

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2022年6月20日

サイエンス記事

ロングコロナのメカニズム解明のヒント

【松崎雑感】

ロングコロナに関する、サイエンスの、久々に力の入った記事です。微小血栓説、過剰炎症説、過剰免疫説、残存ウイルス説などの原因に関する仮説を踏まえて、治療のための臨床トライアルが始まるという事です。①抗凝固薬（リバロキサ）、②抗炎症薬（コルヒチン）、③抗ヒスタミン薬（肥満細胞による炎症を抑えるロラタジン）+ファモチジンなどがトライアルの内容です。

「あの薬が効いた」、「これが良いようだ」などのあれこれの一例報告に惑わされず、着実にトライアルを重ねて治療法を見つける必要があるとのこと。

ロングコロナのメカニズム解明のヒント

Couzin-Frankel J. **Clues to long COVID**. *Science*. 2022;376(6599):1261-1265. doi:10.1126/science.add4297

別々の大陸に住み、直接会ったことのない3人の研究者が、ロングコロナの原因についてそれぞれの仮説に基づいて研究している。

ジェメリ大学病院に勤めるイタリアの小児感染症専門家ダニオ・ブオンセンソ氏は軽症で済んだ新型コロナ感染から数か月経っても息切れと極度の倦怠感などを呈する小児がいることに気が付いた。

彼は、現在、血流をコントロールする細胞と組織が損傷を受けて、血液が固まりやすくなっているようだと考えている。

ウイルス感染の後遺症により、微小血栓が脳や関節など体中の血管に発生していると考えられる。

ブオンセンソ氏は「完全に血管がふさがったあるいは、血流が非常に低下している組織もある。これにより長期間の不調が続いているのではないか？ 十分可能性のある仮説と考える」と語っている。

一方、ワシントン州のNPOポリビオ研究財団アメリカの微生物学者アミー・プロアル氏は、ロングコロナの原因に関する二番目の仮説を考えている。

急性期を過ぎても体内に残留している新型コロナウイルスが障害をもたらしているという考えである。

体内の様々な臓器とりわけ、神経にウイルスが潜み続けているという研究結果が明らかになっていると、最近3度目の新型コロナ感染を経験した彼女は語る。

オーストラリアニューサウスウェールズ大学の免疫学者チャンサヴァト・ペツォーフアン氏は、ロングコロナ患者の血液から3番目のロングコロナの仮説を引き出した。

新型コロナ感染から8か月経っても、免疫システムが乱されているというものである。

国際的なロングコロナ研究チームを立ち上げた彼は、感染と戦う役割を持つ免疫細胞は、感染から8カ月もたてば、活動が収まるはずだが、まったくそうになっていないことがわかり驚いたと語った。

これ等の研究者は、未だに定義が変遷しているロングコロナの複雑な症状を一步一步、多大な労力を投入して解明しようとしている。

ロングコロナ患者では、微小血栓、ウイルスの残党の潜伏、免疫異常の継続が有意に増加していることを証明しなければならない。

その次に、これらのメカニズムが単独で働いているのか相互作用を起こしているのかを突き止めるために、数百万人の人々にもともと見られなかった体調不良をもたらしている仕組みを解き明かさなければならない。

単一のメカニズムでロングコロナが起きていると考える研究者は居ない。ブオンセンソ氏は3つの因子が絡み合っていると考えている。

そして最後に必要なことは治療法を明らかにすることである。

世界で新型コロナウイルス感染症の急性期の治療法を解明する先頭に立ってきたイギリスの研究者達は、ロングコロナ治療法を明らかにするための世界最大の無作為抽出トライアルを始めている。

しかしこれだけでは足りない。さらに多くの研究が必要である。そして時は熟している。

5月に、米国CDCは200万人の医療記録を解析して、新型コロナウイルス感染者の5分の1がロングコロナを発症しているというレビューを発表した。

他の調査でも同様の結果が出ている。ワクチンを受けた人々ではロングコロナのリスクは若干低下するようだが、ワクチン接種がどこまでロングコロナを防げるかはまだわかっていない。

プロアル氏は、これらのパズルのピースをどう組み合わせるかを速やかに明らかにする必要があると考えている。「ロングコロナは救急治療の必要な大規模な疾患だ」と彼は語った。

彼は息切れや不整脈のある小児ロングコロナ患者11名を検査し、5名で著明な敗血流の途絶や低下の存在することを見出した。

彼は微小血栓が長期間血管をふさいでこれらの症状を引き起こしていると考え Lancet Child & Adolescent Health誌に14歳の少女に関する症例報告を投稿した。

問題は治療をどうするかである。

ブオンセンソ氏の患者は、画像診断で目に見える大きな血栓がないために、肺動脈血栓症に対する抗凝固薬治療の適応とはならないからである。「残念ながら治療はできないと断るか、それとも患者と家族との信頼関係に基づいて適応外の治療をあえて行うか悩ましい」とブオンセンソ氏は語る。

ブオンセンソ氏のチームは、苦しむ小児とそれを悲しむ両親を目の前にして、正式な臨床トライアルが始まるまで何もしないという選択はしなかった。

彼のチームの5名の患児は、慎重な注意のもとで、全員抗凝固薬治療を受けている。

その結果、登校やスポーツができるようになったり、友人と遊ぶことができるようになった患者が複数いる。

SPECT-CTを再検した2名のうち、息切れの改善しなかった10代の若者ではほとんど血流改善が見られなかったが、症状の改善した小児では、肺の血流はほとんど正常となっていた。

他の3名は夏に再検査予定である。

もちろん抗凝固薬を投与したから、改善が見られたと断定することはできない。プラセボ群を含むロングコロナの治療トライアルをする必要があると彼は考えている。

ロングコロナ患者のグループは治療法の開発を求めてロビー活動を活発おこない、その結果をSNSで拡散してきた。

ブオンセンソ氏はこうした活動に力づけられている。パリに住む34才の大学院生マルタ・エスペルティ氏もそうした活動を行ってきた。

彼女は2年以上前に新型コロナに感染したが、軽症だった。しかし数か月後倦怠感、息切れ、発熱、関節痛などが続くようになった。

肺のレントゲン検査や血液検査に明らかな異常は見られなかった。2021年春に呼吸器専門医を受診し、SPECT-CTを受けた。

その結果、ブオンセンソ氏と同じ肺の血流異常（右肺にほとんど血流がない）の指摘を受けた。この経験を彼女はツイッターに投稿し、数千人がシェアした。

エスペルティ氏の主治医も、ブオンセンソ氏と同様に微小血栓が障害の原因であると考えている。

2021年夏に南アフリカステレンボッシュ大学の生理学者レシア・プレトリウス氏のチームが、ロングコロナ患者の肺には微小血栓が長期間存在するという調査結果を*Cardiovascular Diabetology*誌に発表したことで、ブオンセンソ氏らの仮説の妥当性がさらに明らかとなった。

彼女のチームは11名のロングコロナ患者には血栓が見られたが、正常者では血栓がなかった事を報告した。

ロングコロナ微小血栓仮説を明らかにしたい臨床医にとっては、それを証明することが難しいことが問題である。

しかしプレトリウス氏は、臨床医がSPECT-CTをより気軽に使えるようにした。

プレトリウス氏らの研究によって、新型コロナ急性期と慢性期の病態の重なりをより正確に解明することができるようになった。

パンデミック当初、血栓症があることが重症化の目印となった。

肺、中枢神経など多くの場所に血栓が出来ていることが分かっている。

そして、数週間経っても心筋梗塞や脳梗塞リスクが高くなっていることが知られていた。

ニューヨーク大学グロスマン医学部救急医デビッド・リー氏は「急性コロナとロングコロナは別々の病気でない」と語った。

彼は微小血栓により多くの症状が起きていると考えている。

彼は、ロングコロナ患者の7割が呼吸器症状を呈し、3割は動悸、呼吸困難、消化器症状などの自律神経障害を呈していると考えている。

倦怠感と「ブレインフォグ」を訴える患者も多い。脳に微小血栓が起きると、認知機能低下が起き得るとリー氏は語る。

血栓により神経細胞が障害され、自律神経症状が発生することもあるだろうと。

しかし、微小血栓がロングコロナの原因であるという確実な証拠はまだつかまれていない。

リー氏は呼吸器症状のあるロングコロナ患者20名と健常者20名のSPECT-CTを比較するトライアルを始めている。

両群に差があれば（ロングコロナ群に循環障害が有意に多いなら）診断に有益となるだろう。

マウントサイナイ・アイカーン医科大学の神経生理学とリハビリテーション専門家デビッド・プトリノ氏は、ロングコロナの原因に関する仮説を思いついて興奮していると述べた。

彼は感染から時間が経つほど病状が悪化する理由を考えた。現在彼は、プレトリウス氏のチームが微小血栓の量が多いほど、認知障害などのロングコロナの症状が重くなるという初期的知見を重視している。

プレトリウス氏は、現在、ロングコロナ患者の血漿中の微小血栓を定量し、血漿浄化療法で症状が改善するかどうかのトライアルを行っている。

効果の有無などについては、まだ全くわからない、必要な成分まで除去してかえって病状が悪くなる可能性もあるからだ、と彼は考えている。

ウイルスの残党

プロアル氏は、昨年末に剖検結果から体内に残存していたウイルスがロングコロナの原因でないかという仮説を考え付いた。

米国NIHは、新型コロナウイルス死亡者44名の剖検データを発表した。その中には軽症あるいは無症状だったにもかかわらず死亡した感染者も5名いた。

44名全員の中樞神経、筋肉、腸管、肺から、新型コロナウイルスのRNAが検出され、臓器内で増殖しているという所見が見られた。

この結果から、感染者の体内で新型コロナウイルスの増殖が続いていることが明らかになったが、ロングコロナ症状の有無との関連は検討されていない。

感染後ロングコロナのあるグループとないグループを深くするトライアルも行われている。

インスブルック大学の消化器科医ヘルベルト・ティルグ氏は、腸管組織内にウイルスに含まれていた分子があるかどうかを調べた。

組織検体を採取するうえで、腸管は脳や肺よりもはるかに簡単であるという利点がある。また、血液と比べて、腸管組織からウイルスがクリアされる速度はずっと遅い。

ティルグ氏は数か月前に新型コロナに感染した炎症性腸疾患患者46名（うち21名にはロングコロナの症状あり）を対象として、定期検査としての大腸内視鏡検査を行った。

その結果、ロングコロナの症状を持つ者全員から新型コロナウイルスのRNAあるいはウイルス特異蛋白が検出された。

非ロングコロナ患者中11名でウイルスの痕跡が検出されたが、14名では検出されなかった。ティルグ氏はこの結果を5月にGastroenterologyに投稿した。

「われわれの論文は臨床データをまとめたものであり、生き残っているウイルスがロングコロナの原因であると証明されたわけではない」と彼は述べた。

しかしながら彼は、ロングコロナの症状のある人々ではウイルスが残っており、感染してもロングコロナにならなかった人々にはウイルスが残っていなかったというデータに驚いていると付け加えた。

現在、ティルグ氏をはじめとした研究者達は、腸管などに残存している少量のウイルスが体全体に影響をもたらすメカニズムを解明したいと考えている。

マウントサイナイの消化器専門医ティルグ氏と免疫学者サウラブ・メハンドル氏は、新型コロナサバイバーに長期間ウイルスが残存していることを最初に報告した。

しかし腸管から採取したウイルスの培養にはまだ成功しておらず、複製能力があるかどうか明らかになってない。しかし、急性期であっても、ウイルス培養は難しい手技であるが。

体内に残存しているウイルスが果たしてロングコロナの原因であるかどうかについて、プロアル氏のチームは残存ウイルスとロングコロナの因果関係に白黒をつける研究を行おうとしている。

彼女はメハンドル氏とプトリノ氏とともに、100名以上のロングコロナ患者の参加するコホート調査を対象に研究を行っている。

まず大腸内視鏡で腸管細胞を採取しウイルスの有無を調査する、次いで、腸管組織の免疫細胞の活性化しているかどうかを調べる。

もし免疫細胞が活性化しているなら、腸管に残存するウイルスが活性化の原因であると考えることができる。

メハンドル氏は腸管組織の免疫反応が増加しているロングコロナ患者がいることを見出しているが、研究はまだ初期段階であると述べている。

腸管組織の詳細な解析とともに、抗ウイルス薬がロングコロナに有効かどうかの臨床トライアルも必要となってくる。

抗ウイルス薬投与後に腸管組織からウイルスがいなくなっているかどうか、そしてロングコロナ症状が改善しているかどうかを調査することになる。

プトリノ氏は、このようなトライアルを待ち望んでいると語った。

しかしながら、まだそのようなトライアルは立ち上がっていない。

ロングコロナの研究と支援を行っている人々の多くが、この状況に不満を持っている。ロングコロナ患者の便、尿、血漿にウイルスのRNAを発見しているマドリードのグレゴリオ・マラニョン病院のHIV専門家フランシスコ・テヘリーナ氏は「患者さんたちは本当に絶望している」と語る。

彼は、抗ウイルス薬の治療トライアルが始まったとしても、本当にそれが効くのか、かえって危険ではないのかと懸念する患者が多いことを知っている。

「とにかく今すぐに助けが必要なことが痛いほどわかる」と彼は結んだ。

免疫システムの乱れ

血栓と残存ウイルスの研究が進むにつれて、免疫システムの問題が、これら二つの研究から得られた別々の知見を総合するカギになるのではないかと期待する研究者がいる。

ペツォーフアン氏は、新型コロナ患者の中に、コロナウイルスの攻撃によって免疫システムが乱されてしまい、自己の力で静穏化できなくなる人々がいると語る。

彼のチームは、感染から三か月以降に倦怠感などのロングコロナの典型症状を呈している31名の血液について多数の免疫学的パラメータを測定した。

ペツォーフアン氏は、ロングコロナ患者では免疫システムが高度警戒レベルまで亢進していることを今年1月のNature Immunologyに報告した。彼は、この著明な所見がどのような意味を持つかは今後の解明にゆだねられていると語った。

高度に活性化した白血球が、感染の起きている部位に集まって他の免疫細胞を呼び集める役割を果たしている。ロングコロナ患者では、感染から8か月経っても、病原体と戦うためのインターフェロンレベルが著明に増加していることが分かった。

さらに、活性化していないT細胞とB細胞の数が少なく、「臨戦態勢」の免疫細胞が増えることで、慢性炎症の状態をもたらし、体全体に望ましくない影響をもたらすことになる。

ペツォーフアン氏のチームはこのような免疫学的パラメータの異常が、ロングコロナ患者に特異的であることを見出した。

感染してもウイルスが残存していない人々には、このような異常が見られなかった。また別の種類のコロナウイルス感染者にもこの様な所見は見られなかった。

別の研究チームも、新型コロナ感染後に様々な免疫学的異常が続くことを発表している。

この1月、エール大学の免疫学者アキコ・イワサキ氏とスタンフォードのミシェル・モンジェ氏らのチームは、マウスの鼻腔に新型コロナウイルスを感染させ軽症感染の状態を作ると、脳組織に炎症が発生することをプレプリントサーバーに発表した。

中枢神経を保護し刺激を伝達するミエリンの消失が起きていたのである。

この実験では、脳組織に炎症がもたらされたが、そこにウイルスは存在していなかった。さらに、彼らは認知機能障害を呈するロングコロナ患者48名と、呈していないロングコロナ患者15名では、前者で血液中の炎症マーカーが増加しており、慢性炎症が神経症状を悪化させていたと考えられた。

これ等の知見を受けてイワサキ氏と共同研究を行っているプトリノ氏は「われわれがいかに免疫機能について知らないことが多いかを痛感する。

彼女の研究はこの分野の扉を開くものであり、通常の血液検査では測定できない免疫学的マーカーを調べることで、ロングコロナの原因解明に不可欠であることが分かった」と述べている。

研究者たちは、症状、病態生理あるいはその組み合わせで、ロングコロナをより詳しく分類する必要性を感じるようになっている。

マーストリヒト大学の循環器内科医で、オランダの1万5千人のロングコロナ調査の共同代表であるチャヒンダ・ゴーセイン氏は「ロングコロナという病名で一括して呼ぶことが、ロングコロナ研究の最大の障害となっている。

これまでの研究によって、より詳しい分類が必要なことが分かってきた」と語る。

ロングコロナの定義の細分化につながる試みとして、今月イギリスで大規模な治療トライアルが立ち上げられている。

これはSTIMULATE-ICP (Symptoms, Trajectory, Inequalities and Management: Understanding Long-COVID to Address and Transform Existing Integrated Care Pathways)というトライアルであり、4500名のロングコロナ患者をリクルートすることを目指している。

参加者には①抗凝固薬（リバロキサ）、②抗炎症薬（コルヒチン）、③抗ヒスタミン薬（肥満細胞による炎症を抑えるロラタジン） + ファモチジンのいずれかを無作為に割り付ける。

画像診断も行い、血液検体をイギリスのバイオバンクに収集する。必要に応じて治療手段を追加する。

ユニバーシティ・カレッジ・ロンドンの心臓病専門家アマタヴァ・バネルジー氏のチームがこのトライアルを指導し、様々なロングコロナ治療法の効果を検証する。

バネルジー氏は「SNSで抗凝固薬や抗ウイルス薬がロングコロナの改善に大きな効果があるという情報があふれている中で、このトライアルチームの中では仲間割れが起きているかのようなメンションもある。しかし、大事なことは患者さんの意向や気持ちに耳を傾けることだ。STIMULATE-ICPTトライアルでは、それぞれの治療法について、患者団体の支援と協力を取り付けている。わからないことが多いという現状に対して謙虚に向かい合う必要がある」と語った。

予定より数か月遅れたが、このトライアルは「数か月以内には開始されるだろう。

新型コロナ急性期の治療は、スピードを優先して実施されたが、ロングコロナの治療法開発については拙速を避ける必要がある」とバネルジー氏は述べた。

エスペルティ氏の体験は、本当に必要な研究が何であるかをよく示している。

彼女は1年以上抗凝固薬を服用した結果、仕事も水泳もダイビングも料理も再びできるようになった。しかし、彼女は走ったり重い物を持ち運ぶことができず、時々には倦怠感に悩まされる。彼女は2021年12月に新型コロナに再感染して、ひどく衰弱したが、3月下旬に4回目の予防接種を受けて、体調は改善した。

わからないことはまだ多い。抗凝固薬を3か月服用して受けたSPECT-CTでは、肺の血流の改善は全く見られなかったが、呼吸機能は改善していた。

「今から思えば、早く抗凝固薬を服用すべきだった。そうすればもっと回復は早かっただろう」と彼女は語る。

エスペルティ氏は、良くなったと思うと、別な不調が現れるという玉ねぎの皮むき状態だったと実感している。

ロングコロナについては、新たな進展が始まっている。研究者達は粘り強く研究を続けている。