

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2023年10月23日

Nature:

ロングコロナ研究が進まない。抜本的なてこ入れが必要

【松崎雑感】

細菌やウイルス感染症を切り抜けても、後遺障害が結構あります。ポリオでは、麻痺が永続的に続きます。新型コロナでも、20人に1人は後遺障害が長期間続く様です。億人単位で感染する病気ですから数億人がコロナ後遺症に悩まされることとなります。研究と治療のための資金を思い切ってこの分野に投資すべきだというNatureの論説です。

ロングコロナ研究が進まない。抜本的なてこ入れが必要

McCorkell L, Peluso MJ. Long COVID research risks losing momentum - we need a moonshot. *Nature*. 2023;622(7983):457-460. doi:10.1038/d41586-023-03225-w

今後10年間でロングコロナ研究に毎年10億ドルを投入したなら、数百万人の人々の生活の質を改善し数兆ドルの経済損失を防ぐことができる

新型コロナは、感染症の慢性的後遺症のメカニズムと治療法を突き止める最上のチャンスが研究者にもたらした。

感染症の後遺症がなぜ起きるのか、どのように治療すればよいのかまだ十分に分かっていない。後遺症に苦しむ人々は、仮病ではないかというスティグマにさいなまれることが多い。

ヘルスケアシステムはほとんどこの状況に対応しておらず、後遺症に苦しむ人々がどれくらいかも十分わかっていない。新型コロナに感染したきわめて多くの人々はPCR検査などで診断される。患者支援団体とメディアは、急性期を切り抜けた少なくとも人々に慢性の症状が続くことがあることを2020年末までに認識していた。これがロングコロナである。

パンデミック当初から、我々は第一線でロングコロナの患者を調査してきた。その結果、認知機能障害、倦怠感、息切れ、疼痛などが月単位、年単位で続くことを見出した。この三年にロングコロナはある程度解明されてきたが、ロングコロナ研究の勢いがそがれていることに懸念を示さざるを得ない。

ロングコロナ研究では相互連携がうまくいっていない。個々の専門家や臨床家は自分の狭い分野、例えば呼吸器疾患、神経疾患、循環器疾患などの領域だけで研究の交流を行っていることが多い。ロングコロナの根本原因を明らかにするための臨床トライアルはほとんど行われていない。

臨床トライアルを迅速に行う上で必要なコーディネート、長期的資金供給が不足しており、有望な治療法を持つと考えられる専門家や医薬企業などが簡単にトライアルに参入できない状況となっている。一方、一般社会は、これからはポストコロナだと称して、コロナへの関心を失いつつある。しかし、コロナは再び増え始めている。

連邦政府は、今後10年間に少なくとも毎年10億ドルを拠出して、ロングコロナ研究を抜本的に進めることが必要だ。これが世界全体のロングコロナの研究と対策を促進するきっかけとなるだろう。

これには前例がある。2016年、連邦議会はがん研究に18億ドルを支出するという21st Century Cures Actを制定して、がん治療の促進を図った。なかでもCancer Moonshot initiativeにより、がん生物学をはじめとした240件の研究プロジェクトが立ち上げられた。

それにより、数10億ドルの資金が様々ながん研究の分野に投資された。NIHに毎年30億ドル以上が投資されて、HIV/AIDSの検査と治療研究が進み、この疾患の治癒に向けた成果が生み出された。

このような投資は見返りが大きい。CDCは新型コロナ感染者の6%がロングコロナとなると推計している。アメリカで1800万人、世界全体で6500万人がロングコロナとなるだろうという推計もある

アメリカでは、今後5年間でロングコロナによる経済損失は3兆ドルとなるだろうと予測されている。

実に多くの人々が無視されている

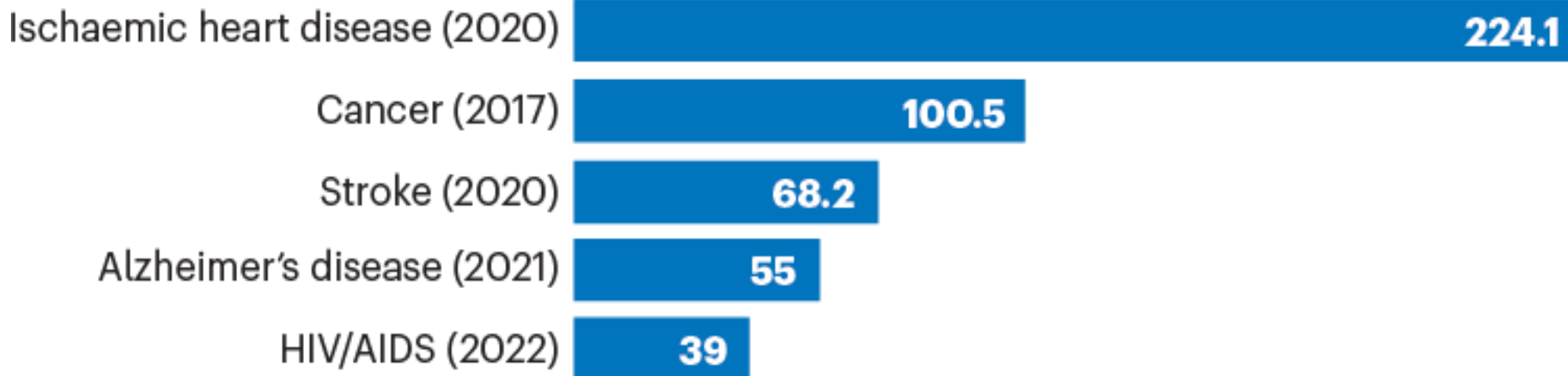
このままでは、ロングコロナに悩まされる人々が10年以内に心臓病を持つ人と同じ数になる

感染後慢性後遺症

ロングコロナだけで現在世界全体で六千五百万人 ↓ すべての感染後遺障害今後10年で2億人 ↓



High-priority medical conditions



*Assuming that 10% of confirmed SARS-CoV-2 infections so far result in long COVID;

†Assuming that half of the world's population contracts COVID-19 over the next 10 years,

and 5% of those people develop long COVID; *Myalgic encephalomyelitis, also known as chronic fatigue syndrome.

ロングコロナ対策は、経済損失を減らすだけでなく、感染後ロングコロナになった人々とならなかつた人々の特徴を精査することにより、発症メカニズムを明らかにして、治療につなぐことができ、数千万人の人々の生活の質を向上させることにつながるだろう。

コロナ以外の感染症後遺症に苦しむ人々を救う道も開けるだろう。

今後何世代にもわたる人々の病苦を減らすだろう。研究者や臨床家が感染症を全く別のやり方でとらえる発想の転換をもたらすだろう。

今どこまで進んでいるか

感染症罹患後の重い後遺症が、数か月も、数年もあるいは一生続くメカニズムは現在研究中である。しかし、現在のところ診断に有用な妥当なバイオマーカーは見つかっていない。

共通の生物学的メカニズムが存在することは間違いがないのだろうが、まだ見つかっていない。症状を緩和する治療法はもとより根本療法についても認可されたものはない。

新型コロナパンデミック前にも、多くの感染後後遺症が存在することは明らかになっていった。2020年現在、ヘルペスウイルスとエンテロウイルス感染に起因する筋痛性脳脊髄炎（myalgic encephalomyelitis）、すなわち慢性疲労症候群の患者が、アメリカで250万人、全世界で2400万人いると推定されている。

2020年現在、アメリカでボレリア（代表的には *Borrelia burgdorferi*）と呼ばれる細菌を持ったダニ咬傷で感染するライム病患者のうち190万人が、倦怠感と様々な神経症状に悩まされる後遺症に陥っている。また、エボラ出血熱のサバイバーの75%が筋痛、発熱、倦怠感などの後遺症で苦しんでいる。 *Giardia duodenalis*（十二指腸ジアルジア）という寄生虫に感染した人々の40%が10年後も下痢や倦怠感に悩まされているという。

これらを踏まえると、ロングコナは、これまでに指摘されている感染後遺症と違い、格段に注目を浴びているということになる。

これまでHIVやエボラ出血に取り組んできた研究者の業績があったことも幸いして、ロングコナの解明と対策に向けた研究と臨床対応が、本論文の共著者をリーダーとするカリフォルニア大学のチームなどにより、2020年という比較的早い時期から開始された。

現在、NIHのRecoverプログラムなどを通じて、ロングコロナ患者数に関する疫学調査が進行している。生物学的メカニズムと、治療トライアルが開始されつつある。

現在、発症メカニズムとして想定されている6種のうちいくつかについて、可能性のある結果が出始めている。

ロングコロナ患者において、可能性のある血液および細胞性炎症マーカーが見出されている。成人に潜伏しているEBウイルスがロングコロナ患者で再活性化していることも明らかになった。米英南アのチームは、新型コロナウイルスが微小血栓を作り出し、臓器障害をもたらすことを見出した。

コロナ患者では、自己免疫状態が亢進しており、ロングコロナが自己免疫的機序で引き起こされている可能性が指摘されている。コロナ感染によりミトコンドリア機能が障害されていることが、わずかな労作後の倦怠感をもたらしている可能性も示唆された。

新型コロナウイルスが感染急性期を過ぎると体内から完全に消失するという考え自体にも疑問が呈されている。感染から6か月たってもウイルスの断片が残留していることも多くの研究で明らかにされている。

しかし、わからないことはまだ多い。短期間に、ロングコロナ患者の細胞生物学的状態、バイオマーカーの発見、治療トライアルの立案と実施が行われているが、カギは、研究資金が十分に今日供されるかどうかにかかっている。

6 項目の優先課題

これまでに15億ドル以上のロングコロナ研究費が投入されている。しかし、これらの資金の期限は最長4年である。研究をさらに進めるためには、今後10年以上にわたり数十億ドル以上の研究費が必要である。出資者、再作決定者、研究者、製薬企業、患者団体などは、いかに上げる6項目の課題を優先的に実現する必要がある。

ロングコロナの定義の確立

ロングコロナの定義が統一されていない。様々な研究者挙げる新型コロナ重症化の基礎疾患は、糖尿病、心臓病からアルツハイマー病など広い疾患にわたっている。また、ロングコロナの定義を、症状が3か月以上続くこととする研究者もいれば、30日でよいとする研究者もいる。ロングコロナ定義統一に向けては、WHOや米国国立科学工学医学アカデミーなどが作業を続けている。

しかし、各々の研究者は自分たちの研究に最も都合の良い定義を用いて研究を続けている。このままでは「オレンジとリンゴを比べる」ような定義の混乱を招くだけだ。そのため、そもそもロングコロナという病気があるのかどうかという疑問をも引き起こしている。

とりあえずは、最低限の措置として、研究費を申請する際に、各研究者が用いるロングコロナの定義を明らかにしたうえで審査をする仕組みに変えることが必要だろう。

ロングコロナの定義を完全に統一することは無理だろう。今後数年のうちに、より特化した患者データが集積されなければ、定義の統一を検討することはできないだろう。

その場合、2020年から21年のデータに適用することは難しくなるかもしれない。さらに、入院患者をベースにした研究と外来患者をベースにした研究を、単一の定義で論ずることも難しいだろう。ロングコロナ症状があっても、何らかの理由でPCRがマイナスあるいは不明である患者の取り扱いをどうするかも課題だ。

以上を考慮すると、ロングコロナであるかどうかの特異性に基づいた複数の定義を作り、各々の研究に適した定義を使用するというやり方が現実的かもしれない。臨床の場では、できるだけ広い人々がロングコロナと定義される方が、もれなくケア治療を行う上でメリットが大きいだろう。基礎的研究に際しては、できるだけ厳密な定義が必要だろう。ただし、対象者を必要以上に限定しないような配慮も必要だろう。

専門家の他分野協力推進

この8月にサンタフェでロングコロナに関する他分野共同国際会合Keystone symposium on long COVIDが実施された。この種の会合こそがロングコロナの発症メカニズム解明に携わる臨床専門家、感染症専門家、神経科学者、循環器専門家、呼吸器病専門家などに臨まれたものだった。

これまでに、ロングコロナ研究に参加した様々な人々が協力する様々な動きが広げられてきた。財団、患者団体、などがこれらのセミナーを主催したり、オンラインによる参加を主導してきた。しかし、ロングコロナなどの感染後後遺症対策を目指して公的機関からの資金供給を受ける多分野の中心組織が確立されたことで、共同がさらに進むことが期待される。

アメリカでは、NIHのOffice for Infection-Associated Chronic Conditions Researchが幅広い団体を糾合した研究のコーディネーションが行われると期待される。[Office of AIDS Research](#)も同様な役割を果たしている。

この機関はNIHにおいてHIV/AIDS研究に対して優先的に予算を配分するコーディネーションを行っている。このような仕組みは他の国でも見られる。

パンデミック当初の検体を適切に処理解析する

ロングコロナ研究は18か月前に始まった。当時、研究者らは新変異株、ワクチン、治療法などの諸因子が比較的単純だったために、解析が容易だった。PCR検査がある程度世界中で出来るようになった。多くの人々がマスクをして、社会距離を保って行動していた。別の感染症の流行はほとんどなかった。

しかし現在では、複数の変異株が同時流行し、再感染も多く、PCR検査はあまり行われなくなったり、ワクチンの種類が多くなり、接種回数もさまざまになっているため、ロングコロナの背景因子をそろえてメカニズムを解析することが極めて難しくなってしまった。

幸運なことに、2020年の時点で、比較的均一な患者背景を持った人々の検体採取が十分行われていた。現在、パンデミックの初期に集積されたこれらの臨床資料と検体を適切に整理し、すべての研究者が平等に活用できる仕組みを作ることである。このようなレポジトリでは、European Biobanking および BioMolecular Resources Research Infrastructureが代表的である。

生体マーカーをできるだけ早く見つけること

バイオマーカーが見つかるまで研究者や製薬メーカーが何もしないでよいとは思わないが、信頼できるバイオマーカーが発見されたなら、それは革命的なこととなるだろう。ロングコロナには複数のメカニズムがあると考えられ、すべてを網羅するようなバイオマーカーを発見できるとは思われない。

いくつかのメカニズムの組み合わせで、様々な病態のロングコロナが発症すると考えられる。一貫性を持つ計測可能な病態生理学的異常はまだ発見されていない。ロングコロナ患者の血液中に新型コロナウイルスの蛋白を検出したという研究チームの報告がある。これが特定の臓器病変の原因かもしれない。患者の運動耐容能もバイオマーカーとして測定されている。いくつかのマーカーの組み合わせでロングコロナが発症していると考えるのが最も現実的だろう。

もしバイオマーカー候補が特定できれば、Recoverトライアルで収集された大規模な検体資料など、パンデミック当初の検体を用いて、検証作業を行うことになる。この作業は、われわれが提案するOffice for Infection-Associated Chronic Conditions Researchのような機関でもコーディネートすることができる。

医学実験に十分な投資をすること

世界中の40万件以上のトライアル情報の集積先ClinicalTrials.govを検索すると、ロングコロナに関するトライアルは412件ヒットした。うち240件は治療的介入に関するものだが、対象者募集中トライアルは91件のみである。

行動療法あるいはリハビリテーション療法以外の薬物療法トライアルは12件だけである。巨大製薬企業は現在日和見場を決め込んでいる。

リスクキーな薬物開発に取り組んでいる多くのバイオテック企業は、資金不足に悩んでいる（成果が出るとしても10年はかかるため）。このギャップを埋めようとする篤志の財団や個人的出資者はいるが、US Office for Infection-Associated Chronic Conditions Researchのようなハイリスクハイリターン of 事業に投資するメカニズムを持つ機関が、研究機関や製薬産業に、ロングコロナ治療法を探索する実証トライアルへの投資を取り持つことが大事であろう。

このようなトライアルは、参加人員10～50人で、特定の薬剤のロングコロナへの直接の効果を検証するのではなく、想定される様々な発症メカニズムにどのように薬剤が作用するかを明らかにして、引き続く薬剤開発につなぐことのできるトライアルとする。

われわれの一人は、財団の資金を使って、モノクローナル抗体が臓器に潜伏している新型コロナウイルスを排除できるかどうかを検証する実証試験を行っている。

免疫調整薬や抗血栓剤を用いた治療の研究も行っている。アメリカでは、ロングコロナ患者がFDAに病歴や治療歴を提供するという取り組みも行われている。

あれこれの期待の持てる研究に迅速に資金が支出されないことが最も大きな問題となっている。財団からの資金あるいは、制限なく使える資金の供給が決まるまでに6～12か月待たされる。

プロジェクトへの資金提供が決まっても、トライアルが始まるまでにさらに1年かかることも多い。さらに、臨床トライアル申請にどのような法的書類が必要なのかはつきりしない、トライアル管理当局が、トライアル参加者に必要な要件をどのように考えているのかわからない、患者の申告だけで薬物治療の効果を判定して良いのか等の不明確事項が山のように控えている。

FDAや欧州医薬品庁などの機関は、ロングコロナ治療薬に関するレビューを促進できる権限がある。これは新型コロナ急性期において実行された例がある。アメリカでは、fast trackあるいは breakthroughという形で、効果が明らかでない場合、緊急に必要な治療法の迅速承認がなされた。

これと同じ形を踏襲できるはずだ。患者の自己申告で効果が確認された場合、その治療を承認できるはずだ。

研究の成果を臨床の場で的確に生かすこと

1991年、Ryan White CARE Act（包括的エイズ資源緊急法）により保険未加入の貧困層のHIVケアのために2億2千万ドルの連邦予算が支出された。

その後この分野で20億ドルの予算が支出された。この法律により、HIVに対するスティグマが減り、50万人以上が治療を受け、HIVケア専門士数千人が生み出された。

ロングコナは、経済的人種的不平等に苦しむ人々に多くの障害をもたらした。ロングコナなどの感染症後遺障害に悩む人々に適切な臨床ケアプログラムを提供できれば、これらの人々のQOLが改善するだけでなく、治療ケア方法の研究へのこれらの人々の協力もさらに得られるだろう。そうなることにより、臨床の場に、研究成果が迅速に還元されるようになるだろう。

包括的対応

今ロングコナケアに投入されている努力は、来るべき別のパンデミックがもたらすはずの慢性的後遺障害の対策にも生かされるだろう。研究者と臨床に携わる人々がそのような事態に備える能力が養われるだろう。さらに、新たなパンデミックが起きた時に、いち早く後遺障害の研究と対策に当たる人々と組織への経済的支援基盤が確立することが期待できる。

感染症は急性期を切り抜ければ、それで一件落着という古い概念を改めることが必要である。抜本的革命的ロングコナ対策が実行できたなら、人類が感染症と対峙するこれまでの常識を根本的に転換することができるだろう。