

COVID-19の後遺症としての呼吸器系障害

Respiratory system disorders as Long COVID

なむ ぐん ほう ふく なが なお き
 南 宮 湖¹⁾ : 福 永 直 輝²⁾
 Ho NAMKOONG Naoki FUKUNAGA

はじめに

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、2019年12月に中国・武漢で原因不明の肺炎として報告されて以降、日本を含む全世界に感染が拡大した¹⁾。このパンデミックのなかで COVID-19 に対する多くの知見が全世界で集積され、感染対策や診断・治療・予防法が確立されつつある。一方、新たな課題として COVID-19 に罹患した一部の患者には様々な「罹患後症状」を認めることが判明してきた²⁾。一般的に、COVID-19 罹患後に、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、もしくは臨床経過の途中から新たに、または再度、症状を認めて持続する症状全般を指す。COVID-19 罹患後症状は英語表記としても post COVID-19 condition, post-COVID conditions, long COVID, post-acute COVID-19 syndrome (PACS), post-acute sequelae of SARS COV-2 infection (PASC), persistent symptoms, lingering symptoms 等、様々な呼称で呼ばれている。本稿では、これまでの COVID-19 の後遺症としての呼吸器系障害に関する研究に加えて、われわれが主導する後遺症研究に関する紹介も紹介する³⁾。

I. COVID-19罹患後の呼吸器症状

COVID-19 感染後にも認められる最も一般的な呼吸器症状は呼吸困難である。呼吸困難の症状は、COVID-19 罹患後、1～12か月後の患者において長期間にわたって観察される。具体的には、入院患者

の5～81%で持続的な呼吸困難が報告されており、軽症の非入院患者でも最大14%に見られることが報告されている⁴⁾。興味深い点として、呼吸困難の持続が必ずしも COVID-19 の初期の重症度と直接関連しているわけではないことが挙げられる。例えば、ICU 入院患者と一般病棟に入院した患者の間に呼吸困難の頻度に差はなく、また酸素需要の日数とも関連していないことが報告されている⁴⁾。

呼吸困難のメカニズムは複雑かつ多層的で、肺実質の障害、呼吸機能不全、心血管機能不全、筋力低下など多くの要因が関与していることが指摘されている。肺実質の障害による呼吸機能障害は通常、一過性であると言われ、一部の患者では COVID-19 感染後も、1年以上も呼吸困難が持続することがあることから、他の要因の関与も指摘されている。

COVID-19 罹患後の咳嗽は呼吸困難よりも頻度が少ないと言われているが、SARS-CoV-2 感染後に数週間から数か月にわたって持続し、罹患患者の約2～42%に報告されている⁴⁾。退院後11か月の患者を対象にした大規模研究では、COVID-19 罹患後の慢性咳嗽に関して、各種臨床パラメーターや入院を要する重症度とも関連していないことが報告されている⁵⁾。近年の研究では、COVID-19 の罹患後の咳嗽は迷走神経の活性化により、咳の過敏状態や脳内神経炎症と関連しているという仮説が提唱されている⁶⁾。

II. 日本からのCOVID-19罹患後の呼吸器症状に関する報告

中等症以上の日本人 COVID-19 患者を対象とした

1) 慶應義塾大学医学部感染症学教室
 2) 慶應義塾大学医学部呼吸器内科
 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

1) Department of Infectious Diseases, Keio University School of Medicine
 2) Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Keio University School of Medicine
 (35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582)

厚生労働科学特別研究事業横山班の研究では、臨床症状に加えて、経時的な肺機能と画像検査が検討された。COVID-19 罹患急性期には、①発熱 86.9%、②咳嗽 67.3%、③倦怠感 64.1%の順に多かった一方で、退院 3 か月後には、①筋力低下の自覚 50.1%、②呼吸困難感 30.2%、③倦怠感 25.6%の順に多かった。退院 3 か月後の呼吸器症状の残存に関しては、入院時の重症度と基礎疾患としての呼吸器疾患の存在が独立した危険因子であった。いずれの症状も時間とともに頻度が低下したが、退院 12 か月後において、いずれも約 5～10%で認められ、何らかの罹患後症状は 13.6%に残存していた。本研究の対象者に退院 2 年後に行った追跡アンケート調査（厚生労働科学研究事業門田班分担研究による成果）では、呼吸困難感 は 14%という頻度で認められた。しかし、呼吸困難スケール（mMRC）では、このうち、2/3 は mMRC 0-1 と正常範囲と考えられ、mMRC 2 以上の呼吸困難を認める割合は 1/3（全体の 5%）であった⁷⁾。

Ⅲ. 慶應義塾大学からのCOVID-19罹患後の後遺症に関する報告

筆者の所属する、慶應義塾大学を中心とした全国 26 の医療機関からなる研究グループは、2020 年 11 月 6 日～2022 年 3 月 31 日にかけて、COVID-19 罹患後に長期に持続する罹患後症状につき日本で初めて 1,000 例規模の COVID-19 罹患後症状に関する実態調査を実施し、診断後 3、6、12 か月時点での罹患後症状の実態を明らかにした（令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の長期合併症の実態把握と病態生理解明に向けた基盤研究³⁾）。2,868 例のうち、1,200 例から最終的に同意を取得した。1,078 例から患者診療情報を参加施設から取得し、アンケートとしては、ePRO（electronic patient-reported outcomes、患者報告アウトカム電子システム）と pPRO（paper patient-reported outcomes、紙媒体の患者報告アウトカム）を合算して、診断後 3 か月 1,109 例、6 か月 1,034 例、12 か月 840 例から回答を得た。患者診療情報と診断後 3 か月 PRO に関して回答が得られた 1,066 例を解析対象症例とした。解析を行った 1,066 例の内訳は、男性

679 例（63.7%）、女性 387 例（36.3%）であった。また、10 代および 20 代が 8.3%、30 代が 11.2%、40 代が 12.8%、50 代が 23.5%、60 代が 18.4%、70 代が 18.4%、80 代以上が 7.3%であり、調査対象が偏ることなく各世代に分散していた。入院中の重症度を評価可能であった 985 例においては、無症状 39 例（4.0%）、軽症例 208 例（21.1%）、中等症 I 412 例（41.8%）、中等症 II 226 例（22.9%）、重症 100 例（10.2%）と軽症から重症まで幅広く網羅されていた。

何らかの症状を有した患者は、診断後から退院までに 93.9%（947 名/1,009 名）、診断 3 か月後には 46.3%（433 名/935 名）、6 か月には 40.5%（350 名/865 名）、12 か月後 33.0%（239 名/724 名）と、統計学的有意に経時的に低下していたが、12 か月の時点でも約 1/3 で残存していた（3 か月 vs 6 か月： $p=0.0134$ 、6 か月 vs 12 か月： $p=0.0025$ ）。診断時～退院までで認めた症状は、上位から、発熱（37 度以上）80.2%、倦怠感 64.2%、咳 57.0%、呼吸困難 45.2%、痰 35.5%、頭痛 34.5%、味覚障害 34.0%、嗅覚障害 31.5%、筋力低下 28.9%、関節痛 28.6%、咽頭痛 27.4%、睡眠障害 25.2%、思考力・集中力低下 24.3%、筋肉痛 23.6%、下痢 21.0%、脱毛 16.1%、意識障害 15.2%、記憶障害 12.5%、眼科症状 11.6%、皮疹 11.6%、感覚過敏 11.4%、手足のしびれ 10.3%であった。診断後 3 か月の時点で認めた症状の中で、3%以上の頻度の罹患後症状としては、上位から、倦怠感 20.5%、呼吸困難 13.7%、筋力低下 11.9%、脱毛 11.1%、思考力・集中力低下 10.9%、嗅覚障害 9.9%、睡眠障害 9.6%、咳 8.8%、味覚障害 8.3%、頭痛 8.0%、記憶障害 7.3%、関節痛 6.7%、筋肉痛 6.6%、手足の痺れ 5.5%、発熱（37.0 度以上）4.2%、咽頭痛 4.2%、皮疹 4.1%、耳鳴り 3.9%であった（図 1）⁷⁾。

さらに、2020 年度から実施した COVID-19 の長期合併症の実態把握と病態生理解明に向けた基盤研究への参加に同意した患者（1,200 症例）に対して、改めて研究説明文書を郵送し、同意を取得した患者に対して、診断後 24 か月時点での症状などに関して、紙面あるいはスマートフォンアプリを用いてアンケートを行った。なお、2020 年度の調査では、2020 年 1 月～2021 年 2 月 28 日までに COVID-19 の確定診断（新型コロナウイルスに対する PCR 検査もしくは抗原検査が陽性）で入院し退院した、18 歳以上

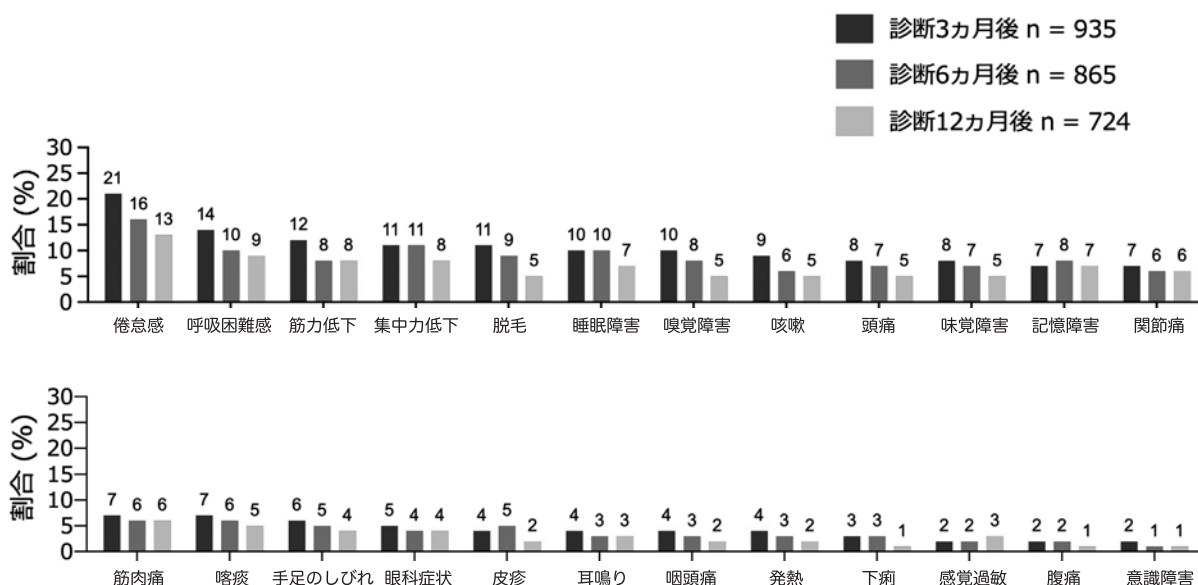


図1 24の代表的な罹患後症状の割合に関する経時変化

研究グループは日本国内のCOVID-19罹患後症状の実態を明らかにしてきた。
 (「新型コロナウイルス感染症 罹患後症状のマネジメント」(3版))

出典：厚生労働省、「新型コロナウイルス感染症診療の手引き 罹患後症状のマネジメント第3版」

図1-1「代表的な利看護症状の経時的変化」を転載

(<https://www.mhlw.go.jp/content/001159406.pdf>)

(図1は巻末にカラーで掲載しています)

の患者に関して、前向きおよび後ろ向き観察研究を行った。基本的には各参加施設で一定期間内の全入院患者に対して研究説明文書を郵送し、同意を得た患者に対して、診断後3、6、12か月時点で、紙面あるいはスマートフォンアプリを用いてアンケートを行った。

回答が得られた718人のうち、男性が463人(64.5%)、女性が255人(35.5%)であった。年齢構成は18～39歳が111人(15.5%)、40～59歳が267人(37.2%)、60～79歳が291人(40.5%)、80歳以上が49人(6.8%)であった。入院中の重症度については、無症状20人(2.8%)、軽症141人(19.6%)、中等症Ⅰ297人(41.4%)、中等症Ⅱ160人(22.3%)、重症83人(11.6%)と、軽症から重症まで幅広く分布していた。追跡期間としては、平均802(±99)日であった。一方で、われわれのコホートのうち、罹患後症状のうち、呼吸器症状のある人とそれ以外の症状がある人で、生活面や経済面に与える影響に関して比較を行ったが、呼吸器症状が他の症状と比べて特に強い影響を及ぼしているという結果は得られなかった。

IV. COVID-19罹患後の胸部画像に関する報告

COVID-19罹患後に胸部画像上、長期に線維化が残存する病態が注目されている(図2)。一般的に線維化の残存は病理学的には正常な肺組織の構造が破壊され、肺胞上皮細胞が病的に再構築される過程で、コラーゲンを含む細胞外マトリックスが過剰に生成されることによって起こるとされる⁸⁾。COVID-19罹患後の病的な画像所見として、間質の異常、不規則な胸膜面構造、牽引性気管支拡張症、蜂巣肺など、多様な病変を伴って発生することが指摘される。頻度としては、COVID-19罹患後患者の内、13～27%の患者に見られ、その範囲は一般的に限局性で、肺実質の25%未満であることが多いとされる⁹⁾。

COVID-19罹患後の線維化リスクとして、年齢、BMI、炎症マーカー(プロカルシトニン)が報告されている。これらの要因は、COVID-19の重症化の一般的なリスク因子でもあり、特に、酸素吸入を要する重症患者またはICU入院患者、挿管患者では、

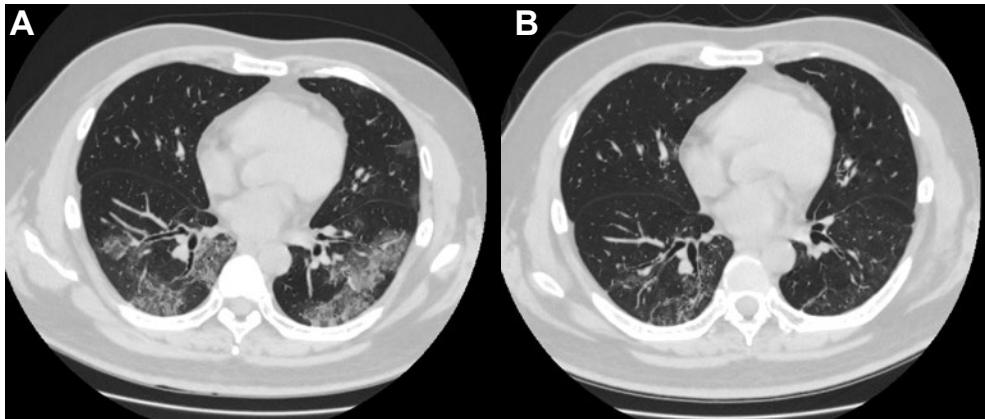


図 2

発症時(2021年8月)(A)と発症3か月後(2021年11月)(B)の胸部CT画像。発症時(A)は両側下葉にすりガラス陰影を認める。発症3か月後(B)においても右下葉を中心に線維化が残存する。

罹患後、線維化の病変はより高頻度に認められ、非挿管患者よりも発生率が3倍高いことが報告されている。COVID-19罹患後にすりガラス陰影(GGO)も高頻度に認められる一方、その頻度は7%から92%と報告によりばらつきがある¹⁰⁾。

V. COVID-19罹患後の疾患感受性遺伝子

最後に、COVID-19罹患後の疾患感受性遺伝子の最新の研究に関して紹介したい。筆者が事務局を務めているコロナ制圧タスクフォースは、国内での多施設共同研究を実施するのみならず¹¹⁾、国際共同研究グループ COVID-19 Host Genetics Initiative (<https://www.covid19hg.org/>) による世界最大の COVID-19 のゲノムワイド関連解析にも参加し、研究を進めてきた¹²⁾。本国際共同研究への参加グループはその多くが欧米を中心とした研究グループであったが、コロナ制圧タスクフォースはアジアで最大の研究グループとして参加し、COVID-19重症化の宿主疾患感受性遺伝子を多く同定してきた。

さらに、コロナ制圧タスクフォースは COVID-19 Host Genetics Initiative が主宰する Long COVID を呈する 5,000 例の国際共同研究メタ GWAS に日本から唯一参加し、疾患感受性遺伝子 FOXP4 を同定した (COVID-19 HGI, medrxiv 2023)¹³⁾。Long COVID では間質性肺炎が進行する患者群が存在し、肺の細胞増殖能や線維化と関連が指摘されている FOXP4 は間質性肺炎の GWAS でも報告されており¹⁴⁾、Long COVID における肺線維化においても重要な役割を担

うことが示唆される。また、本遺伝子変異は DOCK2 と同様にアジア人集団において頻度が高く、Long COVID における肺線維化の集団間の頻度差に寄与している可能性がある。

おわりに

COVID-19 罹患後症状に対する治療法はまだまだ発展途上であり、患者に福音をもたらす治療法、そしてその治療法開発の礎となる病態理解は不十分である。今後、COVID-19 罹患後症状に関する知見が蓄積され、一日も早く COVID-19 罹患後症状に対するより良い治療が確立されることが望まれる。

文 献

- 1) Wei-Jie Guan, Zheng-Yi Ni, Yu Hu, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30; **382**(18): 1708-1720.
- 2) Kensuke Nakagawara, Ho Namkoong, Hideki Terai, et al. Comprehensive and long-term surveys of COVID-19 sequelae in Japan, an ambidirectional multicentre cohort study: study protocol. *BMJ Open Respir Res.* 2021 Nov; **8**(1): e001015.
- 3) Hideki Terai 1, Makoto Ishii 2, Ryo Takemura, et al. Comprehensive analysis of long COVID in a Japanese nationwide prospective cohort study. *Respir Investig.* 2023 Nov; **61**(6): 802-814.
- 4) David Montani 1, Laurent Savale 2, Nicolas Noel, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Eur Respir Rev.* 2022 Mar 9; **31**(163): 210185.
- 5) César Fernández-de-Las-Peñas, Carlos Guijarro, Susana Plaza-Canteli, et al. Prevalence of Post-COVID-19 Cough

- One Year After SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Study. *Lung*. 2021 Jun; **199**(3): 249-253.
- 6) Woo-Jung Song, Christopher K M Hui, James H Hull, et al. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir Med*. 2021 May; **9**(5): 533-544.
 - 7) 新型コロナウイルス感染症診療の手引き 罹患後症状のマネジメント第3版、厚生労働省
<https://www.mhlw.go.jp/content/001159406.pdf>
 - 8) Filippo Patrucco, Paolo Solidoro, Francesco Gavelli, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Post-COVID-19 Lung Fibrosis: Links and Risks. *Microorganisms*. 2023 Mar 30; **11**(4): 895.
 - 9) Mark C Murphy 1, Brent P Little. Chronic Pulmonary Manifestations of COVID-19 Infection: Imaging Evaluation. *Radiology*. 2023 Apr; **307**(2): e222379.
 - 10) Hee-Young Yoon, Soo-Taek Uh. Post-Coronavirus Disease 2019 Pulmonary Fibrosis: Wait or Needs Intervention. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2022 Oct; **85**(4): 320-331.
 - 11) Ho Namkoong, Ryuya Edahiro, Tomomi Takano, et al. DOCK2 is involved in the host genetics and biology of severe COVID-19. *Nature*. 2022 Sep; **609**(7928): 754-760.
 - 12) COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature*. 2021 Dec; **600**(7889): 472-477.
 - 13) Vilma Lammi, ORCID Tomoko Nakanishi, Samuel E. Jones. Genome-wide Association Study of Long COVID. *MedRxiv*. 2023.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.06.29.23292056v1.full>
 - 14) Ani Manichaikul, Xin-Qun Wang, Li Sun, et al. Genome-wide association study of subclinical interstitial lung disease in MESA. *Respir Res*. 2017 May 18; **18**(1): 97.

新型コロナウイルス感染症 Up-to-date 20
「COVID-19の後遺症としての呼吸器系障害」

南宮 湖：福永直輝

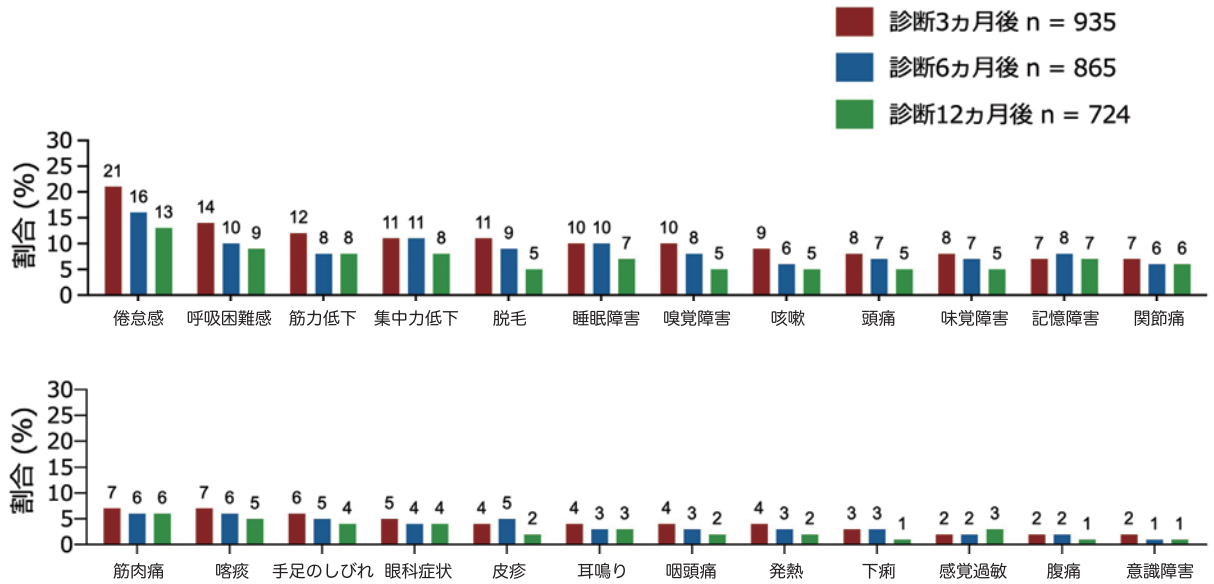


図1 24の代表的な罹患後症状の割合に関する経時変化

研究グループは日本国内のCOVID-19罹患後症状の実態を明らかにしてきた。
 (「新型コロナウイルス感染症 罹患後症状のマネジメント」(3版))

出典：厚生労働省、「新型コロナウイルス感染症診療の手引き 罹患後症状のマネジメント第3版」
 図1-1「代表的な利看護症状の経時的変化」を転載

(<https://www.mhlw.go.jp/content/001159406.pdf>)