へと進行した。ウイルス性疾患の発症から平均 20 日後、3 人の患者は血栓性事象を発症した。脳 CT の所見は複数の両側脳梗塞が顕著だった。臨床検査では、白血球増加症、血小板減少症、プロトロンビン時間および部分的トロンボプラスチン時間の増加、フィブリノーゲンおよび D-ダイマーのレベル上昇、並びに抗カルジオリピン IgA、抗 $\beta 2$ 糖タンパク質 I IgA および IgG の陽性、が全患者に認められた。

フランス、アメリカ、中国で 3 症例の免疫性血小板減少性紫斑症が見つかった。彼らは、10 歳、32 歳、65 歳の 3 人の女性だった。高血圧と自己免疫性甲状腺機能低下症の既往のあるフランスの 65 歳女性は、発熱、疲労、乾性咳を呈した。臨床検査では CRP レベルの上昇を示し、COVID-19 検査用のスワブは陽性だった。胸部コンピューター断層撮影(CT)では下肺野にすりガラス陰影が示された。4 日目に、彼女は下肢紫斑症と鼻血を発症し、臨床検査で単独血小板減少症($66,000/\text{mm}^3$)が明らかになった。彼女は免疫性血小板減少性紫斑症と診断された。1 g/kg の速度で 2 回の静注免疫グロブリンの点滴が行われた。9 日目に、頭部 CT で右前頭葉にくも膜下出血が示された。100mg のプレドニゾロンとトロンボポエチン・エルトロンボバグ(1 日 75mg)を使った血小板輸血が行われた。13 日目に血小板数はほぼ正常に戻り、紫斑は消失した。アメリカの 10 歳女児は 2 日間、軽度の咳、疲労、発熱に罹った。21 日後、彼女は、口腔内の湿性紫斑、点状出血、下肢、胸部、首の皮下出血を発症した。血小板数は $5 \times 10^9/\text{L}$ と低かった。鼻咽頭スワブでは COVID-19 およびライノウイルス/エンテロウイルスが陽性だった。彼女は入院し、事前治療として 400mg のアセトアミノフェンと 30mg(1mg/kg)のジフェンヒドラミンを、その後 30g(1g/kg)の静注免疫グロブリン(IVIG)を投与した。発疹と口腔病変は IVIG 後 48 時間以内に改善した。

SARS-CoV-2 感染後のギラン・バレー症候群(GBS)は 16 症例で報告された。イランで 1 件、スペインで 4 件、イタリアで 8 件、ドイツで 1 件、アメリカで 1 件、フランスで 1 件だった。そのうち 2 症例はミラー・フィッシャー症候群だった。ジャンパオロ・トスカーノらは、年齢や性別に関する詳細なしに 5 人の患者を記述した。残りの 11 症例は男性 7 人、女

性4人だった。11症例の年齢中央値は59.3歳だった。ウイルス性症状の発症からGBS発症までの期間は3日～24日(16症例の中央値=8.8日)だった。報告された16件のGBS症例のうち、呼吸不全で死亡したのは2人の患者しか報告されなかった。サフラ・セダガートらは、イランで急性進行性対称性上行性四肢麻痺を訴える65歳の男性患者を報告した。入院の2週間前に、この患者は咳と発熱を患い、RT-PCRでCOVID-19感染陽性が報告された。電気診断検査で、この患者はGBSのAMSAN変異株であることが示された。彼はGBSに関連する臨床症状に応じて、0.40 g/kg/日の静注免疫グロブリンを5日間投与された。

一方、マルタ・エングイタらは、腰痛と、遠位発症感覚異常を伴う進行性四肢麻痺の10日間の病歴を呈した、以前は健康だったスペインの76歳の女性を記述した。症状発症の8日前に、この患者は、72時間続く咳と発熱を訴え、呼吸困難はなかった。ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)検査ではSARS-CoV-2感染に対して陽性結果が出た。入院から4時間後、彼女は進行性呼吸不全を発症し、球麻痺症状の発症の12時間後に死亡した。

ジャンパオロ・トスカーノらは、発熱(3/5)、咳(4/5)、無味覚症(2/5)、嗅覚低下または嗅覚喪失(2/5)、咽頭炎(1/5)としてCOVID-19症状を発症した平均7.8日(5～10日の範囲)後にギラン・バレー症候群を発症した5人の患者を記述した。ギラン・バレー症候群の初期症状は、4人の患者で下肢の筋力低下と知覚異常、1人の患者で顔面神経対麻痺に続いて運動失調と知覚異常だった。4人の患者で36時間～4日間にわたり進行性の全身性弛緩性四肢不全麻痺または四肢麻痺が起きた。そのうち3人は人工呼吸を必要とした。ガドリニウムを用いた磁気共鳴画像では、2人の患者で尾側神経根の増大、1人の患者で顔面神経の増大、2人の患者で神経シグナル伝達の変化がないことが示された。すべての患者に静注免疫グロブリン(IVIG)が投与された。2人は2回目のIVIG投与が必要で、1人は血漿交換を開始した。4週目に、2人の患者が集中治療室に残り人工呼吸を受け、2人は弛緩性対麻痺があり、上肢動作が最小だったため、理学療法を受け、1人は下肢の運動活動が正常なので退院した。同様に、アフメド・ヴィラニらは、アメリカの54歳男性が発熱と乾性咳の8日間の病歴後に下肢の痺れと筋力低下を呈したギラン・バレー症候群の別の症例を記述した。その後、彼は呼吸困難と上行性麻痺を訴えた。彼のCOVID-19検査結果は陽性に戻り、差し迫った呼吸不全が懸念されるため選択的に人工呼吸器に切り替えた。患者は、5日間の400mg/kg静注免疫グロブリン(IVIG)療法と、最初の2回の投与として400mg/kg、その後、追加の8回の投与として1日2回の200mgのヒドロキシクロロキンを摂取した。臨床状態は改善し、最終的には、理学療法を必要とする下肢の持続的な筋力低下を理由に退院した。詳細な臨床基準、臨床結果、残りの症例の管理は表1に記載している。

自己免疫性溶血性貧血(AHIA)の8症例も報告されており、そのうち7件はフランス、1件はアメリカだった。グレゴリー・ラザリアンらは、フランスで自己免疫性溶血性貧血の7症例を記述した。彼らは平均年齢62歳(61～89歳)の男性4人と女性3人だった。全員がSARS-CoV-2に対して中咽頭スワブ陽性、胸部CTスキャンでの典型的なCOVID-19感染画像、炎症マーカーの上昇が認められた。COVID-19症状後のAHIAの発症の平均は9日(範囲4

～13日)で、ヘモグロビン・レベルはすべての症例で30 g/L以上まで低下した。すべての症例で、IgG($n=2$)、C3d($n=2$)、またはIgGとC3dの両方($n=3$)に対して直接抗グロブリン検査(DAT)は陽性だった。彼らの管理には、5人の患者に対して副腎皮質ステロイド、2人に対して赤血球注入が含まれた。

アメリカの46歳女性が進行性の咳と呼吸困難を訴えた8番目の症例はクリス・ロベスらによって記述された。彼女は入院し、臨床結果では、貧血、リンパ減少、炎症マーカーの上昇が認められた。直接抗体検査では、IgGとC3が陽性、SARS-CoV-2に対して陽性であることが分かり、ヒドロキシクロロキン200mgを1日2回、その後4日間は200mgを1日2回、投与した。当初はプレドニゾンではなく1g/kg/日の静注免疫グロブリン(IVIG)から開始した。しかし、彼女は3単位の濃厚赤血球輸血が必要となり、プレドニゾン60mg/日で開始した。これにより血球数は安定した。

最後に、イタリアのアレッサンドロ・ブランカテッラらによって亜急性甲状腺炎の症例が報告された。彼女は、SARS-CoV-2の中咽頭スワブで陽性となって15日後に発症した発熱、首の痛み、動悸を訴える18歳の女性だった。FT4とFT3が高く、TSHは検出できず、炎症マーカーと白血球数が上昇した。彼女はプレドニゾンから開始した。彼女の症状は1週間以内に消えた。

4. 考察

COVID-19 被験者における自己免疫現象は複数の報告で記述されている。ヤーチン・ジョウらは、COVID-19の21症例において、抗52 kDa SSA/Ro抗体、抗60 kDa SSA/Ro抗体、抗核抗体の有病率をそれぞれ20%、25%、50%と報告した。これは、このレビューで記述され、報告された98件の自己免疫疾患症例におけるCOVID-19の推測を支持する。

更に、抗リン脂質抗体は、重篤疾患や、COVID-19としての様々な感染症に罹った患者で一時的に現れる可能性がある。これは、COVID-19と自己免疫性抗リン脂質症候群の因果関係を更に示唆する。同様に、免疫性血小板減少性紫斑症を伴う症例で起きた時間序列は、COVID-19の機序に起因する自己免疫現象を指摘する。

GBSの疫学に関しては、GBSは年間1.2新規症例/10万の割合を占める。しかし、パンデミックのピークがイタリアのフリウリ・ヴェネツィア・ジュリア自治区で下降傾向にある中、GBSの影響を受けた患者の異常クラスターの存在が指摘された。ジーリらは、2017～2019年と比較して2020年のGBS症例が5.41倍まで増加したと報告した。すべての患者にCOVID-19の陽性が見つかったわけではない。彼らは、COVID-19の陰性は、検出するに足る十分な抗体応答が見られないかもしれない無症状または軽症の感染の結果である可能性がある、と説明した。

同様に、ヨーロッパや北米での最近の報告では、川崎病や毒性ショック症候群に似た特性を持つ多系統炎症性症状に罹って集中治療室への入院を必要とする子どもや青少年のクラスターを記述している。ニューヨーク市を含むニューヨーク州だけで64症例が報告された。

これらの子どもは、非経口免疫グロブリンやステロイドを含む抗炎症療法で治療されている。

大規模な調査にも拘らず、KD の原因は依然として不明である。しかし、感染の病因を示す証拠がある。研究では、ウイルス性呼吸器感染症と KD との関連性が記述されている。KD 患者の 9%~42%が、KD 診断前に呼吸器ウイルス感染で陽性だった。このことは、上記の症例の場合、KD は COVID-19 が原因である可能性を示唆している。

自己免疫疾患と感染症の関係は文献で報告されている。一部の感染症が自己免疫疾患を引き起こす可能性があることが判明した。感染は自己免疫疾患の発症に不可欠な自己反応性 T および B リンパ球の活性化と、その後のクローン増殖に関与する可能性のあることが分かった。

後天的因子、遺伝的因子、環境因子を、自己免疫疾患の発症に一つの役割を演じるものとして考慮すべきだから、微生物に曝露されたすべての個体が自己免疫疾患を発症するわけではない、と仮定する著者らもいた。

感染が自己免疫疾患を引き起こす異なるメカニズム —①活性化 B および T 細胞による、自己分子や、感染性に類似したタンパク質の認識の結果、交差反応が起こる分子模倣、②自己エピトープと微生物エピトープの類似性により生じる免疫応答が存在するエピトープ拡散、③微生物に対する攻撃的な炎症反応が、自己免疫疾患の患者において増悪を招くバイスタンダー活性化、④持続的な感染の結果としての免疫応答の常時活性化、⑤抗原提示なしに、結果として強力な免疫刺激効果とともに細胞傷害性 T 細胞を含む多数の T 細胞を活性化できる微生物であるスーパー抗原— が記述された。

私たちのレビューでは、殆どの症例が、入院を必要とするかもしれず、重大な合併症を引き起こす自己免疫疾患を示したため、それらを拾い上げ、COVID-19 と関連づけるのは容易だった。私たちは、今後数ヶ月で、症状が軽い多くの自己免疫疾患に直面するかもしれない、と仮説を立てている。しかし、パンデミック後に、それらを COVID-19 と関連づけるのは難しいかもしれない。過去に多くの研究が、感染と自己免疫疾患を結び付けようとしたが、COVID-19 の症例ではない原因病原体の特定の難しさを踏まえると、現在スポットライトを浴びているほど、それは容易ではなかった。感染症診断が進歩した将来に、こうした自己免疫疾患を原因因子と結び付け、上手くいけばある治療を提供することが容易になるかもしれない。

結論

COVID-19 には自己免疫現象の証拠があり、真の因果関係があるかどうかを証明するために更なる研究が必要である。これにより、その結果生じる免疫機能障害に対処するためのよりよい治療選択肢の開発が進むだろう。

表 1. 研究の被験者、併存疾患、管理の臨床的特徴と自己免疫特徴

著者	年齢 (歳)	性別	COVID-19 の 症状	重要な臨床検査結果	自己免疫疾患	COVID-19 症 状 の 発 症 か ら の 期間(日)	自己免疫疾患の症 状	併存疾患	管理
ヴィーナ・ジョ ーンズら アメリカ	0.5	女	発熱、呼吸困 難、下痢	白血球数($10^9/L$)は好中球左方 移動を示す 正球性貧血 CRP(mg/L)が高い(13.3mg/dL) アルブミン(g/L)が低い (2.8g/dL)	川崎病	2	白化、多形、斑状 丘疹(2日) 頻脈(4日) 舌乳頭の突出 結膜炎 黒ずんでひび割れ た唇 手と下肢の浮腫(5 日)	なし	2g/kgの静注免疫グロブリン (IVIG)の単回投与 高容量のアセチルサリチル 酸(1 日 4 回 20mg/kg)
デザ・レオンら アメリカ	6	女	発熱、喉の痛 み、呼吸困難	白血球数が高い(13.3) ヘモグロビン(g/L)が低い(109) LDH(U/L)が高い(794) 高フィブリノゲン(8.34)と高 D-ダイマー(4.21) CRP(mg/L)が高い(450) 血清フェリチン($\mu g/L$)が高い (699.5) アルブミン(g/L)が低い(28)	川崎病	3	結膜炎、発疹、手と 足の浮腫を伴う 7 日以上発熱 消退性	なし	通常の生理食塩水ボラス 投与とエピネフリン点滴 バンコマイシン、クリンダマ イシン、セフトリアキソン 小児集中治療室(PICU)へ搬 送 ドーパミン点滴を開始し、彼 女は高流量鼻カニューレに よる最大10Lの酸素が必要 だった 2g/kgの静注免疫グロブリン (IVIG)とアスピリン 静脈-動脈体外式膜型人工肺 (ECMO)の置換
イエン・チャン ら 中国	69	男	発熱 咳 頭痛 呼吸困難、下痢	白血球数($10^9/L$)が高い(17.79) 血小板数($10^9/L$) が低い(78) ヘモグロビン(g/L)が低い(111) プロトロンビン時間が高く(17 秒)、部分的トロンボプラスチ ン時間も高い(43.7秒)	抗 リ ン 脂 質 抗 体 症 候 群	18	血栓イベント CT にて多発両側 脳梗塞	高血圧、糖尿病、 脳卒中	オセルタミビル、静注免疫グ ロブリンの後、ICU 入院

				LDH(U/L)が高い(632) D-ダイマー (mg/L)が高い(>21.00) CRP(mg/L)が高い(112) アルブミン(g/L)が低い(26.3)					
イエ・ン・チャン ら 中国	65	女	発熱、咳、呼吸 困難	血小板数($10^9/L$)が低い(79) ヘモグロビン(g/L)が低い(99) プロトロンビン時間が高く (17.2秒)、部分的トロンボプ ラスチン時間も高い(45.3秒) D-ダイマー (mg/L) が 高 い (2.84) CRP(mg/L)が高い(56) 血清フェリチン($\mu g/L$)が高い (2207.8) アルブミン(g/L)が低い(32.6)	抗 リ ン 脂 質 抗 体 症 候 群	33	血栓イベント CT にて多発両側 脳梗塞	高血圧、糖尿病、 冠動脈疾患、血 栓症の病歴なし	抗生物質の後、ICU 入院
イエ・ン・チャン ら 中国	70	男	発熱、疲労、頭 痛、呼吸困難	ヘモグロビン(g/L)が低い(92) プロトロンビン時間が高く (15.1秒)、部分的トロンボプ ラスチン時間も高い(47.6秒) LDH(U/L)が高い(417) フィブリノゲン(g/L)が高く (6.42)、D-ダイマー(mg/L)も 高い(3.23) CRP(mg/L)が高い(125.4) アルブミン(g/L)が低い(24.4)	抗 リ ン 脂 質 抗 体 症 候 群	10	血栓イベント CT にて多発両側 脳梗塞	高血圧、肺気腫、 上咽頭がん、脳 卒中	抗生物質、リバビリン、ロス バスタチンの後、ICU 入院
アブラー・アフ マド・ズルフィ カルら フランス	65	女	発熱、咳、疲労、 頭痛	血小板数($10^9/L$)が低い(8) フィブリノゲン(g/L)が高い(5) CRP(mg/L)が高い(55)	免 疫 性 血 小 板 減 少 性 紫斑病	4	孤立性血小板減少 症を伴う下肢紫斑 と鼻血 脳内微小出血	高血圧、自己免 疫性甲状腺機能 低下症	ITP診断前の静注アモキシ シリン・クラブラン酸、低 分子量ヘパリン、酸素の 後、ヘパリンと抗生物質を 中止した 1g/kgの割合で、静注免疫グ ロブリンの2回投与を実施 血小板輸血を100mgのプレ ドニゾロンとともに実施

									エルトロンボバグ(75mg/日)
ツァオら アメリカ	10	女	発熱、咳、疲労	白血球数(10 ⁹ /L)が低い(3.9) 血小板数(10 ⁹ /L)が低い(5)	免疫性 血小板 減少性 紫斑病	21	口腔湿性紫斑 下肢、胸、首の点 状出血 膝窩部と皮膚の斑 状出血	なし	前治療として400mgのアセ トアミノフェンと 30mg(1mg/kg)のジフェンヒ ドラミン、その後、 30g(1g/kg)の静注免疫グロ ブリン(IVIG)
ヤン・ヤンら 中国	32	女	発熱、咳、疲労	血小板数(10 ⁹ /L)が低い(64)	免疫性 血小板 減少性 紫斑病	9	全身、主に下肢の 皮膚の紫斑 血小板減少症	なし	メチルプレドニゾロンと血 小板輸血 オセルタミビルと中医学(連 花清瘟カプセル)
ザーラ・セダガ トラ イラン	65	男	発熱、咳、呼吸 困難	白血球数(10 ⁹ /L)が高い(14.7) ヘモグロビン(g/L)が低い(116) CRP が高い	ギラン・ バレー 症候群	9	急性進行性対称性 上行性四肢麻痺	糖尿病	ヒドロキシクロロキン、ロ ビナビル/リトナビル (LPV/RTV)、アジスロマイ シン 5日間連続で0.40g/kg/日の静 注免疫グロブリン
マルタ・エング イタラ スペイン	76	女	発熱、咳	血小板数(10 ⁹ /L)が低い(102)	ギラン・ バレー 症候群	8	遠位型感覚異常を 伴う足裏に発散す る痛みと急性進行 性四肢麻痺 液体、次第に固形 物の嚥下障害 鼻声 進行性の呼吸不全 の発症	なし	非ステロイド系消炎鎮痛 薬、ピラゾロン、経皮型モ ルヒネ 酸素療法(60% FiO ₂)
ジャンパオロ・ トスカーノら イタリア	—	—	発熱、咳	ND	ギラン・ バレー 症候群	7	顔面神経麻痺、上 肢の知覚異常(36 時間)、呼吸不全(6 日)に発展する弛 緩性反射消失性四 肢麻痺	ND	5人すべての患者が静注免疫 グロブリン(IVIG)で治療し た 2人はIVIGの2回目治療を受 け、1人は血漿交換を開始し た 治療の4週間後、2人の患者 は集中治療室に残って人工 呼吸を受け、2人は弛緩性対
	—	—	発熱、疲労		ギラン・ バレー 症候群	10	顔面両側麻痺、お よび、運動失調を 伴う下肢の知覚異		

							常に発現する全身性反射消失(2日)		麻痺で運動療法を実施中で、上肢運動は最小減であり、1人は退院し、自力で歩行できた
	—	—	発熱、咳、疲労		ギラン・バレー症候群	10	反射消失(2日)と呼吸不全(5日)に発現する弛緩性四肢麻痺と顔面神経麻痺		
	—	—	咳、疲労		ギラン・バレー症候群	5	弛緩性反射消失性四肢麻痺と運動失調(4日)		
	—	—	咳、疲労		ギラン・バレー症候群	7	顔面神経麻痺、弛緩性反射消失性対麻痺(2~3日)、呼吸不全(4日)		
アフメド・ヴィラニら アメリカ	54	男	発熱、咳、呼吸困難、下痢	正常値	ギラン・バレー症候群	8	上行性麻痺と呼吸不全に進行する下肢の無感覚と筋力低下	ND	5日間の計画的治療に対する400mg/kgの静注免疫グロブリン (IVIg)療法 最初は400 mg2回投与、続けて1日2回200 mgの追加8回投与のヒドロキシクロロキン
コンスエロ・グティエレス＝オルティスら スペイン	50	男	発熱、咳、疲労、頭痛	高 CRP	ミラー・フィッシャー症候群	5	右核間性眼筋麻痺と右動眼神経束麻痺	気管支喘息	5日間 0.4g/kg の静注免疫グロブリン
コンスエロ・グティエレス＝オルティスら スペイン	39	男	発熱、疲労、下痢	白血球数が低い($3.1 \times 10^9/L$)	ミラー・フィッシャー症候群	3	両側外転神経麻痺	ND	満床のためアセトアミノフェンと遠隔モニタを使った対症療法
ベラヨス・ガラランら スペイン	43	男	咳、下痢	ND	ギラン・バレー症候群	10	3/5近位筋強度、4/5遠位筋強度である四肢すべての筋力低下 全身性反射消失	ND	5日間の静注免疫グロブリン 硫酸ヒドロキシクロロキン、抗レトロウイルス薬(ロビナビルとリトナビル)、抗生物質(アモキシシリン) 副腎皮質ステロイド 定流量酸素療法

パオラ・アルベルティ イタリア	71	男	呼吸困難	ND	ギラン・バレー症候群	7	四肢の対称性筋力低下(医学研究審議会スコアは上肢で3/5、下肢で2/5) 四肢の対称性広範性の手袋型靴下型感覚障害(下肢でより顕著) 深部腱反射消失 正常足底反応	高血圧、腹部大動脈瘤、外科治療された肺がんの病歴	静注免疫グロブリン(5日間0.4 g/kg/日) 非再呼吸マスク経由で高流量 60%~80%酸素 抗ウイルス療法(ロピナビル+リトナビル)、ヒドロキシクロロキン 持続陽圧呼吸療法と腹臥位療法
エリカ・シャイドル ドイツ	54	女	No	ND	ギラン・バレー症候群	7	急性、近位、顕著、中等度の対称性対麻痺(医学研究審議会スコアは下肢近位で3/5、遠位で4/5) 四肢すべての反射消失、無感覚、ヒリヒリ感	ND	5 日間の治療にわたり 0.4 g/kg/日投与された静注免疫グロブリン
ドナテッラ・オッタヴィアーニ イタリア	66	女	発熱、咳	白血球数が低い($4.5 \times 10^9/L$) 血小板数($10^9/L$)が低い(129) ヘモグロビン(g/L)が低い(97) CRP(mg/L)が高い(70.6) アルブミン(g/L)が低い(24)	ギラン・バレー症候群	10	下肢の急速に進行する対称性筋力低下 上肢の遠位筋力低下(MRC 4/5) 瀰漫性反射消失だが、明確な感覚障害はない	ND	5 日間 0.4g/kg の静注免疫グロブリン
マリーナ・パドロニ イタリア	70	女	発熱、咳	正常値	ギラン・バレー症候群	24	無力症 手と足の知覚異常 歩行困難	ND	5日間400mg/日の静注免疫グロブリン(IVIG)を開始 患者は挿管され、呼吸不全のため人工呼吸が適用された
カムデサンシュ・フィリップ フランス	64	男	発熱、咳	ND	ギラン・バレー症候群	11	弛緩性重度四肢麻痺に進行する足と手の知覚異常	なし	静注免疫グロブリン治療(5日間0.4g/kg/日)を開始 患者は挿管され、呼吸不全のため人工呼吸が適用された

グレゴリー・ラザリアン フランス	61	男	History of Covid-19の症状の病歴はあるが、報告では言及されていない	高リンパ球($250 \times 10^9/L$) ヘモグロビン(g/L)が低い(60) LDH(U/L)が高い(1000) 高いフィブリノゲンとD-ダイマー 高 CRP	自己免疫性溶血性貧血	13	直接抗グロブリン試験陽性で著しい溶血兆候を呈する患者	高血圧、慢性腎不全、CLL	ステロイド
	89	女		ヘモグロビン(g/L)が低い(84) LDH(U/L)が高い(598) 高いフィブリノゲンとD-ダイマー 高 CRP		7		高血圧、慢性腎不全、心房細動、MGUS	ステロイド
	62	女		ヘモグロビン(g/L)が低い(108) LDH(U/L)が高い (357) 高いフィブリノゲンとD-ダイマー 高 CRP		4		高血圧、肝硬変、MZL	ステロイド リツキシマブ
	69	女		リンパ球が高い($5.9 \times 10^9/L$) ヘモグロビン(g/L)が低い(38) LDH(U/L)が高い(2610) 高いフィブリノゲンとD-ダイマー 高 CRP		10		肥満、MZL	ステロイド
	61	男		高リンパ球($3.0 \times 10^9/L$) ヘモグロビン(g/L)が低い(72) LDH(U/L)が高い(807) 高いフィブリノゲンとD-ダイマー 高 CRP		11		高血圧、慢性腎不全、糖尿病、高コレステロール血症、前立腺がん	RBC 輸血
	61	男		ヘモグロビン(g/L)が低い(70) LDH(U/L)が高い(1800) 高いフィブリノゲンとD-ダイマー 高 CRP		9		糖尿病	ステロイド リツキシマブ
	75	男		高リンパ球($108 \times 10^9/L$) ヘモグロビン(g/L)が低い(71)		6		糖尿病、高コレステロール血	RBC 輸血

				LDH(U/L)が高い(2000) 高いフィブリノゲンとD-ダイマー 高 CRP				症、心臓病、肥満、慢性閉塞性気管支肺疾患、CLL	
クリス・ロペス アメリカ	46	女	発熱、咳、呼吸困難	リンパ球が低い($0.68 \times 10^9/L$) 血小板数($10^9/L$)が低い(43) ヘモグロビン(g/L)が低い(97) LDH(U/L)が高い(296)	自己免疫性溶血性貧血	4	直接抗グロブリン試験陽性の貧血	先天性血小板減少症	1日1回500mgの後、1日250mgのアジスロマイシン 1日2回400mgの後、4日間 1日2回200mgのヒドロキシクロロキン 1g/kg/日の静注免疫グロブリン(IVIG) 3単位の濃厚赤血球輸血 60mg/日のプレドニゾン
アレッサンドロ・ブランカテッラ イタリア	18	女	咳、疲労	白血球数が高い($11.2 \times 10^9/L$) 高CRP(6.9 mg/L)	亜急性甲状腺炎	17	発熱($37.5^\circ C$) 疲労 動悸 遊離サイロキシンの上昇とサイログロブリン抗体陽性を伴う顎に発散する前頸部の痛み	なし	プレドニゾン(25 mg/日)

N:検出されず、DAT:直接抗グロブリン試験、CLL:慢性リンパ性白血病、MZL:辺縁帯リンパ腫、MGUS:意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症