

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2024年2月24日

下水サーベイランス：札幌 最新

Science：ロングコロナの謎を解く

【松崎雑感】

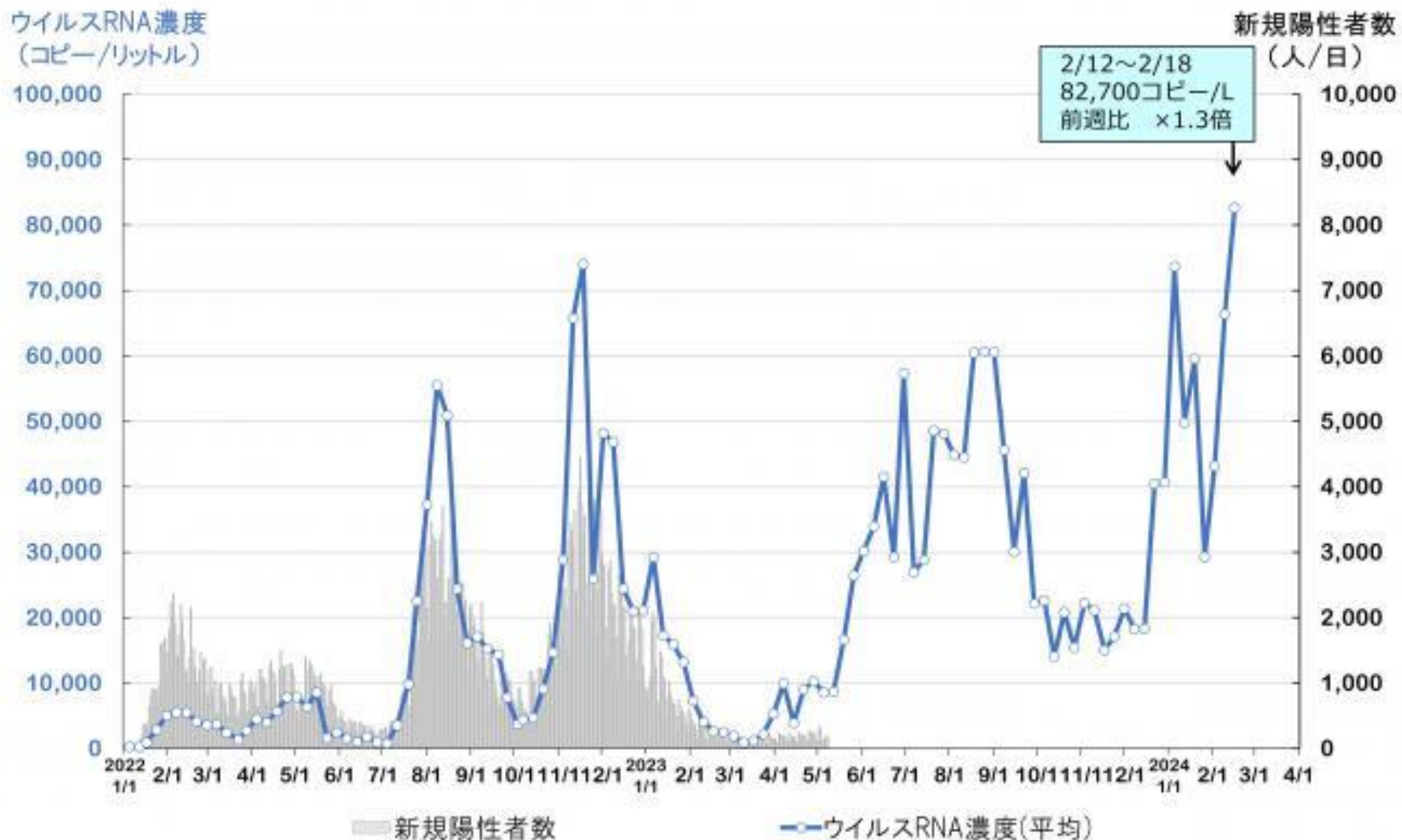
札幌では、コロナ相変わらず流行中です。下水サーベイランスではインフルエンザBはチェックしていないので、A型に変わりBが、現在のインフルの主力でしょう。できるだけ早くBもチェックしていただきたいと存じます。

ロングコロナの全貌がだんだんわかってきました。

大事なのは（再）感染しないことと、追加のワクチン接種のようです。

新型コロナウイルス濃度は3週連続で増加しており、引き続き警戒が必要です。

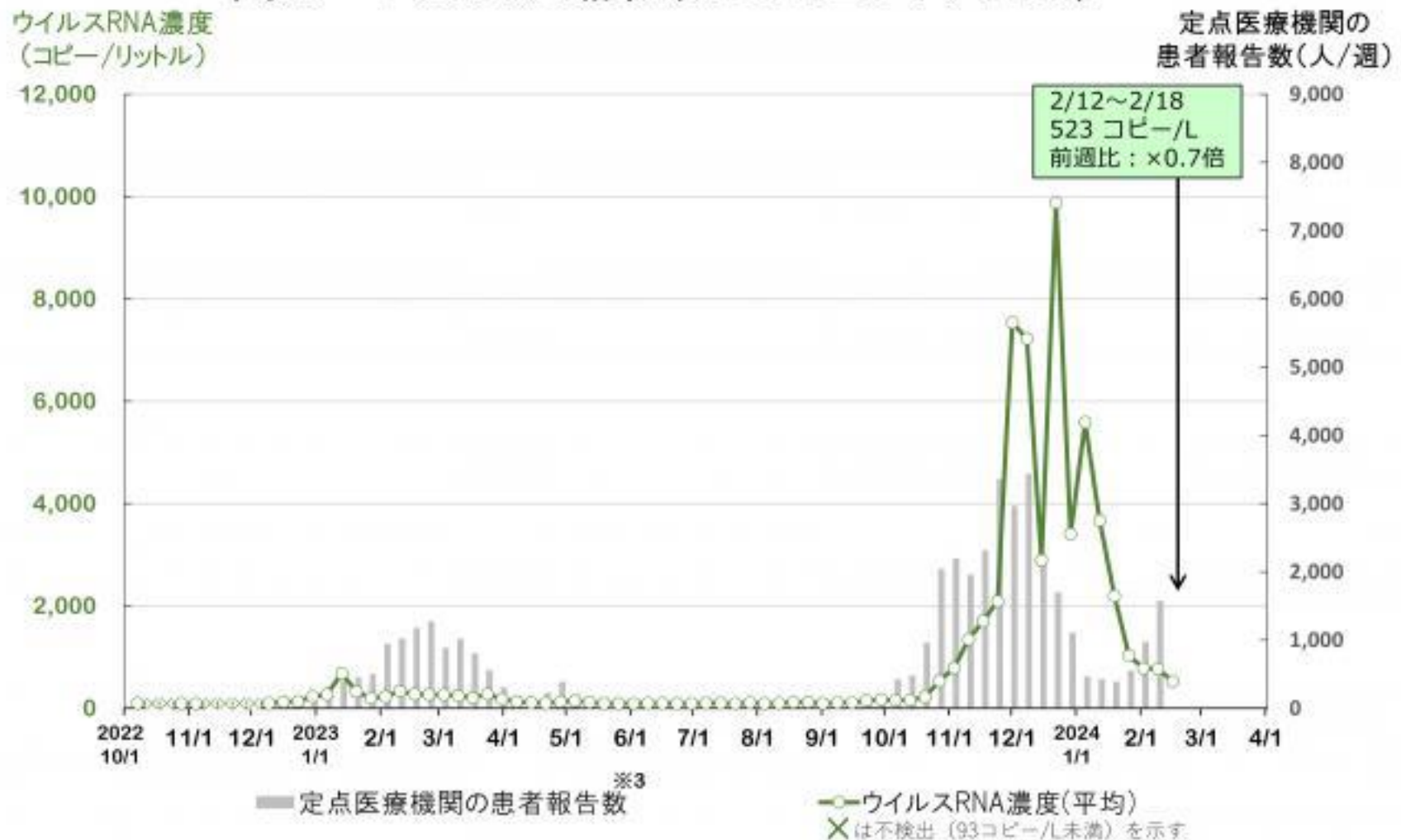
下水サーベイランスの結果（新型コロナウイルス）



下水中のインフルエンザAウイルス濃度は減少傾向ですが、検出率は100%で感染者は広範囲に存在していると推察され、引き続き注意が必要です。

※本調査では、インフルエンザA型を分析対象としています。
従って現在のインフルエンザ激増はBの増加によるものでしょう。

下水サーベイランスの結果（インフルエンザウイルス）



ロングコロナの謎を解く

Al-Aly Z, Topol E. Solving the puzzle of Long Covid. *Science*.

2024;383(6685):830-832. doi:10.1126/science.adl0867

新型コロナウイルスの世界的大流行から4年以上が経過し、世界中で何百万人もの人々がロングコロナ(感染によって引き起こされる急性期後および長期的な健康への悪影響を示す)に罹患しています。

科学的エビデンスと、詳細な臨床的疫学的調査により、ロングコロナの疫学と臨床症状が明らかになりました。ロングコロナのメカニズムの解明が進み、ワクチン接種と抗ウイルス薬が予防に役立つというエビデンスも得られました。

しかし、このような進歩にもかかわらず、予防の取り組みは停滞しており、この分野の研究ニーズに対処するための政府の長期的なコミットメントには不確実性があり、ランダム化比較試験(RCT)で実証された治療法を臨床的に応用するまでには至っていません。

ロングコロナは、生涯(子供から高齢者まで)や人種、民族、性別、基礎疾患にかかわらず発症するおそれがあります。これは、ほとんどすべての臓器系に障害をもたらす複合的原因による疾患です。

ロングコロナは、さまざまな危険因子(遺伝的、環境的など)を持つ人々に発症し、治療に対する反応が、遺伝的、環境的背景因子によって大きく異なることの多い疾患と考えられます。

例えば、パンデミックの当初に注目されたロングコロナの原型(古典的)な形態(ブレインフォグ、疲労、自律神経失調症、労作後倦怠感など)は、若年成人や女性に多く見られます。心血管系や代謝性の後遺症を含む他の形態のロングコロナは、高齢者や併存疾患のある人に多く見られます。

ロングコロナリスクは急性期の重症度に応じて増加します。ただし、急性期に重症になる人々は少ないので、患者数で見るとロングコロナの90%は軽症感染の人々に発生します。(1)。

これまでの研究では、ロングコロナの原因として、①新型コロナウイルスあるいはその一部が体内に残留する、②自己免疫あるいは免疫反応の失調、③ミトコンドリア機能障害、④血管内皮あるいは神経細胞の炎症、⑤腸内細菌叢の多様性消失などが提案されています。

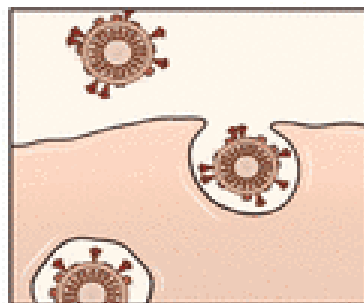
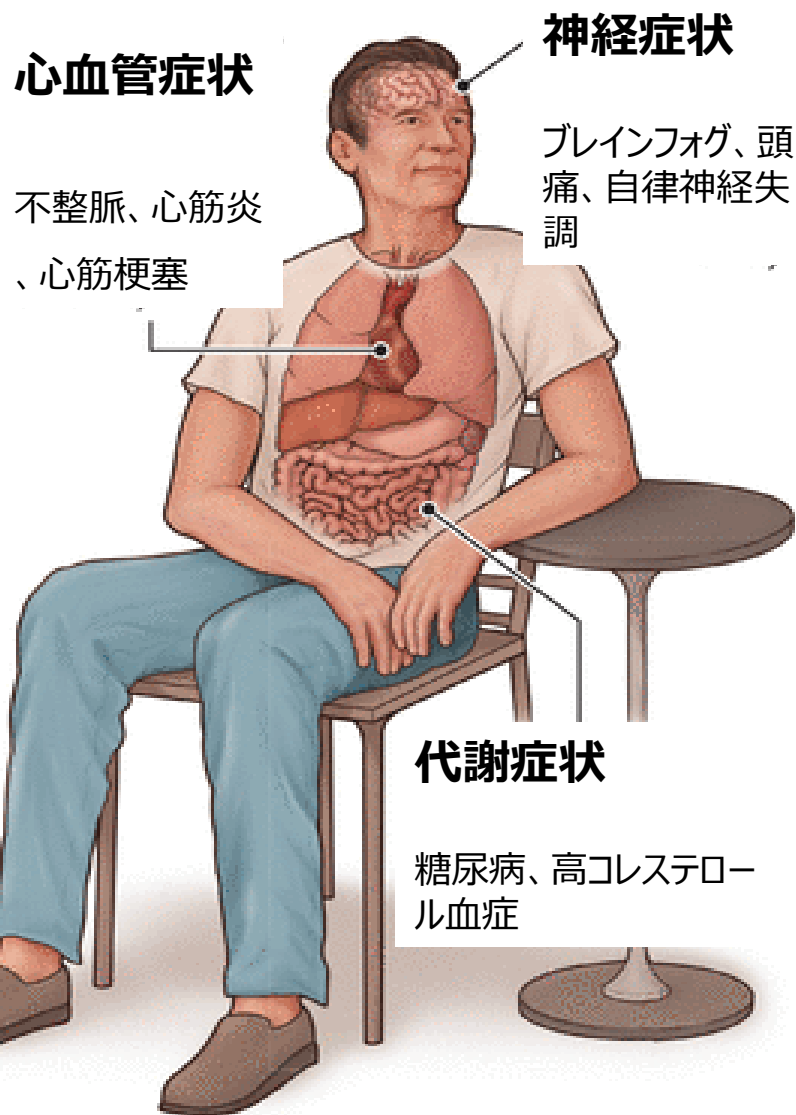
重症の患者では、新型コロナウイルスが肺組織や肺外組織で増殖する全身性急性感染が起こり、そのゲノムRNAが脳や冠動脈を含む複数の部位に数か月間定着する可能性があります(3)。

これが軽症の症例でどの程度起こるのか、そしてこれがロングコロナのメカニズムとなるかどうかは、まだ明らかになっていません。

SARS-CoV-2は、EBウイルスや水痘帯状疱疹ウイルスなどの休眠ウイルスを再活性化し、腸脳相関、神経内分泌の機能障害、ミトコンドリアの機能障害、凝固障害を引き起こす可能性もあります(図参照)。

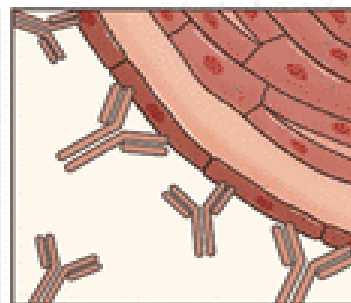
ロングコロナの多様性

ロングコロナは様々な臓器障害によって発病します。それに合わせて、抗ウイルス薬、抗炎症薬、腸内細菌調整療法、抗血栓薬などの治療が行われます。



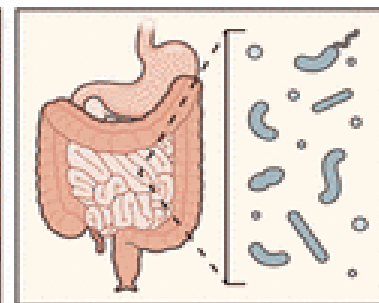
ウイルス残留

炎症増強、休眠ウイルス再活性化



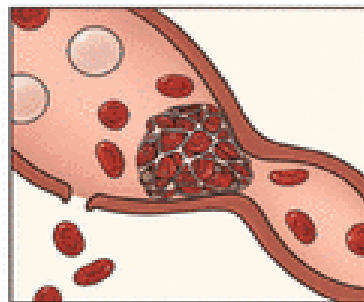
腸内細菌叢擾乱

腸脳相関擾乱



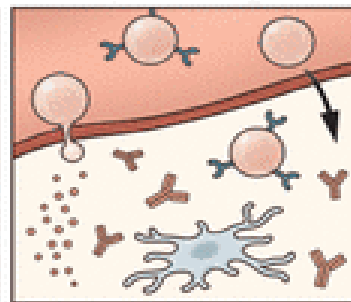
脳幹相関変調（腸管微小環境変調）

免疫反応暴走



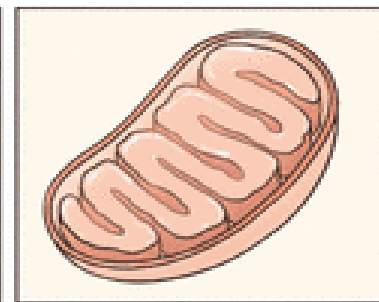
血管内皮炎症

微小血栓激増



神経細胞炎症

マイクログリア・炎症細胞活性化



ミトコンドリア機能不全

代謝エネルギー枯渇

世界的には、新型コロナウイルス感染防止のための非薬物的対策（マスク着用、3密防止など）はほぼ終了しています。現在、ワクチン接種が重症化防止とロングコロナ防止のために重要となっています。

ワクチンはロングコロナのリスクを平均40%（15～75%）減らします。しかし、世界の多くの国では、ブースター接種は高齢者やCOVID-19の重症化リスク因子を持つ人に限定されており、パンデミック対策疲れにより、ブースター接種に対する国民の意欲は薄れているようです。

また、SARS-CoV-2感染の症状が現れてから5日以内にパクスロビドを投与すると、ロングコロナのリスクが26%減少する可能性があることが観察解析から示唆されています(6)。モルヌピラビルは、SARS-CoV-2に対する変異原性があり、ロングコロナのリスクを低下させることが示されています。

しかし、リトナビル-ニルマトレルビルとモルヌピラビルに関する研究は、高齢者やCOVID-19の重症化の危険因子を持つ人など、現在抗ウイルス薬の投与資格がある人に限定されています。さらに、SARS-CoV-2の変異が新たな変異株を生み出し、ヒトの変異ががんやその他の疾患につながる可能性があります。

さらにヒト細胞に対するモルヌピラビルの変異原性は懸念の的です。別の SARSCoV-2 抗ウイルス薬であるエンシトレルビルは、予備解析でロングコロナのリスクを低下させることが示されています。

一方、SARSCoV-2 感染から7日以内に開始された糖尿病治療薬メトホルミンは、RCTでロングコロナのリスクを41%低下させました(7)。ただし、若年成人や健康な成人(エビデンスが不足している)において、メトホルミンが安全にロングコロナリスク低減させることができるかは、さらなるエビデンスが必要です。

また、メトホルミンと抗ウイルス薬の併用、抗ウイルス薬の併用、抗ウイルス薬の高用量または長期投与が、ロングコロナのリスク低減により高い効果をもたらすかどうかも調査すべきです。

現在、SARS-CoV-2 感染の主流となっている再感染は、無視できません。新たにロングコロナを発症させたり、重症度を悪化させたりするおそれがあります。再感染回数が増えるほど、重症化リスクもロングコロナリスクも高くなります(8)。

変異株によってロングコロナの発症リスクが変わるかどうかは、調査する必要があります。いずれにせよ、再感染を防ぐための努力は重要であり、長期的な集団の健康損失のリスクを減らすうえで重要です(8)。

メカニズム、疫学、予防に関する知識が蓄積されているにもかかわらず、いくつかの大きな課題があります。重要なのは、ロングコロナ患者のケアニーズが満たされていないことです。「ロングコロナは気のせいだ」と患者はしばしば懐疑的な目で見られます。

ロングコロナが心身症だという科学的証拠はなく、スティグマを永続させ、患者が必要なケアを受ける権利を奪います。ロングコロナを診断し治療するクリニックは非常に少なく、低・中所得国にはほとんど存在しません。

世界中のロングコロナ患者のケアニーズに対処できる体制を整備する必要があります。そのためには、医療従事者がロングコロナを認識して管理するためのトレーニングを行い、専門クリニックへのアクセスを拡大し、リソースの少ない環境でも可能な対応を工夫する必要があります。

ロングコロナの用語、定義、臨床試験のエンドポイントに関するコンセンサスが確立されていないため、この分野の進歩を遅らせ、臨床試験への製薬企業および医療ケアの参入を妨げています。臨床ケア、疫学とサーベイランス、臨床試験、医療サービス研究などのアプリケーションなどに関するコンセンサスの構築が緊急に必要とされています。

この2～3年の追跡調査による複数の研究から、ロングコロナが遷延することが示されています(9)。新型コロナ感染前の状態に復帰することが極めて困難であることが指摘されています。1918年のインフルエンザの大流行、ポリオの流行、エプスタイン・バーウイルス感染の長期追跡調査により、感染から数十年後に後遺障害が起こり得ることが報告されています。

新型コロナで同様な長期的後遺症が発生するかどうかは不明です(10)。このことは、ロングコロナの健康の軌跡を長期間追跡する研究の必要性を浮き彫りにしています。

SARS-CoV-2感染が慢性疾患にどのようにつながるかについてのメカニズムの理解を深め、潜在的な治療法をスクリーニングするためには、ロングコロナの幅広い表現型を再現する動物モデルの開発への投資が不可欠です。

ロングコロナは複合的原因により発症する疾患であるため、あれこれの単一バイオマーカーでその膨大な複雑さを説明できる可能性は低い。

人工知能の力を活用して多数の変数を分析し、明確なロングコロナサブタイプを分類し、予後と治療反応を予測できる多次元バイオマーカーを特定することで、バイオマーカー開発のアプローチを創造的に再考する必要があります。