

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）関連情報

（2023年2月27日）

新型コロナ罹患後症状（いわゆる、コロナ後遺症）は、国際疾病分類（ICD-10）でも正式な疾患名とされており、ICDコードは「U09.9」（post-COVID-19 condition, unspecified；COVID-19罹患後の病態、詳細不明）となっています。県では今年1月～2月に、コロナ後遺症に関する医療機関向けの研修会を2回にわたって開催し、多くの先生方からコロナ後遺症の症状や実際の診察・治療の方法などを学んでいただきました。今回は、研修会の内容を補足する意味で、コロナ後遺症の病態生理学に関する解説（Yale大学医学部の岩崎明子教授等が執筆）を抄訳で紹介いたします。

◎「コロナ後遺症」の病態生理学をより深く理解したい理由

（文献）Iwasaki A, Putrino D. Why we need a deeper understanding of the pathophysiology of long COVID. *Lancet Infect Dis.* 2023 Feb 14. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00053-1

（抄訳）

最新の推計によれば、“post-COVID-19 condition”（long COVIDとも呼ばれる）を抱えて生活している人（以下、コロナ後遺症者）は、全世界で6,500万人を超え、利用可能で明確な診断・治療の選択肢がないため、この数は着実に増加している。コロナ後遺症に関連する症状は200以上報告されており、すべての臓器系に影響を与えている。

コロナ後遺症は、病態生理学的に多様な機序による症状を総括した診断名であり、新型コロナウイルスの急性感染時の重症度、年齢、性別、併存（基礎）疾患、遺伝、社会経済的要因、その他の環境因子などの様々な要因がコロナ後遺症の罹患に影響を与える可能性がある。コロナ後遺症者のうち、急性感染時に重症化していた人は、組織の損傷や瘢痕が残っている50歳以上の男性である可能性が高い。急性感染時に重症後の低かった人は、急性感染が有害な生理学的反応を引き起こした若い女性（36～50歳）である可能性が高い。

コロナ後遺症の根本原因に関する主な疾患仮説には、ウイルスの持続性（感染性ウイルス、ウイルスRNA、またはウイルスタンパク質）、感染によって引き起こされる自己免疫、潜伏ウイルスの再活性化、および組織の機能障害と損傷につながる炎症によって引き起こされる慢性変化が含まれる（[次頁の図を参照](#)）。

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）が、胃腸、呼吸器、心血管、リンパ、内分泌、泌尿生殖器、眼、皮膚、筋肉、末梢神経系、中枢神経系組織などの組織の幅広いタイプの細胞に感染してウイルスRNAとタンパク質を産生するという説得力のある証拠が増えている。コロナ後遺症者の60%で、感染後2～12か月の間に、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質の（血液中での）循環が観察される。ウイルスRNAやタンパク質の存在は必ずしも持続感染を示すものではないが、ウイルスRNAは自然免疫応答（innate immune responses）を引き起こす可能性があり、ウイルスタンパク質は組織の損傷を引き起こしてリンパ球の持続的な活性化を刺激し、慢性炎症を引き起こす可能性がある。

細胞外抗原の迅速検査によるヒト細胞外蛋白（exoproteome）に対する自己抗体の評価では、コロナ後遺症者と後遺症のない人を比較しても有意差を認めなかった。一方、細胞内抗原に対する自己抗体または自己反応性T細胞は、コロナ後遺症の病態に関与している可能性がある。

また、コロナ後遺症者では、潜伏感染したヘルペスウイルスの再活性化に関する新たな証拠もある。潜伏感染したEpstein-Barrウイルス（ヘルペスウイルスの一種）の再活性化は、急性の（伝染性）単核球症ではなく、

コロナ後遺症者にみられる。COVID-19 発症急性期における Epstein-Barr ウイルスの血液からの検出(ウイルス血症)は、コロナ後遺症の予測因子となる。

ある臓器における SARS-CoV-2 に対する局所的な炎症反応は、離れた組織や臓器に持続的な変化を引き起こす可能性がある。呼吸器限定の軽度の SARS-CoV-2 感染マウスモデルを用いた研究でも、感染後 7 週間まで、

中枢神経系に長期の変化(ミクログリア活性化、オリゴデンドロサイト減少、髄鞘減少など)を引き起こすことが判明している。これらの潜在する根本原因以外にも、微小血栓の形成や血小板の活性化、コルチゾールの減少、ミトコンドリア機能不全など、多くの二次的な病的変化がコロナ後遺症者に観察されている。

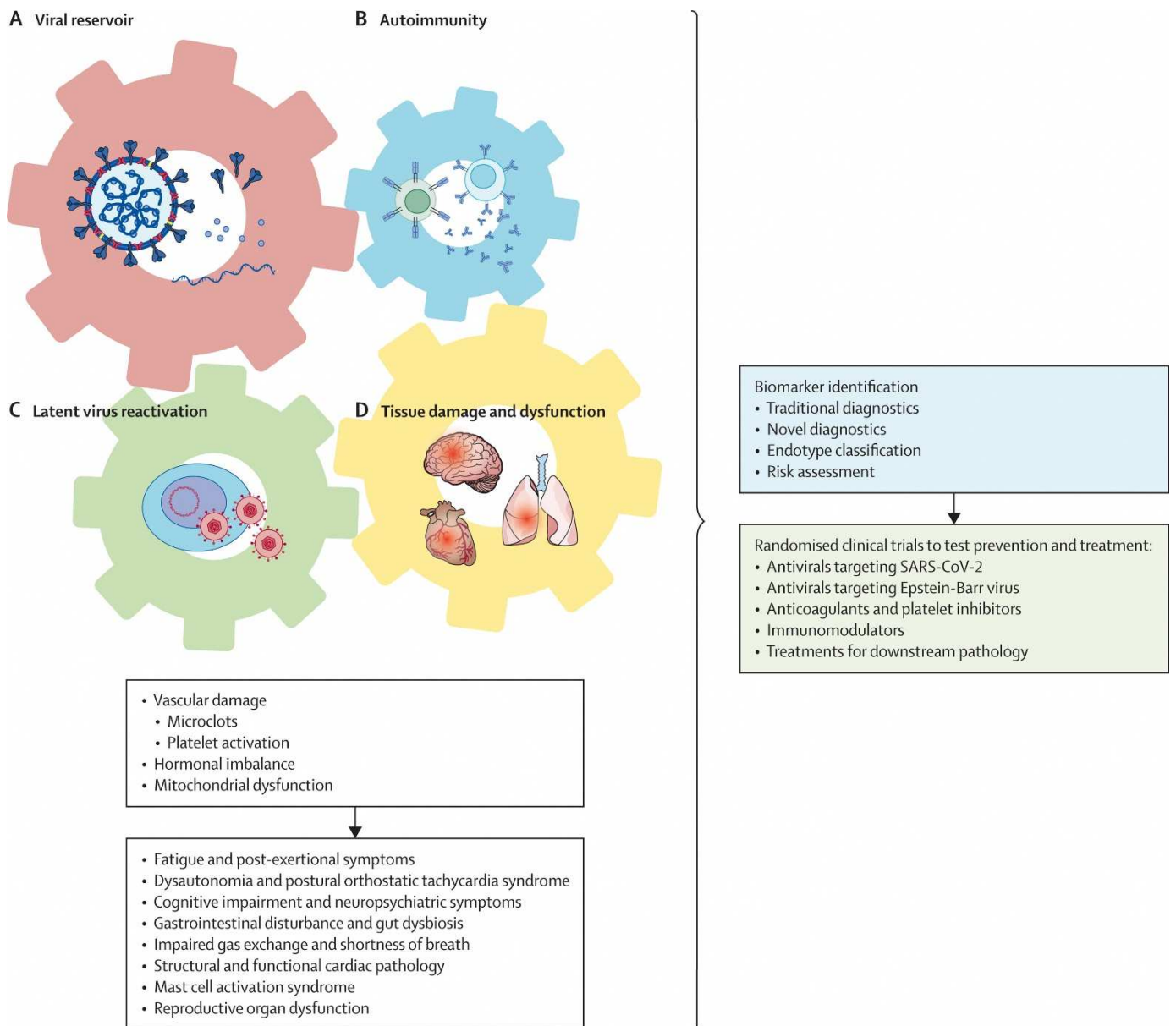


図 コロナ後遺症の根本原因に関するウイルス持続性、自己免疫、潜在性ウイルス再活性化、および組織の損傷と機能不全の相互作用の因果モデル

これまでの知見によれば、コロナ後遺症は、多因子性の病因にもかかわらず、明らかな生理機能障害を伴う器質性の **post-acute infection syndrome (PAIS)** であることを示しているが、標準的な医学的診断用検査では明らかにできないことが多い。この矛盾は、PAIS 罹患に対して、より感度の高い新世代の検査方法の必要性を浮き彫りにしている。

既存の心理学的診断がコロナ後遺症のリスクに（例えば、宿主の内分泌系や免疫系に影響を与えることによって）影響するかどうかは不明であるが、コロナ後遺症を心身症として分類することは生産的でなく、臨床的または科学的な妥当性もない。

COVID-19 の回避がますます難しくなる中、詳細な生物学的解析によりコロナ後遺症のバイオマーカーが特定され、様々な根本原因によって引き起こされる個別のエンドタイプ（分子生物学的病態に基づく病型）が特定されることにより、コロナ後遺症の罹患リスクがより適切に定義される可能性がある。バイオマーカーの同定は、病因を特定するために重要であるだけでなく、より安全でエビデンスに基づく政策を実施することも可能にする。同様に、分子・細胞・生理学的な分析により、コロナ後遺症の各エンドタイプの根本原因をターゲットとする精密な介入が行われるようになる。例えば、持続的なウイルス感染は抗ウイルス薬の標的となり、自己免疫により引き起こされるコロナ後遺症は、リンパ球を標的とするモノクローナル抗体、あるいはサイトカインとサイトカインシグナル伝達を遮断する薬剤を用いて治療でき

る。また、ヘルペスウイルスの再活性化が一因となっている場合は、抗ウイルス剤やワクチンを用いてそのウイルスを標的とすることも考えられる。コロナ後遺症を予防・治療するための根本原因を考慮した診断基準を提示するためには、大規模な縦断的研究が必要である。根本原因（上流）をターゲットとした治療の実施が不可能な場合でも、コロナ後遺症の下流にある病理学的変化を治療することができる。

可能性のある治療法は、二重盲検プラセボ対照・無作為化臨床試験で評価するのが理想的である。しかし、このような研究は非常にコストがかかり、労働集約的であり、政府・規制当局・産業界からの多大な支援が必要である。

コロナ後遺症のような症候群は、新しいものではない。**post-acute infection syndrome (PAIS)** に分類される他の疾患、例えば筋痛性脳脊髄炎（**myalgic encephalomyelitis**）、慢性疲労症候群（**chronic fatigue syndrome**）、ライム病治療後症候群（**post-treatment Lyme disease syndrome**）は、コロナ後遺症と症状が重複している。このため、コロナ後遺症の研究に他の PAIS の患者を比較群として含めることは全体的な理解を広げるのに重要である。

（以下、省略）

（文責：山形県医療統括監 阿彦忠之）