



シリーズ 腸内細菌叢 16

新型コロナウイルス感染症の病態における 腸内細菌叢の変化とその影響

Effects of changes in the gut microbiota on the COVID-19 pathogenesis

みず たに たけ とし
水 谷 壮 利
Taketoshi MIZUTANI

はじめに

2019 年後半に発生した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のパンデミックは、世界中の医療システムと社会に影響を与え、2023 年に入り 7 億人以上が感染し、世界中で 600 万人以上が死亡している。肺や気管を中心とする急性炎症のほかに、軽度の症例であっても、およそ 10% の患者に腹痛や、嘔吐、下痢といった消化器症状が頻発することもこの感染症の特徴である。また、後遺症を訴える患者の実に 20% で胃腸症状が観察されることが報告されている¹⁾。パンデミックから 3 年が経過し、精力的に進められてきた基礎および臨床研究は腸内細菌叢が、COVID-19 の病態と疾患の転帰に関与している可能性を示している。本感染症では、人と共生関係にある腸内細菌叢が発症直後から大きく変化すること (dysbiosis) が明らかにされ、腸内環境の変化がいかに COVID-19 の病態に寄与しているのかが注目されている。本稿では、腸内細菌叢と COVID-19 の疾患経過との相互作用についての最新知見を概説するとともに、現在の課題の一つである COVID-19 の後遺症における腸内細菌叢の関与にまつわる知見についても取り上げたい。

I. COVID-19 の病態発症における 腸内細菌叢の関連を示す観察

上気道から侵入した重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) は、主に呼吸器に感染するが²⁾、SARS-CoV-2 が腸管細胞に感染し複製する性質のほかに、感染者の腸管粘膜および便検体から

SARS-CoV-2 のゲノム RNA が検出されることから、パンデミック初期の頃から本感染症が消化管に関与を示す複数の証拠が示されてきた^{3~5)}。これまでに急性および慢性感染症において dysbiosis が報告されており、その病態との密接な関係が示されている⁶⁾。SARS-CoV-2 感染においても COVID-19 発症直後から dysbiosis が起きることが、患者の便検体から抽出された細菌叢の 16S rRNA ゲノムを解読する次世代シーケンサーの解析から明らかにされ、次々と報告されている。さらに、この dysbiosis は感染症の回復後も数ヶ月にわたり持続する場合もあることが示されている。一般に、腸内細菌の数や種類といった多様性の減少は、免疫介在性の炎症性疾患や自己免疫疾患で報告され、これまでに腸内細菌叢は、糖尿病、肥満、癌、大腸炎など、さまざまな人間の病気における強力な免疫調節因子であることが示されている。その理由として、細菌叢由来の代謝産物または菌体成分による宿主免疫への炎症惹起が指摘されている⁷⁾。したがって、発症後に観察される dysbiosis は COVID-19 の重症化につながる宿主免疫応答を調節している可能性があるが、とりわけ COVID-19 感染症の特筆すべき特徴として、ウイルス消失後も一部の患者で訴えのある COVID-19 後遺症 (Post-acute sequelae of COVID-19; PASC) が存在する。この問題は生活の質や身体機能の低下につながる懸念から原因究明が急がれるが^{8,9)}、dysbiosis や腸内細菌の多様性の低下がこれらの病態に関与している可能性を示す証拠が蓄積してきている¹⁰⁾。驚くことに SARS-CoV-2 に対するワクチン接種の有効性においても、腸内細菌叢のバランスが関与しているとの報告もあり、その腸内細菌叢が潜在的に有する免疫学的、生理学的な役割の理解に焦点が集まり

つつある^{11,12)}。

II. COVID-19発症後に観察される 腸内細菌叢の変化には二つの特徴がある

人種および国ごとに共生している細菌叢の種は少しずつ異なることが知られているが、SARS-CoV-2感染で共通に観察される腸内細菌叢の変化には主に二つの特徴がある。一つ目は、*Lachnospiraceae*、*Ruminococcaceae*、*Eubacteriaceae* 科の短鎖脂肪酸産生菌（主に *Faecalibacterium* 属、*Eubacterium* 属、*Coprococcus* 属、*Ruminococcus* 属、*Lachnospira* 属、*Roseburia* 属などの細菌）を中心としたその存在量の減少である。二つ目は、*Enterococcus* 属、*Rothia* 属、*Eggerthella* 属といった日和見病原体と呼ばれる普段の健康な状態では少数派である細菌群の上昇である^{13~23)}。イタリアや中国の一部の報告では、COVID-19患者の腸内細菌叢は、健常者の腸内細菌叢と比較して、細菌の数や種類といった多様性が減少する傾向も観察されている^{13, 14, 18, 22)}。しかし、これは日本人患者では観察されていない¹⁵⁾。上昇が観察される日和見菌のいくつかは、大腸炎などの発症と関連することが知られているほか、菌血症を伴う院内感染の原因菌であるため、重症化を未然に防ぐ上で注意が必要である。なぜ日和見菌が増加するのかについての理由は明確にされていないが、一つの仮説として SARS-CoV-2感染を起因とする一過的なリンパ球の減少により、普段は粘膜免疫によって監視を受けている日和見病原菌が増殖するタイミングを得た可能性がある²⁴⁾。一方で、ウイルス感染による急性炎症が共生細菌叢のバランスに影響を与える可能性も指摘されている。

III. 新型コロナウイルス感染による 腸管炎症と腸内細菌の関係(菌血症)

SARS-CoV-2感染が重症化すると、サイトカインストームと呼ばれる炎症性サイトカインのおよそ破綻的な免疫応答が起こり、重症肺炎、および致死的な多臓器不全につながることを示されている。現時点における複数の観察的研究によると、炎症性サイトカイン（IL-6 など）が一部の腸内細菌の動きと関連することが観察されているが、その因果関係につ

いては不明な点が多く、より詳細な解析が必要である^{15, 23)}。一方、短鎖脂肪酸産生菌の減少は腸管および宿主の恒常性の低下につながる可能性が指摘されている^{25, 26)}。この短鎖脂肪酸の潜在的な機能の重要性はハムスターを用いた SARS-CoV-2 の感染動物モデル実験からも実証されている²⁷⁾。短鎖脂肪酸は油脂を構成する成分のひとつで、炭素の数が6個以下のものを指し、酢酸、プロピオン酸、酪酸などがそれに含まれる²⁸⁾。これらの短鎖脂肪酸は大腸において、一部の腸内細菌叢による食物繊維やオリゴ糖の発酵によって生成される二次代謝産物であり、これらは大腸の粘膜組織から吸収され、腸管上皮細胞のエネルギー源となることや、ムチンなどバリア機能として上皮を覆う粘液の分泌に作用する（図1）。また、腸管上皮細胞を接着するタイトジャンクションを強健にすることで、腸管外部から内部への外来異物の侵入を防ぐことが知られているが、腸腔内を弱酸性に保つことで病原体の増殖を抑制する効果もある。短鎖脂肪酸産生菌は主に *Clostridia* 綱に属しているが、これまでに報告されている多くの疾患で、これらの短鎖脂肪酸産生菌が減少することが報告されており、COVID-19も例外ではない。短鎖脂肪酸の枯渇は、腸管バリアの脆弱から腸管免疫の減弱につながり、外部からの異物であるエンドトキシンといった細菌由来成分や、日和見病原菌そのものの侵入につながるため、腸管粘膜を中心とした炎症が起きるという仮説が立てられている。これらがさらに血流に乗った場合、全身性の炎症につながる可能性があり（菌血症）、多臓器不全といった重症化につながるというのが一つのシナリオである。これを支持する証拠として、COVID-19の患者では、腸透過性のいくつかの血漿マーカーとして知られる脂肪酸結合タンパク質2（FABP2）、ペプチドグリカン、リポ多糖結合タンパク質（LBP）、などのレベルが高く、腸管バリアが脆弱になっていることが示されている²⁹⁾。また、腸管上皮細胞のタイトジャンクションを担うタンパク質の血中での検出レベルの上昇は、死亡率、重症化、全身性炎症マーカー（IL-6）レベルの上昇と関連しており、腸管バリア機能の低下と COVID-19の重症度の関係をより鮮明にしている³⁰⁾。しかし、普段から健常人（安定した腸内微生物組成を有する）の場合、治療期間を通して徐々に短鎖脂肪酸産生菌は腸内に回復し、疾患のコントロールが可能で

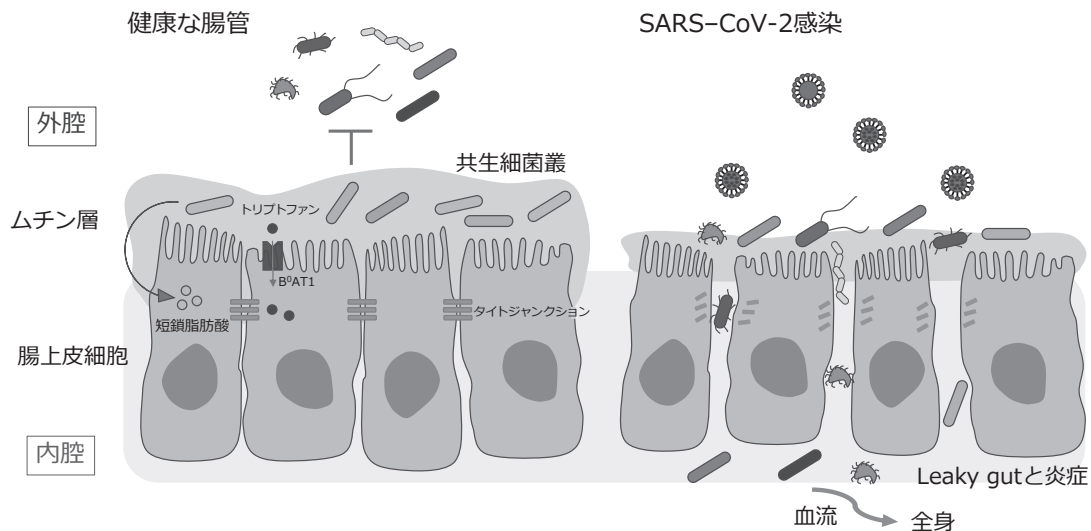


図1 SARS-CoV-2感染による腸内細菌叢の dysbiosis と腸管環境の変化

SARS-CoV-2感染により短鎖脂肪酸産生菌が減少し、日和見病原体が増加する。重症化すると腸管上皮をつなぐタイトジャンクションが壊れ、外部と内部の境界がなくなるLeaky gutの状態となる。これは二次病原体感染の潜在的なメカニズムとして考えられている。アミノ酸輸送体B⁰AT1は、腸管上皮細胞の内腔表面による中性アミノ酸の取り込みの受容体である。B⁰AT1の基質であるトリプトファンやグルタミンは、抗菌ペプチド放出促進、タイトジャンクション形成促進、粘膜免疫の制御などを行う。SARS-CoV-2感染時のトリプトワンの減少は日和見病原体の侵入を促進し、COVID-19の重症化につながる可能性がある。

ある³¹⁾。これまでの観察的報告では、重症化と短鎖脂肪酸の産生菌量は負の相関を示しているが、短鎖脂肪酸以外の細菌由来の未知の因子の関与も否定できない。また、これらの細菌の変化が感染に先行しているのか、それとも病気の結果を表しているのかは不明のままである。重症化リスクとして指摘される基礎疾患の有無と短鎖脂肪酸産生菌量の相関関係、および炎症惹起の分子機構の解明は、その予防的な側面からも今後の課題の一つである。

IV. COVID-19の病態進行と微生物代謝物の関係

腸内微生物叢はその共生活動の一環として、腸管中の食物の分解や、自身の代謝活動から短鎖脂肪酸などの二次代謝産物を副次的に産生し、宿主への免疫制御として貢献する役割を担う²⁶⁾。これらは細菌がコードする遺伝子機能に依存するものでもあるが、COVID-19発症による腸内細菌叢の変化による腸内環境と病態への影響を理解する目的で、糞便のメタボロミクスおよびプロテオミクスといった方法で解析がなされている。SARS-CoV-2感染は、腸内微生物叢の炭水化物、脂質、アミノ酸代謝の変化と関連が示されている^{32~36)}。感染後、短鎖脂肪酸産生菌が減少する通り、COVID-19患者では酢酸、プロピ

オン酸、酪酸、吉草酸、およびカプロン酸を含む短鎖脂肪酸の糞便中濃度が低下を示し、疾患の重症度と、炎症誘発性サイトカインIL-10、およびケモカインCXCL10の血漿濃度の上昇との相関が報告されている³⁷⁾。また、COVID-19患者の血漿代謝物を測定した解析では、健常人と比較した場合、トリプトファン代謝と、それに関与するキヌレニン経路の活性化が示されている^{38~41)}。トリプトファン代謝は、制御性T細胞とTH17細胞の比率、およびB細胞の活性化の調節を通じて、自己免疫、ウイルス感染、および腸の恒常性に関連することが報告されている⁴²⁾。脳に輸送されるキヌレニン経路の代謝産物の増加は、疲労、うつ病などの症状を引き起こす可能性が知られており、後述するPASCの一般的な症状との相関をうかがわせる³⁹⁾。またトリプトファン代謝産物は、宿主と微生物叢の相互作用の重要な媒介因子であり⁴³⁾、宿主の生理学的および免疫応答を調節することが知られているため、COVID-19の病態に関与する可能性がある。一方で、スフィンゴ脂質は生体膜の構成要素であり、シグナル伝達と免疫活性化を仲介することで制御性T細胞の分化を促進し、コロナウイルスの複製を阻害する可能性があるが、COVID-19患者では、血清と糞便中のスフィンゴ脂質濃度の低下と、腸内微生物のスフィンゴ脂質代謝の変化が報告されている^{33,36,44)}。さらに、COVID-19

患者では、糞便のスクロースの増加とブドウ糖レベルの減少が報告された⁴⁵⁾。この変化は、腸の蠕動運動の不全に関与し、COVID-19における下痢、嘔吐、鼓腸、腹痛などの症状を説明するのかもしれない。以上の観察は、COVID-19の腸内環境が分子レベルにおいても胃腸症状の脆弱化や後遺症発症との関連があることを示唆している。

V. 抗生物質の使用と共生細菌叢の変化が与えるCOVID-19の重症度

COVID-19発症後の腸内細菌の変化は、特に抗生物質の治療を受けた入院患者で最も顕著であることが報告されており、抗生物質による共生細菌叢のバランスの変化が一つの理由として指摘されている。入院時に広域抗生物質で治療を受けた患者は、多剤耐性感染症に対する感受性が高まり、敗血症性ショックによる死亡率がほぼ2倍になることが報告された⁴⁶⁾。また外科手術を受ける患者や、免疫不全を患う患者と同様に、入院中の二次的な細菌感染（菌血症）は、COVID-19の重症化の大きな危険因子となるが⁴⁷⁾、実際にSARS-CoV-2感染によるdysbiosisを発端として、日和見病原体（*Enterococcus*属など）が血流に侵入することが報告されている⁴⁸⁾。特に院内感染では、患者の鼻腔内に共生する病原性細菌が原因となることが多く、免疫力の低下に加え、抗生物質や抗ウイルス剤の使用により、二次的な細菌感染が広がるのがその理由の一つである。そもそも、宿主側にとって共生細菌叢から受ける恩恵は、その生態系による潜在的な病原菌の体内侵入を防ぐことにある（colonization resistance）⁴⁹⁾。しかし、腸内微生物叢が抗生物質などによってそのバランスを失った場合、病原体の競合的排除が弱まり日和見菌、もしくは抗生物質耐性菌株の増殖につながる可能性があり、腸管免疫の脆弱な環境は、病原菌の腸から血流に侵入するリスクとなる。COVID-19感染症が発生した初期の頃は、COVID-19が疑われる重症患者に抗菌薬が予防的に投与された経緯があった。しかし、現在では入院時の細菌の同時感染ではなく、長期入院中の院内感染が患者にとって主要な脅威であることが指摘されている。すなわち、広域抗生物質の投与には細心の注意が必要であり、薬剤耐性微生物や日和見病原菌の増殖を防ぐことが、COVID-19重

症化を防ぐ一つの手段であることが示されている⁴⁸⁾。

VI. COVID-19重症化と細菌叢の関係

では次に、基礎疾患といったCOVID-19重症化リスクという観点から共生細菌叢（特に腸内細菌叢）の意義について考えてみたい。これまでの統計学的な解析から、COVID-19の重症化に注意を払う必要がある対象として、高齢者や、糖尿病、肥満、悪性腫瘍や慢性腎疾患といった基礎疾患の保有者が挙げられており⁵⁰⁾、細菌の多様性の低下を特徴とする腸内細菌叢組成の異常との関連が指摘されている。すなわち、感染前の腸内細菌叢が、SARS-CoV-2に対する宿主の感受性を規定していることを示している。しかし、実際にこれらの疾患を有する方を対象としたSARS-CoV-2に感染した際の腸内細菌叢の変化や、その病態の関与を解析した報告は少ない。そこでHIV感染症を例に、COVID-19罹患と腸内細菌叢の変容についてわれわれの知見を紹介したい。筆者らの研究グループは、2017年よりHIV感染者（people living with HIV; PLWH）を対象に腸内細菌叢とHIV感染症の病態解析を進めてきた背景があった。そこでアウトブレイクが発生した2020年春から、SARS-CoV-2感染を患ったPLWHを対象としたCOVID-19発症から治癒、その後の経過観察を含めた腸内細菌叢解析を進めてきた。前提として、慢性的な炎症を持つPLWHは、加齢性の基礎疾患の保有率が高く、特にCD4陽性T細胞数が低い場合や、血中HIV粒子数のコントロールができていない場合、COVID-19の重症化リスクが高まる可能性が知られている⁵¹⁾。これまでに行った100名ほどを対象とした腸内細菌叢解析では、日本人PLWHは健常者と比べ、普段から*Clostridia*綱に属する細菌属が減少していることを報告している。今回、SARS-CoV-2感染した12名のPLWHを対象とした解析ではCOVID-19発症直後から、さらに*Clostridia*綱に属する短鎖脂肪酸産生菌の顕著な減少や、大腸炎との相関が報告されている日和見病原菌（*Eggerthella*属、*Enterobacteria*科）の増加が観察され、この変化はウイルス消滅後の発症から1ヶ月以降でも続いていることが判明した。おそらくこれらは、免疫学的な脆弱な体内環境下では幅広い腸内細菌叢の変化と、その細菌叢の変化がより大きく、また健常者に比べ回復しにくい傾向が

あることが考えられた。これはあくまで HIV 感染症での観察ではあるが、基礎疾患がリスク因子である理由の一つに、腸内細菌叢を含めた腸内環境のバランスが崩れやすい可能性がある。すなわち、普段から整腸といった予防施策が病態管理において重要であることを示しているのかもしれない。

VII. 新型コロナウイルスの後遺症における細菌叢の関係

PASC は、初期疾患発症後の長期にわたる合併症、もしくは持続的な症状を特徴としており、その症状は、呼吸器系（咳、喀痰、鼻づまり/鼻水、息切れ）、精神神経系（頭痛、めまい、味覚障害、嗅覚障害、不安）のほか、集中力の低下、不眠症、うつ病、記憶力の低下、視力障害など）や、胃腸障害（吐き気、下痢、腹痛）、脱毛など多岐にわたる⁵²⁾。PASC の発症理由は現時点では不明であり、重症度とは相関しないとも報告されている⁵³⁾。最近の研究では、PASC のある患者とそうでない患者の間で腸内細菌叢の違いが示されており、炎症性サイトカインの IL-6 や、C 反応性タンパク質（CRP）の血漿レベルでの上昇が PASC 発症者で観察されている。また、炎症に伴う細菌属の増加と抗炎症性に働く細菌属の減少が、治療後も継続している例が報告されており、腸内環境異常が PASC で重要な役割を果たしている可能性が指摘されている¹⁰⁾。先に紹介したわれわれの PLWH

を対象とした解析においても、COVID-19 発症から長期観察中の 7 名中 2 名で PASC の症状を訴えていたが、無症候者に比べ、腸内細菌叢の多様性の減少傾向と腸内細菌科に属する *Escherichia-Shigella* 属菌の濃縮や、*Bifidobacterium* 属菌の減少が観察されている。現時点での報告数はまだ少ないため、さらなる解析が必要であるが、腸と脳は普段からクロストークをしており密接な関係にある、という腸脳軸という考え方も知られており、精神的健康状態といった概念が関与しているのかもしれない。推察の域を出ないが、細菌から作り出される二次代謝産物は、これらの伝達物質の一つとして捉えた場合、腸内細菌叢のバランスの変化によるこれらの伝達物質の質や量の変化と、病態進行の関係といった基礎的理解、もしくはそれを見据えた腸内細菌叢を標的とした治療介入の是非については、今後の課題の一つと考えることができる。近年、アルツハイマーや、慢性疲労症候群といった疾患と腸内細菌の関連がわかりつつあることも含め、これは COVID-19 感染症だけに限らない疾患発症の分子基盤である可能性がある。

おわりに

本稿では、腸内細菌叢を中心に COVID-19 の発症から治療に至る病態との相関と重症化、後遺症との関連について概説した（図 2）。COVID-19 罹患後は一貫した腸内微生物の変化が報告されているが、個

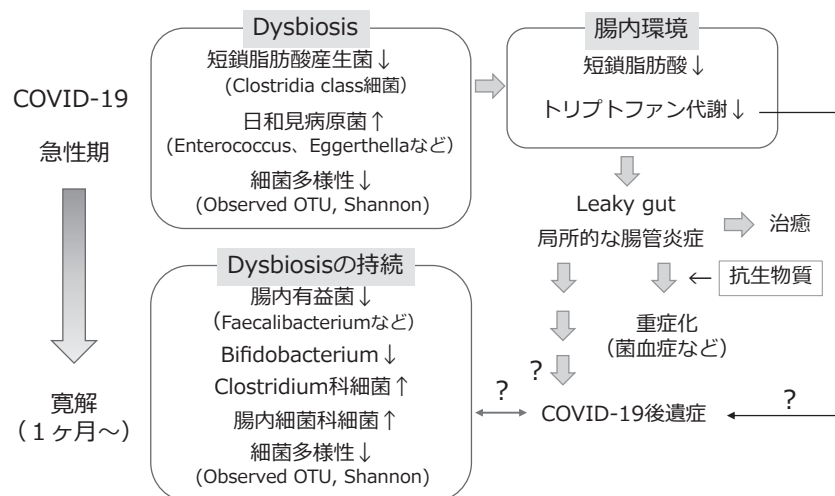


図 2 SARS-CoV-2 感染による腸内細菌叢と腸管環境の変化

急性 COVID-19 感染は、一貫した腸内微生物組成の変化および短鎖脂肪酸（SCFA）生合成障害、トリプトファン代謝障害と関連している。初期感染で見られた dysbiosis の持続は、胃腸症状、精神神経症状（不安や不眠など）といった後遺症発症との関連が指摘されている。

人ごとの免疫学的な背景がその考察を難しくしている側面がある。ほとんどの研究では、感染前の腸内細菌叢データは収集されておらず、発症前からの時系列的な解析の難しさがあるとともに、本感染症においてステロイドやプロトンポンプ阻害剤などの薬が、腸内細菌叢に与える影響については不明のままである。図らずしも COVID-19 における腸内微生物叢の役割に関する知識の急速な拡大は、感染症研究における宿主の感受性と免疫応答に対する特定の微生物の寄与の理解の貢献につながった。腸脳軸の概念からも、今後の課題である COVID-19 の後遺症発症における腸内細菌叢の役割の理解は、原因が特定されていない神経疾患といった病態発症の理解の一助となるかもしれない。今後の研究の方向性として、観察研究を発端とする宿主と共生細菌叢のクロストークの分子機構の理解が、感染症に限らず多くの疾患発症と病態理解に貢献することを期待したい。

文 献

- 1) Choudhury A, Tariq R, Jena A, et al. Gastrointestinal manifestations of long COVID: A systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2022; **15**: 17562848221118403.
- 2) 増田道明. 新型コロナウイルスのウイルス学的特徴. モダンメディア. 2020; **66**(11): 313-320
- 3) Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020; **369**(6499): 50-54.
- 4) Natarajan A, Zlitni S, Brooks EF, et al. Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection. *Med*. 2022; **3**(6): 371-387 e379.
- 5) Zollner A, Koch R, Jukic A, et al. Postacute COVID-19 is Characterized by Gut Viral Antigen Persistence in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2022; **163**(2): 495-506 e498.
- 6) Mizutani T, Ishizaka A, Koga M, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Role of Microbiota in Viral Infections and Pathological Progression. *Viruses*. 2022; **14**(5).
- 7) Ruff WE, Greiling TM, Kriegel MA. Host-microbiota interactions in immune-mediated diseases. *Nat Rev Microbiol*. 2020; **18**(9): 521-538.
- 8) Evans RA, McAuley H, Harrison EM, et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021; **9**(11): 1275-1287.
- 9) Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; **397**(10270): 220-232.
- 10) Liu Q, Mak JWY, Su Q, et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut*. 2022; **71**(3): 544-552.
- 11) Alexander JL, Mullish BH, Danckert NP, et al. The gut microbiota and metabolome are associated with diminished COVID-19 vaccine-induced antibody responses in immunosuppressed inflammatory bowel disease patients. *EBioMedicine*. 2023; **88**: 104430.
- 12) Ng SC, Peng Y, Zhang L, et al. Gut microbiota composition is associated with SARS-CoV-2 vaccine immunogenicity and adverse events. *Gut*. 2022; **71**(6): 1106-1116.
- 13) Gaibani P, D'Amico F, Bartoletti M, et al. The Gut Microbiota of Critically Ill Patients With COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; **11**: 670424.
- 14) Gu S, Chen Y, Wu Z, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis*. 2020; **71**(10): 2669-2678.
- 15) Mizutani T, Ishizaka A, Koga M, et al. Correlation Analysis between Gut Microbiota Alterations and the Cytokine Response in Patients with Coronavirus Disease during Hospitalization. *Microbiol Spectr*. 2022; **10**(2): e0168921.
- 16) Rafiqul Islam SM, Foysal MJ, Hoque MN, et al. Dysbiosis of Oral and Gut Microbiomes in SARS-CoV-2 Infected Patients in Bangladesh: Elucidating the Role of Opportunistic Gut Microbes. *Front Med (Lausanne)*. 2022; **9**: 821777.
- 17) Reinold J, Farahpour F, Fehring C, et al. A Pro-Inflammatory Gut Microbiome Characterizes SARS-CoV-2 Infected Patients and a Reduction in the Connectivity of an Anti-Inflammatory Bacterial Network Associates With Severe COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; **11**: 747816.
- 18) Ren Z, Wang H, Cui G, et al. Alterations in the human oral and gut microbiomes and lipidomics in COVID-19. *Gut*. 2021; **70**(7): 1253-1265.
- 19) Tang L, Gu S, Gong Y, et al. Clinical Significance of the Correlation between Changes in the Major Intestinal Bacteria Species and COVID-19 Severity. *Engineering (Beijing)*. 2020; **6**(10): 1178-1184.
- 20) Tao W, Zhang G, Wang X, et al. Analysis of the intestinal microbiota in COVID-19 patients and its correlation with the inflammatory factor IL-18. *Med Microecol*. 2020; **5**: 100023.
- 21) Wu Y, Cheng X, Jiang G, et al. Altered oral and gut microbiota and its association with SARS-CoV-2 viral load in COVID-19 patients during hospitalization. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2021; **7**(1): 61.
- 22) Xu R, Lu R, Zhang T, et al. Temporal association between human upper respiratory and gut bacterial microbiomes during the course of COVID-19 in adults. *Commun Biol*. 2021; **4**(1): 240.
- 23) Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021; **70**(4): 698-706.
- 24) Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and Functional

- Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.* 2020; **11**: 827.
- 25) 長谷耕二. 腸内細菌による免疫制御. モダンメディア. 2017; **63**(2): 36-41
 - 26) 吉井健, 細見晃司, 國澤純. 腸内細菌の代謝物を介した免疫機能制御. 腸内細菌学雑誌. 2022; **36**: 1-11
 - 27) Sencio V, Machelart A, Robil C, et al. Alteration of the gut microbiota following SARS-CoV-2 infection correlates with disease severity in hamsters. *Gut Microbes.* 2022; **14**(1): 2018900.
 - 28) Nogal A, Valdes AM, Menni C. The role of short-chain fatty acids in the interplay between gut microbiota and diet in cardio-metabolic health. *Gut Microbes.* 2021; **13**(1): 1-24.
 - 29) Prasad R, Patton MJ, Floyd JL, et al. Plasma Microbiome in COVID-19 Subjects: An Indicator of Gut Barrier Defects and Dysbiosis. *Int J Mol Sci.* 2022; **23**(16).
 - 30) Giron LB, Dweep H, Yin X, et al. Plasma Markers of Disrupted Gut Permeability in Severe COVID-19 Patients. *Front Immunol.* 2021; **12**: 686240.
 - 31) Schult D, Reitmeier S, Koyumdzhieva P, et al. Gut bacterial dysbiosis and instability is associated with the onset of complications and mortality in COVID-19. *Gut Microbes.* 2022; **14**(1): 2031840.
 - 32) Al Bataineh MT, Henschel A, Mousa M, et al. Gut Microbiota Interplay With COVID-19 Reveals Links to Host Lipid Metabolism Among Middle Eastern Populations. *Front Microbiol.* 2021; **12**: 761067.
 - 33) He F, Zhang T, Xue K, et al. Fecal multi-omics analysis reveals diverse molecular alterations of gut ecosystem in COVID-19 patients. *Anal Chim Acta.* 2021; **1180**: 338881.
 - 34) Li S, Yang S, Zhou Y, et al. Microbiome Profiling Using Shotgun Metagenomic Sequencing Identified Unique Microorganisms in COVID-19 Patients With Altered Gut Microbiota. *Front Microbiol.* 2021; **12**: 712081.
 - 35) Xu R, Liu P, Zhang T, et al. Progressive deterioration of the upper respiratory tract and the gut microbiomes in children during the early infection stages of COVID-19. *J Genet Genomics.* 2021; **48**(9): 803-814.
 - 36) Zhou T, Wu J, Zeng Y, et al. SARS-CoV-2 triggered oxidative stress and abnormal energy metabolism in gut microbiota. *MedComm* (2020). 2022; **3**(1): e112.
 - 37) Zhang F, Wan Y, Zuo T, et al. Prolonged Impairment of Short-Chain Fatty Acid and L-Isoleucine Biosynthesis in Gut Microbiome in Patients With COVID-19. *Gastroenterology.* 2022; **162**(2): 548-561 e544.
 - 38) Barberis E, Timo S, Amede E, et al. Large-Scale Plasma Analysis Revealed New Mechanisms and Molecules Associated with the Host Response to SARS-CoV-2. *Int J Mol Sci.* 2020; **21**(22).
 - 39) Eroglu I, Eroglu BC, Guven GS. Altered tryptophan absorption and metabolism could underlie long-term symptoms in survivors of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nutrition.* 2021; **90**: 111308.
 - 40) Lionetto L, Ulivieri M, Capi M, et al. Increased kynurenine-to-tryptophan ratio in the serum of patients infected with SARS-CoV2: An observational cohort study. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021; **1867**(3): 166042.
 - 41) Robertson J, Gostner JM, Nilsson S, Andersson LM, Fuchs D, Gisslen M. Serum neopterin levels in relation to mild and severe COVID-19. *BMC Infect Dis.* 2020; **20**(1): 942.
 - 42) Dagenais-Lussier X, Loucif H, Beji C, Telittchenko R, Routy JP, van Grevenynghe J. Latest developments in tryptophan metabolism: Understanding its role in B cell immunity. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2021; **59**: 111-117.
 - 43) 野間口達洋, 村上慎之介, 福田真嗣. 腸内細菌叢由来代謝物質がもたらす生体恒常性と疾患. 生化学. 2019; **91**(1): 65-72
 - 44) Shen B, Yi X, Sun Y, et al. Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera. *Cell.* 2020; **182**(1): 59-72 e15.
 - 45) Lv L, Jiang H, Chen Y, et al. The faecal metabolome in COVID-19 patients is altered and associated with clinical features and gut microbes. *Anal Chim Acta.* 2021; **1152**: 338267.
 - 46) Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, et al. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest.* 2021; **160**(2): 454-465.
 - 47) Shafran N, Shafran I, Ben-Zvi H, et al. Secondary bacterial infection in COVID-19 patients is a stronger predictor for death compared to influenza patients. *Sci Rep.* 2021; **11**(1): 12703.
 - 48) Bernard-Raichon L, Venzon M, Klein J, et al. Gut microbiome dysbiosis in antibiotic-treated COVID-19 patients is associated with microbial translocation and bacteremia. *Nat Commun.* 2022; **13**(1): 5926.
 - 49) Caballero-Flores G, Pickard JM, Nunez G. Microbiota-mediated colonization resistance: mechanisms and regulation. *Nat Rev Microbiol.* 2022.
 - 50) 山口宗一. 新型コロナウイルス感染症のバイオマーカーと重症化予測. モダンメディア. 2022; **68**(12): 501-508
 - 51) Del Amo J, Polo R, Moreno S, Jarrin I, Hernan MA. SARS-CoV-2 infection and coronavirus disease 2019 severity in persons with HIV on antiretroviral treatment. *AIDS.* 2022; **36**(2): 161-168.
 - 52) 罹患後症状のマネジメント 編集委員会. 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 0第2.0版. 令和4年度厚生労働行政推進調査事業費補助金新興・再興感染症及び予防接種政策推進事業「一類感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究」. 2022; October: <https://www.mhlw.go.jp/content/000952747.pdf>
 - 53) Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol.* 2021; **12**: 698169.