

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2024年4月8日

Nature

ロングコロナの根治療法が見つからない：患者団体の要請により臨床研究
の見直しが進んでいる

【松崎雑感】

感染者の1～3%がロングコロナの状態になっていると考えられます。

感染後、できるだけ無理をしないことが重要です。徐々に対処法が解明されていると思いますが、国際的には、まだまだ臨床トライアル進行中のようです。

ロングコロナの根治療法が見つかっていない：患者団体の要請により臨床研究の見直しが進んでいる

Fairbank R. **ロングコロナ still has no cure - so these patients are turning to research.** *Nature*. 2024;628(8006):26-28. doi:10.1038/d41586-024-00901-3

主要なロングコロナ治療トライアルではまだめぼしい結果が出ていない。患者たちは臨床トライアルに注文を出し、改善が進んでいる

2020年3月にリサ・マコーケルがコロナ-19に感染したとき、彼女の症状は軽度でした。彼女の医師は、彼女に自己隔離を指示し、数週間で回復するだろうと言いました。しかし、数か月経っても体調不良は治りませんでした。

カリフォルニア大学バークレー校で公共政策の修士号を取得しようとしていたマコーケルは、疲労、めまい、息切れなどにさいなまれ続けました。以前は熱心なランナーだったマコーケルは、わずかな労作でも動悸が出現することに気づきました。

彼女は体調不良の理由を医師に問いかけましたが、すぐに医師が、この問題にほとんど理解と知識を持っていないことに気づきました。

事態を複雑にしているのは、パンデミックの初期にコロナウイルスSARS-CoV-2の質の高い検査が限られていたため、多くの医師が彼女の症状が本当にコロナ-19によるものなのか疑問に思ったことです。「私のことを真剣に受け止めてくれる医療スタッフがいませんでした」とマコーケルは言う。「そのせいで、私は医療システムからはじき出されてしまいました」

マコーケルは、同じ不可解な症状やフラストレーションを経験している人々に目を向け、後にロングコロナと呼ばれるようになる人々のためのサポートグループに参加しました。メモを比較するうちに、マコーケル氏と他の数人(その多くは研究経験者)は、自分たちが共有している情報が、ロングコロナ患者だけでなく、この疾患を研究しようとしている人々にとっても役立つ可能性があることに気づきました。

そこで、彼らはPatient-Led Research Collaborative(PLRC)という非営利団体を設立し、ロングコロナやその他の慢性疾患に関する基礎研究や臨床研究の設計、アドバイス、さらには資金提供を行っています。

同グループが実施し、2021年に発表された調査では、この疾患を持つ人々が経験する200以上の症状が収集されています(H. E. Davis et al. eClinicalMedicine 38, 101019; 2021)。

これは、ロングコロナの地図のようだとたとえられます。「この取り組みによって、社会の関心が高まりました」と、ユタ州ソルトレイクシティの医師で、ロングコロナと関連疾患を持つ人々の治療を専門とするルシングダ・ベイトマンは言います。「そこから、より幅広い理解と関心が芽生えたのです」

過去数年間、この研究と同様の患者主導の取り組みは、ロングコロナに関する研究プログラムを形成し、他の方法では未開拓であったかもしれない治療法の初期臨床試験を開始するのに役立ちました。

多くの患者支援者は、この取り組みを重要視し、今回の結果は、米国国立衛生研究所(NIH)が主導する11億5,000万米ドルのRECOVERイニシアチブが資金提供するプログラムから得られた現在の知見よりも、ロングコロナの理解を深めるのに役立つと考えています。ロングコロナ患者とその支援者は、ロングコロナ患者のニーズに必ずしも耳を傾けていないとして、RECOVERイニシアチブを批判しています。

ロングコロナの症状をおして研究に協力することは、極めて困難が伴いますが、多くの支援者は、ロングコロナ患者には、それ以外の選択の余地がないと述べています。

「やるしかないのです」と、英国の国民保健サービス病院トラストで研究への患者のために臨床トライアル参加のコーディネータを勤めるマーガレット・オハラは言います。オハラはロングコロナのために病休中です。この研究について、彼女は「臨床トライアルに参加しなければ道は開けない。このまま寝たきりになってもよいのか」と述べている。

症状の多彩さ

PLRCによるロングコロナの症状に関する調査は、ロングコロナに関する最初のしっかりした調査研究でした。著者らは56カ国の約3,800人を対象に調査を行い、その多くがPLRCの発祥者であるネットワーク「Body Politic」を含む、世界中のさまざまなロングコロナ支援グループのメンバーでした。著者らがデータを解析したところ、少なくとも10の臓器系に多数の症状がみられることがわかりました。

この研究では、最も一般的な問題は、疲労、労作後の倦怠感(運動後の症状の悪化)、およびブレインフォグと呼ばれる認知機能障害であることが示されました。参加者の約86%が、運動により症状が再発悪化する事を報告しました。87%が倦怠感が主な症状であると回答しました。また、88%がブレインフォグを報告しており、年齢層間で認知障害に違いはありませんでした。

この論文は1,000回以上引用され、約60のロングコロナ対策提言で言及されており、その詳細な分析により、ロングコロナ研究における独創的な論文と広く考えられています。しかし、マコーケル氏はこの調査結果の基本的重要性を次のように語る。「この調査で実証されたのは、患者自身が質の高い研究を主導できること、そして、このやり方こそが疾患を最も包括的に見るために本当に必要なことだということです」

この研究が無給のボランティアによって実施され、そのほとんどが障害者であり、財政的支援を受けていないことを考えると、この成果は特に注目に値します。対照的に、長期にわたるコロナ研究イニシアチブの多くは、臓器別にトライアルを行う傾向があり、全体像を見失うリスクが伴うとMcCorkell氏は述べています。

「ロングコロナは実に複雑な疾患であり、これらの複雑さを包括的に受け入れることが本当に重要だと思います」と、ケンブリッジにあるマサチューセッツ工科大学の研究者で、ロングコロナやその他の感染症に関連する慢性疾患の理解に焦点を当てた研究をしているBeth Pollack氏は述べています。症状が多岐にわたり、まだ十分な調査研究が行われていない疾患では、患者の話にしっかり耳を傾け、病状の詳細なニュアンスを捉えることから知見体系を組み立てることが大切だとポラック氏は言います。

苦肉の策

2020年初頭、ミネソタ州ミネアポリスの薬剤師であるマーサ・エッキーは、ロングコロナを強く疑う病状を発症しました。どんなに眠っても治らないほどの疲労感に襲われ、何日も寝たきりの状態が続いた。彼女が助けを求めて行った医師たちには、何の答えもありませんでした。絶望したエッキーは、ロングCOVID患者のオンラインコミュニティに目を向けました。

彼女は、処方薬から市販のサプリメントまで、さまざまな治療法を試している人々を見つけました。しかし、ほとんどは、「私にはこれが効いた」という経験披歴にとどまっていた。

何が効果的かについて、より包括的で体系的な理解を得ることを期待して、Eckeyは「TREAT ME」という調査を企画し、ロングコロナ患者や慢性疲労症候群(ME/CFS≡筋痛性脳脊髄炎)の患者に、150種類の薬やサプリメントのいずれかを試したかどうかなど、彼らの経験について尋ねました。4,000人以上が回答しました。

彼女は、これらの慢性的疾患に共通する症候が多いことを発見しました。調査の結果、ロングコロナに最も有効であることが明らかになった治療法は、β遮断薬や心不全治療薬のCorlanor(イブブラジン)などの薬でした。

これらは、コロナ-19によって引き起こされる可能性のある神経系障害である姿勢性起立性頻脈症候群の治療に使用されることがあります。

Eckeyはまた、薬物依存症治療薬の非オピオイド系薬剤＝ナルトレキソンを服用した後、多くの人々の病状が和らいだことを発見しました。低用量ナルトレキソンには、抗炎症作用と鎮痛作用があります。

ニューヨーク市のマウントサイナイのアイカーン医科大学でリハビリテーションとヒューマンパフォーマンスを専門とする理学療法士のデビッド・プTREEノ氏は、TREAT MEの調査はシンプルでありながら非常に重要なことを捉えたと言います。

「『今、何が役に立っているのか?』という非常に根本的な質問です」と彼は言います。この結果は、ロングコロナに関する彼の研究の指針となっています。

患者さんの声に耳を傾ける

TREAT MEの重要性はすぐに科学者や研究財団に注目されました。その一つが、カリフォルニア州アグーラヒルズのロングコロナやME/CFSなどの感染症に関連する慢性疾患を研究している非営利団体オープン・メディスン財団です。臨床検査科学者のリンダ・タネンバウムは、慢性疲労症候群(ME/CFS)を患う娘の診断と治療を求めているときに遭遇した難問を解決するために、2012年にオープン・メディスン財団を設立しました。

彼の立ち上げた最初の二重盲検無作為化プラセボ対照臨床試験では、低用量ナルトレキソンと、随意筋運動に影響を与える自己免疫疾患の治療に使用されるピリドスチグミンの効果を検証することになっています。

薬は別々に、または組み合わせてテストされます。Tannenbaum氏は、TREAT MEがトライアルの評価項目となる症状の選択に役立ったと評価しています。

「低用量ナルトレキソンを最初の試験として実施する理由は、患者さんが低用量ナルトレキソンを求めたからです」と彼女は述べました。

また、TREAT MEでは、ロングコロナの患者の多くが、低用量ナルトレキソンがブレインフォグの軽減に役立っていると回答していることも示されました。これらの結果を踏まえて、Open Medicine Foundationは、認知機能をテストするためのパラメーターも試験に組み込んでいます。

低用量ナルトレキソンとピリドスチグミンはどちらもロングコロナの治療に使用されてきましたが、多くの患者が報告しているように、その有効性を示す正式な無作為化比較試験がないため、医師はこれらの薬の処方に消極的であることがよくあります。「医師は、承認された、または少なくとも臨床使用歴のある治療法以外の治療を行う事を非常に躊躇します」とベイトマンは言います。

彼女の経験では、保険会社は、ME/CFSやロングコロナの患者に対して、その使用を裏付ける強力な証拠がなければ、これらの薬の代金を支払わないのです。多くの患者支援者は、使用認可済みの薬剤がロングコロナにどのような効果をもたらすかを検討する臨床研究が不十分であると述べています。2月には、新型コロナ感染の長期的な影響を調査するために、今後4年間でさらに5億1,500万ドルの資金がRECOVERイニシアチブに拠出されました。しかし、これまでのところ、2023年7月に患者の登録を開始した抗ウイルス薬パクスロビド(ニルマトレルビルとリトナビル)と、先月最初の参加者を募集したイバブラジンと静脈内免疫グロブリンの試験のみが開始されています。

RECOVERが、コンピューターゲームのブレインフォグ改善効果トライアル（見るべき効果が出ていないという批判がある）と、エクササイズによる倦怠感改善効果トライアル（ロングコロナではかえって病状が悪化することが分かっている）を計画していることに、多くの非難が浴びせられています。

「なるべく薬を使わず、行動変容によってロングコロナを改善しようとするトライアルが多く進められていますが、ロングコロナ当事者にとっては、見当外れです」とマコーケル氏は述べています。「ロングコロナが人々の生活を根本的に損なっている現実を全く理解していない対応と言わざるを得ません」

RECOVERの広報担当者は本誌Natureに対し、コンピューターゲームの臨床試験はすでに参加者の登録を開始しており、運動試験は今後開始される予定だと語りました。RECOVER担当者は、これらのトライアルが、すべてのトライアル希望者が参加できること、特定のロングコロナ症状を呈する人々には有用な知見が明らかになる可能性がある事、これらのトライアルを前進させることで、より多くの治療法を試験するための枠組みの開発に役立つとも述べています。

フォグ（霧）の解除

最初のコロナ-19感染から数週間後、ハンナ・デイビスは重度のブレインフォグに悩まされ、2つの文章をつなぎ合わせるのがやっとでした。当時、データアナリスト兼アーティストとして、機械学習のバイアスに対処する仕事を行っていたデイビスは、認知機能が正常に戻るのを待ち続けましたが、それはなかなか戻ってきませんでした。「私は、いまだに、大変な認知障害の状態にあります」と、PLRCの共同創設者の一人であるデイビスは語りました。

ブレインフォグは人々の生活に大きな影響を与えていると、テネシー州ナッシュビルにあるヴァンダービルト大学医療センターの集中治療室で働く医師兼科学者のウェス・エリーは述べました。ロングコロナでは「軽度および中等度の認知症に匹敵する」認知障害の状態にあると彼は言います。

アルツハイマー病と関連する認知症の治療を研究しているElyは、2020年にロングコロナに関連する認知障害も研究することにしました。彼はすぐに、この症状が認知障害だけにとどまらない非常に複雑な病状であることに気づきました。

この現象を包括的に理解するために、彼は患者コミュニティに目を向け、最終的にデイビスと、カリフォルニア州サンタモニカの非営利団体MEアクションの科学および医療アウトリーチのディレクターであるジェイミー・セルツァーに共同研究を要請しました。

彼らは共同で、関節リウマチや円形脱毛症、急性コロナ-19感染症の治療に使用される免疫調節薬であるバリシチニブをテストするための臨床トライアルを立ち上げました。「この病気を抱えて生きている人たちから学びたかったのです」とエリーは言います。

この3人は、他の米国の研究者とともに、ロングコロナ患者550人を対象としたバリシチニブによる臨床トライアルを立ち上げました。このトライアルは現在、NIHから資金提供を受けており、今年後半に登録を開始する予定です。

セルツァー氏は、患者と科学者の効果的なコラボレーションは、より効果的で的を絞った研究につながるため、どちらにとっても大きな利点があると考えています。「私たちには、クライアント（患者）のパフォーマンスをさらに改善するためのリソースがあります」と、セルツァー氏。患者の生（なま）の経験は、いくつかの重要な点で研究の優先順位を決めるカギになると彼女は言います。

これらには、症状の負担に基づいて限られた資金を配分する最も効率的な方法を見つけることが含まれます。

症状の出現率と重症度に関する背景情報がわかれば、どのような指標で臨床トライアルを評価すると最も確実に効果が明らかにできるかがわかります。

これによって、新たな治療法が明らかになり、患者と研究者の両方に大きなベネフィットをもたらすことができるとセルツァー氏は語りました。