

# コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2022年8月13日

Nature:

ロングコロナの治療:その現状

## 【松崎雑感】

ロングコロナの治療が現時点でどのようになっているかの、Natureの記事です。いろいろなトライアルが準備されているようです。1～2年経つとある程度の成果が出るでしょう。日本で結構行われている上咽頭擦過療法は、しっかりしたトライアルに基づいていないという批判が出されています。でも、確立した治療法がない状態で、何とか病状を改善したいと思う気持ちは理解できます。ロングコロナは本当に大変なのです。

## ロングコロナの治療：

Ledford H. [Long-COVID treatments: why the world is still waiting.](#) *Nature*. 2022;608(7922):258-260. doi:10.1038/d41586-022-02140-w

### やっとロングコロナの治療の研究が進み始めた

バシャ・メワール氏は医師とともに、ロングコロナの原因と治療法の探索を続けてきた。メワール氏は、何とかしてロングコロナによる体調不良を和らげるために、この2年間、預金のほとんどすべてをつぎ込んで、循環器科、呼吸器科、血液科、泌尿器、皮膚科などの専門医の診療を受けてきた。

彼女は多くの薬を投与された。頻拍を押さえるためのベータブロッカー、息切れを押さえるためのステロイド吸入薬、まだよく理解していないが、ロングコロナの根本療法として抗マalaria薬も含まれていた。

メワール氏はインド、アフマダバードの美術館キュレーターをつとめていたが、2020年3月の新型コロナ流行時から体調不良となり、月2回呼吸器専門医を受診していた。しかし、体調不良は運動不足のせいだと言われたため、家の中でも運動を続けていた。

新型コロナ感染の急性期を切り抜けた数百万人の人々が、様々な消耗性の体調不良に数か月以上悩まされるようになった（ロングコロナ）ことが明らかになった。

今のところ、確実な治療法がなく、医師とロングコロナ患者は、多くの症状の出没に振り回されるようになった。効果が証明されていない薬剤を自己判断で服用する人々も少なくない。

現在、ロングコロナの治療法を検討する26の臨床トライアルが進行中である（コラム参照）が、規模が小さく、対照群もしっかり設定されていないものが多く、明確な結論を引き出すうえで障害となっている。

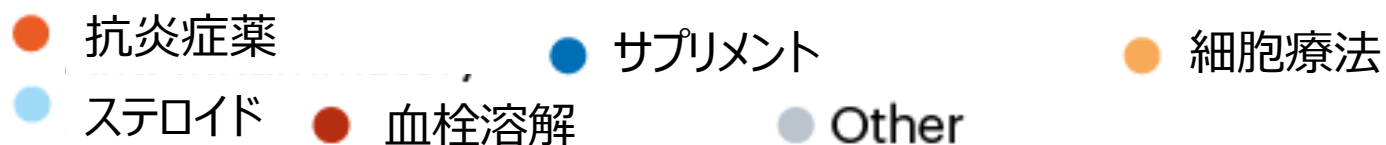
「ロングコロナ対策の現状は、一言で言って、“無法地帯”の絶望的状况だ」とインペリアルカレッジ・ロンドンの免疫学者ダニー・アルトマン氏は語る。

そうは言っても、研究者達はロングコロナの発病メカニズムの追及を進めている。来年には、免疫システム、血栓、遺残コロナウイルスに対する重要な治療トライアル成績が発表される運びである。

アルトマン氏は「資金と研究者に恵まれており、望ましい研究結果が得られることを期待している」と述べている。

# トライアルが始まっている

ロングコロナの治療トライアルが26件以上。抗炎症、微小血栓溶解、抗うつ病薬などのトライアル。既存薬の治療効果を確認するトライアルもある。



## 複雑な状態

ロングコロナ治療法の発見を難しくしている原因は、根本的なメカニズムがわからないためである。この2年間に多くの仮説が提案され、科学者たちは、研究が進むにつれて、当を得た治療法が分かってくるだろうと考えていた。

新型コロナウイルスの「残党」あるいは断片が免疫システムの刺激を続けることによって、ロングコロナの症状が続いているのではないかという知見が増えている。

また、感染をきっかけとして、誤って自分の体の正常なタンパク質を攻撃する抗体が産生されたのではないかという知見もある。また、微小血栓が血管に詰まって組織への酸素供給を妨害している知見も得られている。さらに新型コロナウイルス感染により、腸内細菌叢がかく乱されているという知見もある。

これらの諸仮説は、いずれも並立可能である。複数の原因が複合してロングコロナをもたらしていると考えられる研究者が増えている。

それぞれのメカニズムには、それを取り除く対応策が存在する。抗ウイルス薬により体内に残る新型コロナウイルスをクリアすることができる。免疫システムを押さえる治療により、過剰な免疫反応を抑制できる。微小血栓を溶解できる強力な抗凝固薬もある。

これらのメカニズムの介在を支持する証拠が増えているとはいえ、臨床トライアルが成功するかどうか、確固とした証拠はない。アルトマン氏は「仮説の妥当性は徐々に増えているが、絶対に確実だと言えるまでの根拠がない」と語る。

オクスフォード大学の疫学者マーチン・ランドレイ氏は、このために臨床トライアル実行に踏み出せない研究者も多いと語った。

もしロングコロナの原因が複数あるなら、ある特定の原因に対する治療法が違ふ原因で発症したロングコロナには無効だという事になる。

さらに、臨床トライアルの参加者を想定原因別に分けるための症状一覧表がないことも問題だ。ロングコロナには200以上の症状があるとされている[1]。

そして、倦怠感とかブレインフォグという、最も多いが、悪化したり軽快することの多い消耗性症状を客観的に評価することが困難である。「どんな症状が出たか、どんな薬を飲んだかを写真とともに日記に書き残しておいたが、あとから見ると半分は記憶がない」とブレインフォグも患ったメワール氏は語っている。

「重くなったり軽くなったりしながら、1週間ほどで消えた症状もあった」と。

イギリスで新型コロナ急性期の治療法を検討するRECOVERYトライアルを立ち上げたランドレイ氏は、このような状況があるため、臨床トライアルのデザインが難しくなっていると語った。

RECOVERYトライアルでデキサメサゾンの小量投与が重症の新型コロナ患者の死亡リスクを3分の1に減らしたという結論が出るまでに4か月しかかからなかった。

ランドレイ氏は、ロングコロナの患者と家族からロングコロナの治療法を見つける臨床トライアルを行なうよう希望されたが、彼は、学問的知見も乏しいロングコロナ治療トライアルには参加しなかったと述べた。

## トライアルから生まれた成果

しかし、それにチャレンジした研究者もいる。過剰免疫反応を抑える観点から、痛風治療薬のコルヒチンという以前から広く使われた薬をロングコロナの人々に投与するトライアルが始まっている。

重症化した新型コロナの患者に使われるステロイドホルモンや臓器移植後の拒絶反応防止に使われるシロリムスなどの免疫抑制剤を投与するトライアルも始まっている。

ニューヨーク在住のロングコロナ当事者で、患者主導のロングコロナ研究機関を立ち上げたハンナ・デイビス氏は、抗ヒスタミン薬も小規模のトライアルや臨床報告で「応急処置的効果」がありそうだと考えている。「それを明らかにするだけでも意義がある」と。

シアトルのワシントン大学リウマチ専門家ジェームズ・アンドリュース氏はRSLV-132という実験薬剤を投与して、ロングコロナ患者の過剰な免疫反応を鎮めるトライアルを考えている。

この薬剤投与により、血液中の新型コロナウイルスRNAを追い出そうというものだ。この薬剤はシェーグレン症候群という自己免疫疾患治療に使われており、倦怠感改善に若干の効果が見られている。

激しい倦怠感、脱力、記憶力低下、集中力低下などに対する治療も試みられている。トロント大学の精神科医ロジャー・マッキンタイア氏は、ブレインフォグを対象として、抗うつ剤で認知機能改善効果のあるボルチオキセチントライアルへの参加者を募集中である。



長期間続くロングコロナの心臓血管系症状に対するトライアルもある。血管内皮に炎症があることで、微小血栓が作られ、肺の毛細血管に詰まることで発症しているのではないかという仮説に基づく[2]。

イギリスのNHS財団病院の心臓病専門家ラエ・ダンカン氏のチームは微小血栓を溶かす薬剤を投与するトライアルを準備している。彼女がロングコロナ患者団体にこのプランを伝えたところ「これこそ我々が望んでいたトライアルだ」という熱狂的な返事があったという。

ダンカン氏は、患者たちが自分勝手にインターネットで薬剤を入手して乱用することを防ぐため、使用する薬剤を公表していない。「ロングコロナ患者さんが、今すぐに、何とかロングコロナの苦痛から逃れたいと藁をもつかむ気持ちになるのは理解できる。しかし、出血リスクの高い薬剤であり、モニタリングと慎重投与が不可欠なのだ」と述べている。

すでに、このコンセプトの治療を自己判断で始めている患者もいる。24例を対象とした小トライアルで用いられた3種の抗凝固薬剤を使った処方を実行している者もいる。

しかしこのトライアルは対照群を設定せず、ピアレビューを受けていない[3]。デ  
イビス氏は、フィルターを使って炎症の元となる血液中の微小血栓を除去する「  
アフレーシス」という治療法を求めて旅行する患者もいる。1回に数千ドルかか  
り、待ち時間も数か月だが、この「治療」を希望する人々も少なくないという。

## 希望

理論的にロングコロナに効果があると見られている薬剤のトライアルはまだ始まっ  
ていない。急性期に何種類かの抗ウイルス薬が使用されている。これらの薬剤  
がロングコロナにも有効である可能性があると考えられる研究者もいる。体外に長  
期間残留する新型コロナウイルスがロングコロナをもたらしているという知見も増  
えている。

昨年末、FDAはモルヌピラビルとパクスロビド（ニルマトレルビル+リトナビル療  
法）を新型コロナ治療薬として承認した。レムデシビルもパンデミック初期から  
使用されている。

しかし、価格が極めて高く、安いジェネリック薬の乏しいことから、これらの抗ウイ  
ルス薬をロングコロナに投与するトライアルの計画はない。

モルヌピラビルとパクスロビド投与患者におけるスピノフ解析に基づくロングコロナ改善効果は年末までに発表されるだろう。これは急性期治療を受けた患者をその後6か月間追跡するものである。

レムデシビルを投与された患者のロングコロナ状態を評価する計画もある。イギリスエクセスター大学の老年病学専門医デビッド・ストrein氏は、これらのデータの内容によっては、製薬会社にロングコロナに対する治療効果を検討するように要請が行われる可能性がある」と述べている。

6月1日イギリス国家統計局はイギリスで140万人が新型コロナウイルス感染から3か月以降も体調不良が続いていると発表した。このうち38万人は、2年以上症状が続いているという。

これらの数字が発表された後、ストrein氏が提案した抗ウイルス薬のトライアルについてある製薬会社がスポンサーとなることを承諾した。

ストrein氏は、まだ契約が成立していないので、具体的な会社名を伏せているが、「企業がいつ投資を始めるか、そのタイミングはきまっていないが、薬剤はとて高価である」と語っている。

エール大学のアキコ・イワサキ氏は、これらのトライアルで自己抗体などのマーカーが詳しく解析されるなら、これらのトライアルによって、ロングコロナの原因が解明され、治療法も進歩すると期待できると語っている。「単に治療法を見つけるだけでなく、ロングコロナの本質を解明できる機会となる」と彼女は語った。

イワサキ氏は「これらを適切に進めるためには、大規模でよくデザインされたトライアルをくみ上げる必要があるが、研究者がバラバラでは成功しない。共同で物事を進めることが必要だ」と述べた。

アメリカとイギリスはロングコロナに多額の研究費を投入してきたが、治療法開発費に比べたなら比較的少ない。アルトマン氏は、政策決定者が十分な意志を持っているとは言い難いと語る。

間もなく大きなトライアルが始まろうとしている。しかし参加者の募集はまだ始まっていない。アメリカではロングコロナの実態を明らかにすることに重点を置いた「RECOVER」（RECOVER Yではない：松崎）という大規模研究が準備されていた。

しかし、今年初め、NIHはロングコロナの治療と予防を目指すトライアルに11億5千万ドルを支出すると発表した。

イギリスでは、7月にSTIMULATE-ICPというトライアルの参加募集が開始され、ロングコロナの薬物治療の検討が行われる：抗炎症薬（コルヒチン）、2種類のH<sub>2</sub>ブロッカー（ファモチジン、ロラタジン）、抗凝固薬（リバロキサソール）。

ストrein氏は、自身がロングコロナ当事者であり、トライアルの後半にこれ以外の薬剤の実証トライアルも行うべきだと考えている。これには、免疫抑制剤や新型コロナウイルスワクチンなどが想定されている。

ワクチン接種前に新型コロナウイルスに感染した人々にmRNAワクチンあるいはアデノウイルスベクターワクチンを投与したところロングコロナリスクが9%低下したという報告がある[4]。

## あれこれの治療

これらのトライアルの結果が出るまでは、医師とロングコロナの人々は様々な薬物治療とリハビリテーションを探し求めることになる。

自身がロングコロナであるケンブリッジ大学感染症遺伝子学者キャシー・レイブン氏が伝授されたロングコロナマネージメント・テクニクは、通院先のロングコロナクリニックで、ブレインフォグが始まったときに薬を服用するようにする決まりが必要であるとか、仕事や日常生活での活動量がオーバーにならないように気を付けるなどだった。

レイブン氏は、もうこのクリニックに通院しても、病状が良くなる見込みはないと気づき、通院を止めることにした。「医師はこれ以上どうすることもできない」と匙を投げたようだ。

ロングコロナに似た病状の治療経験に基づいて治療にあたる医師もいる。バングラデシュのバンガバンドゥシェイクムジブ医科大学リハビリテーション専門家タスリム・ウディン氏は、蚊が媒介するウイルス感染症チクングニアで慢性の筋力低下に悩まされる患者を診てきた。

その治療の基本は、運動後の筋肉疲労という状態を悪化させないように、一人一人の状態に応じて丁寧に弱った筋肉のリハビリを行うことである。彼は、このやり方で多くの人々はロングコロナから回復するが、まったく効果のない人もいると語っている。

証拠に裏付けられた対処法がない中で、ロングコロナに対するあれこれの治療がかえってマイナスとなる恐れがあると指摘する研究者もいる。

国立国際医療研究センター疾病管理予防センター副所長シンイチロウ・モリオカ氏は、ロングコロナの治療と称して、塩化亜鉛をしみこませた綿棒で上咽頭をこする擦過療法がおこなわれていることについて、新型コロナウイルスの主要な感染部位における炎症を減らすことが目的とされているが、対照群を設定せずに少数例の治療結果だけをもとに確実な効果があると主張している事は適切でないと述べている[5]。

「この治療法は証拠に基づいたものではなく、患者にある程度の損傷をもたらすものだ。無作為コントロール試験により効果の有無を検証することが必要だ」と彼は述べている。

現在までに、日本で、ロングコロナ治療について、この擦過療法を含む何らかの無作為トライアルが組まれている情報はない。

ロングコロナの原因が運動不足にあると言われたロングコロナ患者はメワール氏に限らない。

ダンカン氏は、本当に効果があるのかどうかわかっていないのに、徐々に運動量を増やすようにアドバイスする医師が多いことを指摘する。

ウイルス感染症後に筋力低下が出現する慢性疲労症候群や筋痛性脳脊髄炎患者にこの治療法を行うと、かえって病状が悪化することが分かっている。この「運動量漸増療法」をロングコロナ患者に行うべきではないとダンカン氏は述べている。

今、メワール氏は、ロングコロナ外来の医師への相談や医学文献の探索を止めることにしている。ロングコロナ発症から2年経ち、症状は少しずつ軽くなり始めている。しかし、彼女はこれまでの経験から、少しでも無理をしたなら、症状が再発すると分かっている。

彼女はインターネットを通じて他のロングコロナ者の情報により入手した総合ビタミン剤を服用し、インドの「アーユルヴェーダ」による治療法を検索している。「ロングコロナの原因をつきとめるよりも、どうやって自分が健康になるかを考える方が大事だ」と彼女は結んだ。