

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2022年8月27日

Nature:

はたして微小血栓がロングコロナの原因なのか？

【松崎雑感】

ロングコロナ解明の道遠しといった論説です。今年の6月20日コロナ情報でも詳しく紹介した問題です。例によって、高額の血液浄化治療が幅を利かせているという状況もあるようですが、患者さんの苦しみを何とか早く解決しようとする研究者の苦闘は続いています。

はたして微小血栓がロングコロナの原因なのか？

Willyard C. **Could tiny blood clots cause long COVID's puzzling symptoms?**. *Nature*. 2022;608(7924):662-664. doi:10.1038/d41586-022-02286-7

微小血栓がロングコロナを引き起こしているという仮説は論争中。しかし危険を冒して治療を求める人々も少なくない

イギリス、ブリストルのイラストレータ、ララ・ホーソン氏は新型コロナ感染が収まったのに、さまざまな体調不良が出始めた。

まさか感染の後遺症ではないだろうと思った。最初は軽い症状だった。「ワクチンは三回受けた。しっかり免疫が付いているはずだ」と思っていたが、数か月後、耳痛、耳鳴り、鼻閉、頭痛、めまい、動悸、筋肉痛など様々な症状が彼女を襲った。このまま衰弱して起き上がれなくなるのではという不安が襲った。

彼女は医師から「ロングコロナ」という診断を受けた。これは彼女が怖れていた病名だった。

この状態から抜け出す道を見つけられず、絶望的となっていた。

その時ガーディアン紙で血栓がロングコロナの原因かもしれないという記事を読んだ。彼女は血液をフィルターにかけて血栓を取り除く治療を行っているというドイツの医師に連絡した。

しかし、治療まで何か月も待たなければならないと知って、予約をあきらめた。もしすぐに治療を受けられるなら受けていただろうが、これ以上一刻も待てないというほど彼女は体調不良に追い詰められていた。

専門家はロングコロナと苦闘している。数百件の論文が発表されたが、メカニズム解明には至っていない。

最近、微小血栓が重要な臓器の血流を阻害して様々な症状を出しているという仮説に専門家と多くの一般の人々が興味を示している。

ツイッターでこのような仮説を広めている南アフリカステレンボッシュ大学の生理学者エテルシア・プレトリウス氏と、リバプール大学システム生物学者ダグラス・ケル氏は、ロングコロナ患者の血液中の微小血栓を画像で確認し、世界に最初に発表した。

彼らは、微小血栓がロングコロナを引き起こしていることは否定のしようがなく、血栓溶解療法のトライアルを行うべきだと主張している。プレトリウス氏がガーディアンに投稿した文章を、ホーソン氏が目にとめたわけだ。

しかし多くの血液内科と新型コロナ研究者は、根拠がないのに血栓仮説が先走りしていることを懸念している。大規模な臨床トライアルで、確実な証拠を明らかにする必要があると考えている。さらに、仮説段階の安全性の保障されていない治療法を多くの人々が受けたいと思っていることにも警鐘を鳴らす。

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、ロングコロナのメカニズムについてまだほとんど手掛かりがつかめていないと語っている。

血栓の連鎖反応

プレトリウス氏とケル氏は10年ほど前に研究で知り合った。プレトリウス氏は、鉄と血液凝固の関連を研究していた。彼らは、多くの疾患で異常な血栓がたくさんできていることを知った。

彼らは、鉄イオン、タンパク質、ウイルスや細菌の断片が血栓を作るきっかけになっているのではないかという仮説にたどり着いた。

血液凝固は複雑なプロセスだが、血管内を流れているフィブリノーゲンという紡錘状のタンパク質がカギである。

組織障害が発生すると、細胞はトロンビンという酵素を分泌して、フィブリノーゲンを不溶性のフィブリンに変換する。フィブリンのネットが出血部をカバーして血栓が完成する。

ケル氏はこのような血栓を顕微鏡で見ると、スパゲティのように見えると表現している。しかし、多くの炎症性疾患で見られる血栓は「生煮えのパスタがくっつきあったような」極めて奇妙な形態だという。

彼らのチームは、フィブリンが糸状の「アミロイド」風の様態を示していると報告している[1]。ケル氏は「このような異常なフィブリンは、最初わずかな異常があるだけで十分である。その後連鎖反応のように異常なフィブリンが作られる」と説明している。まるでクロイツフェルト・ヤコブ病を起こすプリオンのような形態になるという。

プレトリウス氏は、このような血液凝固障害の患者で異常血栓を観察していたが、ケル氏はアルツハイマー認知症、糖尿病、パーキンソン病など多くの病気でこの異常血栓を経験していた[1,2]。しかしこの知見は最近まで世間の注目を惹きつけなかった。

コロナパンデミックが始まってから彼らは、アミロイド検出用の色素を用いて異常フィブリンの検出を行った。健常ボランティア13名、新型コロナ10名、糖尿病10名、ロングコロナ患者11名[3]。

その結果、急性コロナとロングコロナ患者から、これまで他の疾患で観察されたことのない多くの微小血栓が発見されたという。別の80名のロングコロナ患者でも、全例に微小血栓が検出された[4]。

ロングコロナ患者の微小血栓に関する論文を発表したのは彼らのグループだけである。

しかし、シェフィールド・ハラム大學生物分子科学研究所の神経科学者キャロライン・ダルトン氏は、未発表だが、同じ所見を観察しているという。

彼女のチームは自動的に血栓数を計測できる装置で検査を行った。新型コロナ未感染群、感染急性期後群、ロングコロナ群それぞれ25名程度を検査したが、すべての群で微小血栓が確認された。

しかし、未感染群では、他の群よりも微小血栓が少なく、サイズも小さかったという。また、ロングコロナ群では大きな血栓が多く見られたという。急性期後群では、中間の値だった。

このチームは、新型コロナウイルス感染で微小血栓が多数発生し、その後減少するが、ロングコロナ患者では微小血栓が存在し続けることが多いと結論を出した。

ダルトン氏は倦怠感の重さが微小血栓の数と関連しているという少数例を対象とした調査結果も持っており、微小血栓がロングコロナのメカニズムの原因である可能性が高まっていると述べている。

ロングコロナは、多くの点で、原因が未解明のままである慢性疲労症候群に似ている。NIHのモーリー・ハンソン氏は、プレトリウス氏とケル氏の研究は、慢性疲労症候群について1980年代に主張された微小血栓原因説の再紹介であると考えている。

プレトリウス氏とケル氏は慢性疲労症候群患者にも微小血栓を見つけているが、その量はロングコロナよりずっと少ない[5]。プレトリウス氏は、微小血栓が慢性疲労症候群の原因をすべて説明できるものではないと述べている。

微小血栓のミステリー

これらの微小血栓がどこで作られているのかはまだわかっていない。しかし、プレトリウス氏とケル氏は、新型コロナウイルスのスパイク蛋白が微小血栓を作り出すのではないかと考えている。健常人の血漿にスパイク蛋白を加えるだけで、異常な血栓が出現したという[6]。

スパイク蛋白が血栓に関連しているとする証拠がある。

6月に投稿された査読前論文で、ハーバード大学のチームが、ロングコロナ患者の血液中に新型コロナウイルスのスパイク蛋白を検出したと報告している。

スウェーデンの研究者からは、試験管内でスパイク蛋白のペプチドからアミロイドを突くことができたと報告がある[8]。

こうした異常なフィブリンがテンプレートとなって、微小血栓を作り出すのかもしれないとスウェーデンのリンケピン大学のタンパク質化学者ソフィー・ナイストローム氏（[8]の著者）は述べた。

カリフォルニアの研究者は、実際にフィブリンがスパイク蛋白に結合していることを明らかにした。

2021年にプレプリントサーバーに投稿した論文では、この2種類のタンパク質の結合により、炎症が増加し、難分解性の血栓が発生したという[9]。しかしこれらの知見によりなぜロングコロナが発症するのかは明らかになっていない。

もしスパイク蛋白が異常な血栓を作り出す原因になっているならば、スパイク蛋白を成分とするあるいはスパイク蛋白を合成する指示を出す新型コロナワクチン接種によっても、異常な血栓が作られることになるのだが、これまでに、ワクチンのスパイク蛋白成分が血栓を作り出す直接証拠は得られていない。

ともあれ、プレトリウス氏とケル氏は南アフリカ医学研究委員会からグラントをゲットしている（アストラゼネカワクチン接種により稀な血栓症が発生した症例は、別のメカニズムに基づいて発症したと考えられている([Nature 596, 479–481; 2021](#)))

ワクチンにこのような安全上の懸念がもたれることは決して望ましいことではないとタンパク質科学専門家リンケピン大学のハマーストローム氏は述べている。

「必要以上に懸念を発するつもりはないが、もしワクチンがロングコロナに関連している場合があるとすれば、それについて、解明をする必要がある」と語った。メイヨークリニック、ワクチン研究グループのグレゴリー・ポーランド氏もこの指摘に同意する。

「新型コロナウイルスとそのスパイク蛋白が血栓を作るうえで重要な病態生理学的役割を持っていると考える。その時に、ワクチンが関与しているのか、していないのかはわからない」と語った。

データ不足

微小血栓がロングコロナ発症に関与しているという可能性は大いにありそうだと多くの研究者は考えている。そして、この仮説がこれまでに血栓形成に関して分かっているデータに良くあてはまるとされている。

重症の新型コロナ患者ほど、血栓が多くできることはすでに明らかになっている。新型コロナウイルスは、体中の合計10万キロメートルの血管の細胞に感染して、炎症と血栓をもたらす。

これらの血栓は、様々な影響を生体にもたらす。ハーバー医科大学の病理学者ダニー・ジョニク氏のチームは新型コロナで亡くなった患者の組織を調査し、毛細血管が詰まり、酸素を組織に届けるために血管新生が起きていることを見出した[10]。

この新たな血管は蛇行し、血流が乱流となって、新たな血栓が出来やすい状態となっていた。

感染から数か月経って血栓が出来やすい状態になる証拠を発見した研究者もいる。トリニティカレッジの血栓症専門家ジェームズ・オドネル氏のチームは、急性期を生き延びた患者の25%に「明確で異常な」血栓の増加が見出されたと発表している[11]。

「問題は、こうした異常な凝固反応が本当にロングコロナの症状をもたらしているかどうかは明らかになっていないことだ。もしかして、稀ではあるが新型コロナ感染症の本質的症狀のひとつかもしれない」と彼は語っている。

ファイスティン医学研究所の血液学専門家アレックス・スパイロプロス氏は、微小血栓仮説が「とてもエレガントなメカニズム」と述べている。

ただし、客観的検査マーカーと臨床症状の関連を明らかにできるデータがとても少ないことが問題だと考えている。「どの研究者にも、独断的な傾向があることが心配だ」と彼は語った。

マクマスター大学血液凝固学専門家ジェフリー・ワイツ氏は、プレトリウス氏のチームが用いている微小血栓検出法は、「まったく標準的な手法ではない」と指摘している。

「他の研究者による追試が必要だ」と彼は語る。微小血栓は検出が難しい。病理学者であれば、組織の中に存在することを画像で証明できる。しかし血液学者は画像よりも、凝固異常マーカーを見つける方が大事だと考えがちだ。

ロングコロナに関する大規模な調査では、凝固異常のサインを見つけ出すことができなかった。

NIHの感染症専門家マイケル・シュネラー氏のチームはロングコロナとなっている者を含む新型コロナ患者189名を詳しく調査して、120名の対照群（未感染者）と比較した[12]。この研究では微小血栓に関する調査は行ってない。

しかし、もし微小血栓が毛細血管を閉塞していたなら、それを反映する何らかの所見、つまり、毛細血管の豊富な肺、腎臓などに明らかな障害が確認されるはずだとシュネラー氏は語った。

さらに微小血栓があると赤血球も破壊され、貧血が起きるはずだ。しかし、シュネラー氏のチームは、これらを表す検査上の異常は見出されていないと報告している。

プレトリウス氏とケル氏は、前記の調査で微小血栓の証拠が得られなかったとしても、微小血栓が存在しないという証明にはならないと語っている。

ロングコロナの主要な問題のひとつは「つらい症状のある患者に対して、いろいろな検査を行っても、結果が正常範囲であることだ。こうなるとこの患者の立つ瀬がない」とプレトリウス氏は述べた。

彼女は他の研究者が、論文を読んで、是非とも追試してもらいたいと希望している。「そうなれば実のある討論ができる」と。微小血栓がロングコロナの原因であるかどうかは、最終的には、抗凝固療法を行って病状が軽くなるかどうかで証明されるだろうと彼女は語った。

これについては、若干の証拠がある。2021年12月の彼らのプレプリント論文で、ケル氏とプレトリウス氏は他の研究者とともに、ロングコロナ患者24名について、2種類の抗血小板薬と1種類の抗凝固薬を投与するトライアルを行い、ある程度の効果が見られたと報告している[13]。

主要な症状は軽快し、倦怠感も減ったとのことである。微小血栓量も減ったという。

プレトリウス氏とケル氏は、これまでの成績を正式に発表する前に、さらにデータを集めようと考えている。

しかし、他の医療チームはすでに、ロングコロナ患者に抗血小板薬などによる治療を行っている。

中には、人工透析的な治療を行って、フィブリノーゲンや様々な炎症誘起分子を除去することも行っている。しかし、オドネル氏は、こうした治療を行うのは時期尚早だと考えている。

彼自身もロングコロナでは血栓傾向が高い患者がいることを認識している。しかし、小規模トライアルの結果を根拠にして、多くの人々の治療実施に「飛躍」することを黙ってみているわけにはいかないと語った。シュネラー氏もこれに同意する。

「抗凝固療法を誰彼となく行うことは望ましいことではない。正常な血液凝固能力を妨げることになる。もしケガをしたなら、命にかかわる出血を招く恐れがある」

ケル氏は、ロングコロナに対する治療法が公式にコンセンサスを得るまで待つことはできないと感じている。

「ロングコロナ患者は大きな苦痛を抱えて暮らしている。絶望的な状況なのだ」と彼は語る。アルトマン氏は、こうした苦痛を理解している。彼はほとんど毎日「何か治療トライアルはありませんか？なぜこんなに待たせるのですか？」というメールを患者から受け取る。

しかし彼は「パンデミックの最中であっても、研究者は手順を踏んで調査研究を続ける必要がある。これまでのデータを無駄にしているのではない。まだ機が熟していないのだ。これまでのデータを集積して、適切な結論を得るために協力が必要だ」と彼は述べた。