

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の長期的影響について（堺 景子）

2020年3月にWHOがCOVID-19のパンデミックを宣言して以来、全世界で感染者が増加しており、新規のワクチンや治療薬が開発されているが、未だ終息には至っていない。日本でも既に第7波に突入しており、これまでに類を見ないほどの感染者数が報告されている。それとともに、COVID-19罹患後に長期に残存する罹患後症状にも注目が集まっている。これはpost COVID-19 condition(s)、long COVID、post-acute COVID-19、long-haul COVIDなどと呼ばれている。一般に罹患後症状は、COVID-19罹患後、感染性は消失したにもかかわらず、他に明らかな原因がなく、急性期から持続する症状や、あるいは経過の途中から新たに、または再び生じて持続する症状全般をいう。WHOは、罹患後症状について、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に罹患後、少なくとも2か月以上持続し、また他の疾患による症状として説明がつかないものであるとしている。罹患後症状が永続するかは不明である。また、罹患後症状の病態機序は不明な点が多く、ウイルスに感染した組織（特に肺）への直接的な障害、ウイルス感染後の免疫調節不全による炎症の進行、ウイルスによる血液凝固能亢進と血栓症による血管損傷・虚血、ウイルス感染によるレニン・アンギオテンシン系の調節不全、重症者の集中治療後症候群（post intensive care syndrome : PICS）などが挙げられている（参考文献：新型コロナウイルス感染症診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント 第1.1版）。以下に、COVID-19の罹患後症状についてのレビューを紹介する。

More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Sandra Lopez-Leon, Talia Wegman-Ostrosky, Carol Perelman, et al. *Scientific Reports* 2021 11:16144 <http://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>

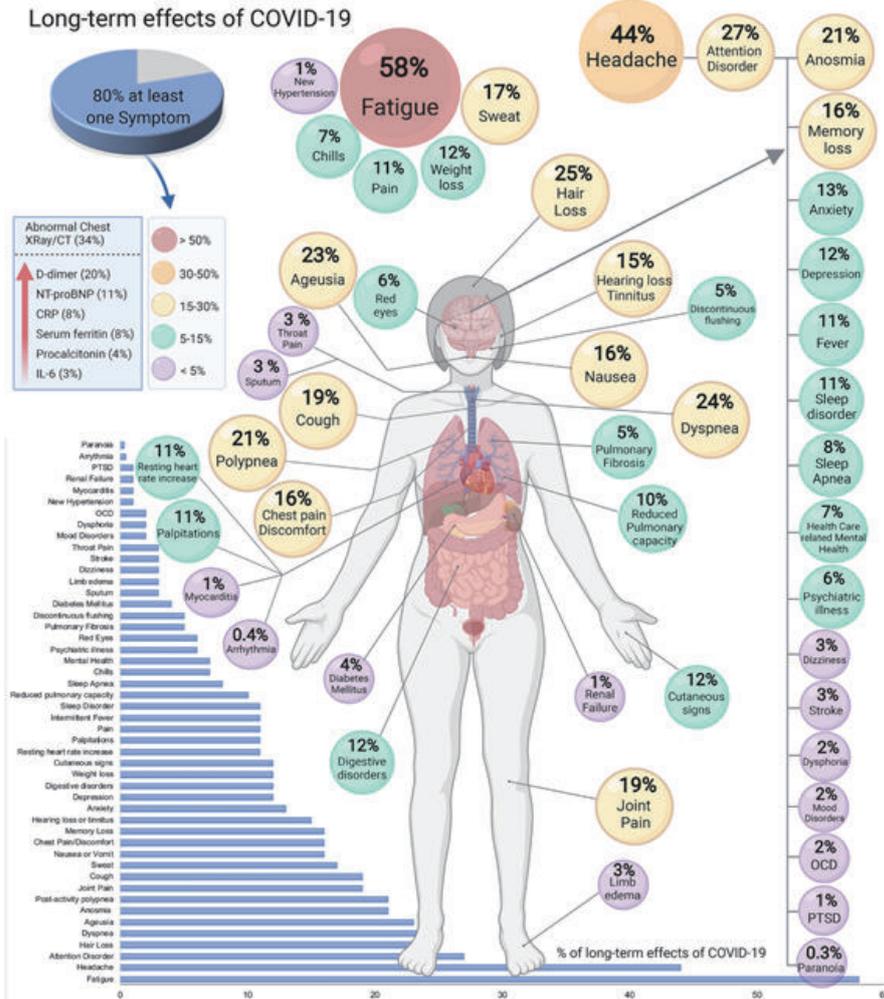
2021年1月以前に公開された研究報告において、COVID-19罹患後2週間以上経過しており、対象者数が100人以上であり、英語で記述されたものを対象として系統的レビューを行った。その結果、15（英国8件、米国3件、オーストラリア、中国、エジプト、メキシコ各1件）が対象となった。これらの研究で追跡された患者数は102～44,799の範囲であった。年齢は17～87歳であった。患者のフォローアップ期間は14日～110日の間であった。15件のうち6件はCOVID-19で入院した患者のみが含まれており、残りは軽度、中等度、重度の患者が含まれていた。重症度の違いにより症状を分類した研究はなかった。胸部X線/CTにおいて34%の患者に異常がみられた。血液検査での異常は、D-ダイマーが20%、NT-proBNPが11%、CRPが8%、血清フェリチンが8%、プロカルシトニンが4%、インターロイキン-6が3%であった。レビューした文献からは、COVID-19に関連する55の長期症状が特定された。最も一般的な症状は、倦怠感（58%）、頭痛（44%）、注意力低下（27%）、脱毛（25%）、呼吸困難（24%）であった。その他の症状としては、肺疾患（咳、胸部不快感、肺拡散能の低下、睡眠時無呼吸、肺線維症）、心血管系（不整脈、心筋炎）、神経系（認知症、うつ病、不安、注意力低下、強迫症）などであった（下図）。いくつかの研究では、倦怠感は女性に特徴的であると報告しており、他の研究では、活動後の呼吸促迫と脱毛症が女性でより一般的であると報告していた。

今回の系統的レビューからは、COVID-19と診断された患者の80%が、罹患後2週間経過しても少なくとも1つの症状を呈していることが示された。倦怠感はCOVID-19のもっとも一般的な症状である。1年後でも急性呼吸窮迫症候群（ARDS）がみられたり、患者の3分の2以上に倦怠感が生じると報告されている。COVID-19後の患者で観察された症状は、強い倦怠感、痛み、認知機能障害、睡眠障害、自律神経障害を含む慢性疲労症候群に似ている。

頭痛、注意力低下、無嗅覚など、いくつかの神経精神症状が報告されている。新たにBrain fogや神経症なども報告されている。これらは、感染の直接的な影響、脳血管疾患、生理学的障害（低酸素症）、投薬の副作用などに関連している可能性がある。成人では、COVID-19罹患後に精神障害と新たに診断されるリスクが2倍あり、COVID-19罹患後のすべての患者には、神経精神医学的に迅速な診断と介入が推奨される。

COVID-19 罹患後の脱毛は3か月ほど続くとみられるが、精神的な苦痛を引き起こす可能性がある。呼吸困難と咳はそれぞれ患者の24%、19%にみられた。さらに、胸部CTの異常は、最初に症状を認めてから60～100日後でも35%の患者にみられた。COVID-19の免疫介在性組織損傷には細胞性および体液性応答が含まれるが、SARS-CoV-2に対する免疫や再感染の防御、最終的なウイルスのクリアランスは不明である。また、一部の患者がCOVID-19罹患後に長期症状を有する理由も不明である。これは、遺伝的感受性、感染時の患者の年齢、ウイルス量と感染経路、抗炎症細胞とたんぱく質の誘導、同時感染の存在など、ウイルス感染の結果に影響を与える患者側の要因によって部分的には説明できる。今後、COVID-19罹患後症状の原因やメカニズム、リスクを理解するために、より多くのエビデンスと研究が不可欠であり、それにより予防措置、リハビリテーション技術、および臨床上の管理システムなど、罹患後症状のケアが構築されると考える。

Long-term effects of COVID-19



これらの罹患後症状にはワクチン接種が効果的であるという報告もある。日本では、高齢者や医療従事者は4回目の接種が推奨されているが、現在流行中のBA.5に対する感染予防効果があるかは不明である。

Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study.
 Daniel Ayoubkhani, Charlotte Bermingham, Kohen Pouwels, et al. *BMJ 2022; 377: e069676/doi:10.1136/bmj-2021-069676*

ワクチン接種前にSARS-CoV-2に感染した成人におけるCOVID-19ワクチン接種と罹患後症状との関連を調査するために、英国の大規模なコミュニティベースの人口調査である国家統計COVID-19感染調査局のデータを使用した。2021年2月3日～9月5日までの追跡期間に、感染後少なくとも12週間続く罹患後症状について調査した。参加者は英国の地域住民28,356人で、SARS-CoV-2感染の検査で陽性となったのち、アデノウイルスベクターまたはmRNAワクチンを少なくとも1回接種した、18～69歳（アデノウイルスベクター：日本ではアストラゼネカ・（ヤンセンファーマ（J&J））、mRNA：日本ではファイザー・モデルナ）。参加者の平均年齢は46歳、55.6%が女性、88.7%が白人であった。追跡期間の

中央値は、最初のワクチン接種から141日、2回目のワクチン接種から67日であった。参加者のうち6,729人（23.7%）が、追跡期間中に少なくとも1回は、重症度を問わず罹患後症状を報告した。罹患後症状により日常生活の制限が生じており、また参加者は調査された21の症状のうち複数の症状を経験していた。接種を受けたワクチンの種類によって罹患後症状の経過にはなかった。罹患後症状のうち、1回目のワクチン接種後、嗅覚喪失、味覚喪失、睡眠障害で症状の出現する確率が低下した。2回目のワクチン接種後、疲労、頭痛、睡眠障害が低下した。複数の症状を同時に経験する確率は、1回目のワクチン接種後に低下した。結果として、少なくとも12週間持続する罹患後症状を経験する確率が、1回目のワクチン接種によって平均13%低下したことが分かった。ワクチンの種類と罹患後症状との関連性はみいだせなかった。今後長期的なフォローアップが必要ではあるが、ワクチン接種は罹患後症状による人々への健康負担の軽減に役立つかもしれない。

次回 CRRC セミナーのお知らせ

第30回CRRCセミナーは、2022年9月21日（水曜日）10：40-12：40に開催予定です。講演者は、東京都立大学健康福祉学部作業療学科大嶋伸雄教授による「医学的リハビリテーションから社会全般のリハビリテーションとリスク予防活動～理学療法・作業療法・言語聴覚療法の役割再考～」、本学言語聴覚学専攻上田有紀人講師による「神経心理学研究の過去と現在一脳賦活化研究による検討一」、認知予備力研究センター武田雅俊センター長による論文紹介を予定しています。

会場でもネットでも参加できますが、会場にご参集の方はお弁当準備の都合がありますので、事前に本学事務庶務係 <soumu@kawasakigakuen.ac.jp> にお申し込みください。