

開発・研究

私のコロナウイルス対策日記より 「COVID-19後遺症に対して 病態から見た治療法開発の試み」

東京ファッションタウンビルクリニック(有明3丁目)

最上 聡

COVID-19後遺症については複数の病態が存在するため単独で有効な治療法を見つけることは困難と考えているが、コロナ以前から存在するME/CFS（筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群）の研究成果と合わせて少しずつではあるが治療上の進歩が見られるようになってきた。

後遺症の治療には決め手はないが、患者さんの苦痛が時を追うごとに大きくなっているのでは何とかしたい。

現時点では結論が存在しないので時系列的な記載しかできないが、病態へのアプローチをまとめてみた。

これまで日記形式のブログに書きとめてきたことを紹介する。

最後の章では具体的なツイッターの「生の声」に対してコメントを記載してみた。

【ME/CFSの基本的な病態について】

COVID-19後遺症において「準寝たきり」になる主な病態はME/CFSによるもの（罹患後の時期などによりさまざまな呼称がある）。

この疾患概念自体は昔からあつて世界中で研究されているが、いまだに生理学的原因および治療法も分かっていない。

単に「運動したら疲れる」のではなく、たとえば「3分間エクササイズをしたその後1週間ベッドから起き上がる事ができない」というように生活の質が大きく損なわれる。

疲労の度合いが尋常ではなく、最初はこの病態を見たとき「まるで酸素呼吸が障害されてATPが枯渇しているかのよう」に思えた。

この疾患の現状について調べてみた。

ME/CFSは歴史的に線維筋痛症など様々な病名が使われてきたが、線維筋痛症診療ガイドライン2017においては「中枢性感作（CS）の可能性を述べています。しかし、少なくとも初期病態は小径線維ニューロパチー（SFN）の可能性があると考えられます」と記載されている。

ミトコンドリア異常に言及した研究も

行われており、2021年のレビュー (J-GLOBAL ID : 202102285579267074)

整理番号：21A0097131筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群／全身運動不耐性疾患におけるミトコンドリア異常の系統的レビュー）によれば、「この病気の根底にある病理メカニズムは完全には理解されておらず、バイオマーカーの探索は継続し、ミトコンドリア異常は可能な候補として示唆されている」と記載されている。

今でもまだ病態がほとんど解明されていない。

今回の新型コロナウイルス感染症で感染自体はワクチンや抗ウイルス薬である程度コントロールできる可能性が出てきた。

しかし、オミクロン株の出現により、後遺症としてのME/CFSがさらに重大な疾患となりつつある。

実は昔に一度だけこの疾患と思われる入院患者さんの主治医になったこと

がある。

繰り返し入院するたびにいろいろ検査したが原因も治療法もわからず毎回なかなか退院できなかった。

入院するとベッド上ではいたって元気になる。

当時の問診上では、発病のきっかけは「痩せるために利尿剤を飲み続けていたこと」と考えられた。

その当時はME/CFISや線維筋痛症の病名は一般的には知られておらず（医療界の歴史的には否定的な扱いもあったよう）、今になってふり返ってみるとこれだったのかもしれないと思う。

大学病院を離れてしまったのでその患者さんと会うことはなくなってしまう。

経口抗ウイルス薬によりコロナウイルス感染症がある程度コントロールできる疾患になってきたので、今後は後遺症を中心に考えていきたい。（2022年2月28日）

「まるで解糖系？ ATPを介したCOVID-19後遺症とミトコンドリア脳筋症と筋型糖尿病の関連性は？」

ミトコンドリア脳筋症と筋型糖尿病はCOVID-19罹患後の易疲労症状に類似の筋症状を呈するようにも見える。

それゆえCOVID-19後遺症にはミトコンドリアとATPが関与する何らかの機序がひよつとしたらあるのかもしれないとずっと考えている。

こう思ったのは、COVID-19罹患後の易疲労症状はまるでミトコンドリアによる酸素呼吸が障害されて、酵母のような解糖系のレベルに戻ったのではないかと思うくらいエネルギーが枯渇しているように思えたから。

筋型糖尿病の筋症状としては、ATP産生障害の結果として運動誘発性の筋症状や筋力低下がある。

ミトコンドリア障害については、ウイルス感染症の際にアセチルサリチル酸

使用により発症するライ症候群においてミトコンドリア障害が認められ、ウイルス感染症とミトコンドリア障害に関連性がある可能性がある。

ブレインフォグについてもミトコンドリア脳筋症における脳症状の発症機序と同様のミトコンドリア異常およびそれに続くATP異常による機序の存在があるのかもしれない。

いずれもちよつとやそつとでは理解できないことかもしれないが、学会報告など文献に目を通してみたい。

それこそ先日のように、基礎ウイルス学、薬理学、生化学、生理学、遺伝学、病理学、治療学すべての力を使ってアプローチしないといけないかな。

後遺症の相談も徐々に増えてきたので、少しずつでも適切な診療ができるように準備をしていきたい。

でもこのところコロナ診療にちよつと易疲労状態？かも・・・。

お酒で回復しています！（2022年2月20日）

【ミトコンドリアにおけるエネルギー代謝異常についてわかってきたこと】

ME / CFSの病態について解糖系と酸素呼吸（TCA回路、電子伝達系）の障害に言及した研究が行なわれていることがわかった。

もし酸素呼吸が障害されると、ブドウ糖1分子から作られるATPは酸素呼吸では38分子だったのが解糖系では2分子になる。

得られるエネルギーは19分の1になり、これでは通常の活動はとてもできない。

酸素呼吸はミトコンドリア上で行なわれるので、何らかのミトコンドリア障害がある可能性がある。

もちろんまだまだ可能性の段階の研究だが、同じような方向性で研究している人がいると思うと心強い。

その研究報告によれば、

「我々は、CFS患者では軽度の労作後に増悪する極度の倦怠感に注目し、

何らかのエネルギー代謝系の異常がみられる可能性を考えてきた。

そこで、慢性的な激しい疲労を訴えるCFS患者47名と健常者46名を対象にキヤピラリー電気泳動質量分析計を用いて網羅的メタボローム解析を行ったところ、エネルギー代謝に関係した、TCA回路におけるクエン酸やイソクエン酸、尿素回路におけるオルニチンやシトルリンにおいて、CFS患者群と健常者群との間に違いがみられることが明らかになった。

長期的に続く疲労病態では、①解糖系からTCA回路流入の機能低下（ピルビン酸濃度の上昇とイソクエン酸濃度の低下）と、②尿素回路の機能低下（オルニチン濃度の上昇とシトルリン濃度の低下）が起きており、それを判定する指標として①ピルビン酸／イソクエン酸比、②オルニチン／シトルリン比の2つの代謝物質比が有用である。実際、これら2つの代謝物質比を用いて新たなCFS患者20名と健常者20名の比較を行ったところ、CFS患者群が有意に高いことが確認された」

「我々は、ME / CFSでは保険診療で認められている検査に異常がみられない場合でも、脳神経炎症の存在、エネルギー代謝系の異常、細胞外小胞体の増加などの明確な異常がみられる症例が多く存在していることを明らかにできており、このような客観的な異常所見を明らかにすることがME / CFSの診断や治療法の開発につながると考えている」

（筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群（ME / CFS）―最近の知見― 神経治療 38 : 164-169, 2021）

ME / CFSにおいてはエネルギー代謝異常と脳内神経炎症が関与していることがほぼ明らかとなっており、前者は慢性疲労症候群、後者はブレインフォグに関連していると考えられる。エネルギー代謝異常に対してどんな治療を行うかは難しいが、脳内神経炎症については何らかの抗炎症治療が有効なのではと思う。

① ミトコンドリアにおける酸素呼吸障害

② 脳内における持続性神経炎症の存在
この2点は常に念頭において診療していきたい。(2022年3月17日)

【脳内における神経炎症についてわかってきたこと】

昨日(2022年3月17日)のブログ記事の出典(筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)―最近の知見―神経治療 38:164-169, 2021)におおむね、脳内神経炎症に関する内容も興味深かった。

それによれば、脳内で炎症が起きると、脳内免疫防御を担っているミクログリア細胞が活性化し、細胞表面に末梢性ベンゾジアゼピン受容体が発現する。

この受容体に結合するリガンドを用いて受容体がどこに発現しているかをPET検査でイメージングすることで脳内の炎症部位を特定することができる。

これをME/CFS患者において行なったところ、

① 扁桃体、視床、中脳で炎症が強い
場合は認知機能障害が強い

② 視床や帯状回で炎症が強い場合は頭痛や筋肉痛が強い

③ 海馬で炎症が強い場合は抑うつ症状が強い
ことがわかった。

COVID-19後遺症とくにブレインフォグのさまざまな症状と脳内の炎症部位との関連が示唆されて、病態が少しでも明らかになつてとても興味深かった。

この脳内の炎症がステロイド投与によりどのような変化を示すのか、さらに実験が行なわれると臨床に応用できるようになると思う。

開業医はこのような実験を直接行なうことはできないが、最先端の研究成果を実際に患者さんの治療に結びつけることが役割と考えている。

治療を必要とする患者さんは日ごとに増えてきているので。(2022年3月18日)

【ME/CFSの自己免疫疾患としての側面についてわかってきたこと】

国立精神・神経医療研究センターからの、ME/CFS(筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群)に関する2020年7月1日掲載の報告をみつけた。

(Altered Structural Brain Network Related to Adrenergic/Muscarinic Receptor Autoantibodies in Chronic Fatigue Syndrome: Journal of Neuroimaging, 2020: doi: 10.1111/jon.12751)

それによれば、

① 血中抗β1アドレナリン受容体抗体と大脳右背外側前頭前野の異常に相関が認められた

② 血中抗β2アドレナリン受容体抗体と大脳右中心前回の異常に相関が認められた

なぜこの論文に着目したかというところ、血液検査だけで脳内異常部位の推定ができる可能性がすごいと思ったから。

ホームページに掲載されている研究内容の紹介によれば、

「右背外側前頭前野は注意力やワーキ

ングメモリに関与するほか、痛みの調整も行なっています。したがって、抗β1アドレナリン受容体抗体は右背外側前頭前野に微小な構造変化を引き起こし、注意力やワーキングメモリの変化、痛みの調整の異常をきたしている可能性が考えられました」

「右中心前回は運動をつかさどる部位として有名ですが、慢性疼痛患者では中心前回が活性化し、前頭前野、中心後回、視床を介して痛みの調整を行なっていると考えられています」

今後の展望として、

「治療の観点から、この自己抗体を除去する、あるいは産生を減少させる治療法が抗体価の高い患者に有効な可能性が考えられます」

この論文を読んだとき、ME/CF SとくにMEの注意力散漫や記憶障害や疼痛の各症状において自己抗体が関与していることが示唆されたことから、ステロイド治療が有効である可能性が同時に示唆されているのではないかと考えた。

自己抗体による疾患、いわゆる自己免疫疾患ではステロイドは不可欠の治療手段であり、MEはそれに類似の疾患としての側面をもつと考えられる。

もちろんこのことは個人的な仮説に過ぎない。

しかし、雲のようにつかみどころがなかったMEの機序について1つの側面がわかってうれしかった。

- ① ミトコンドリアにおける酸素呼吸障害によるエネルギー枯渇状態
- ② 脳内の持続性神経炎症の存在
- ③ 自己免疫の関与

この3つの仮説に基づいて治療可能性を検証していきたい。(2022年3月29日)

「ME/CF Sはウイルス感染後の後天性ミトコンドリア病類似疾患？」

個人的にはME/CF Sの病態はミトコンドリアにおける酸素呼吸障害によるエネルギー枯渇状態ではないかと考えている。

それゆえ、慢性疲労症候群をミトコンドリアの遺伝子異常により酸素呼吸が障害される先天性疾患であるミトコンドリア病に類似の疾患と考え、「ウイルス感染後の後天性ミトコンドリア病類似疾患」と位置付けてみた。

「研究1」

ミトコンドリア病の治療について調べてみたら2019年7月22日に報告された論文を見つけた。

(Effects of 5-aminolevulinic acid and sodium ferrous citrate on fibroblasts from individuals with mitochondrial diseases : Scientific Reports. (2019) 9:10549. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46772-x>)
この論文の発表資料によれば、

「これまでミトコンドリア病は根本的治療法はなく、対症療法しかありませんでした。今回、5-アミノレブリン酸(5-ALA)及びクエン酸第一鉄ナトリウム(SFC)がミトコンドリア病の患者由来皮膚線維芽細胞においてミトコンドリアの機能を改善させること

を世界で始めて明らかにしました」

「ミトコンドリア病は遺伝子異常によりミトコンドリア呼吸鎖酵素の働きが低下し、その結果、体の中でエネルギーとなるATPの産生が低下する疾患です」

「5-ALA+SFCにより呼吸鎖複合体I〜IVおよびヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) の発現亢進、ミトコンドリア酸素消費量やATP産生量、mtDNAコピー数の有意な増加が起こることを明らかにしました」

現在ME/CFSの治療として行なおうとしているのは、まさにミトコンドリアが障害されてエネルギー枯渇状態となっている病態に対して、ミトコンドリア活性を向上させてATP産生を復活させること。

もちろんこれだけでCFSがよくなるとは思わないが、ミトコンドリアを治療対象とすることが可能とわかっただけでもうれしかった。

【研究2】

一方で5-ALAがSARS-CoV-2に対して抗ウイルス効果があるという報告が2022年1月7日にあった。

(Antiviral activity of 5-aminolevulinic acid against variants of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 : Tropical Medicine and Health. (2022) 50:6. <https://doi.org/10.1186/s41182-021-00397-x>)

この論文では抗ウイルス効果をレムデシビルと比較しており、レムデシビルには及ばないが各変異種に対する抗ウイルス効果が認められた。

しかしこのこととは別に個人的にとっても驚いたグラフがこの論文中にあった。

レムデシビルでは濃度が高くなるにつれて抗ウイルス効果は強くなるが、細胞生存率は低下する(細胞毒性)。これに対して5-ALAでは細胞生存率は低下せずむしろ濃度依存性により100%を超えていた。

【研究1と研究2から推察されること】

この2つの研究を結びつけて考えると、5-ALAがミトコンドリア活性を高めた(研究1)ことで細胞の活性が上昇して、その結果細胞分裂も活発になりその結果細胞数が増えた(研究2)可能性を考えた。

レムデシビルでは濃度依存性に細胞生存率が低下していくのに対して、5-ALAではミトコンドリアが元気になるせいか細胞が増えている。

研究2の本旨ではないがこのことはすごいことなのかもしれない。

今回推察されたこの結果はミトコンドリア機能障害を介した慢性疲労症候群の治療方法への応用について期待できるかもしれないと考えている。

あくまでも自分勝手な仮説でしかないが、仮説を立ててそれを検証することの繰り返しで少しずつでも進歩していけたらいい。(2022年3月25日)

【後遺症治療に対する臨床研究論文】

後遺症についてはこれまで、

① COVID-19 後遺症としての ME / CFS のうち CFS (慢性疲労症候群) の病態については、ミトコンドリアにおける酸素呼吸障害によるエネルギー枯渇状態という仮説を考えた (2022年2月20日のブログ記事)。

② ME / CFS とミトコンドリアにおける TCA サイクルやオルニチン回路の障害との関連性が示唆されたことがわかった (2022年3月17日のブログ記事)。

③ 5-ALA (アミノレブリン酸) はミトコンドリアを活性化する作用があることがわかり、これより先天性ミトコンドリア障害を病態とするミトコンドリア病に対する治療上の有効性が 2019 年に示唆された。これにより、5-ALA が COVID-19 後遺症に対しても有効である可能性を考えて、ME / CFS を「ウイルス感染後の後天性ミトコンドリア病類似疾患」と位

置づける仮説を立てた (2022年3月25日のブログ記事)。

こう考えていたところ、2022年3月29日に東京大学より、5-ALA の連続摂取により新型コロナウイルス感染症の後遺症症状の改善傾向が確認されたという論文 (https://porphyrin-ala.com/wp-content/uploads/2021_2.pdf) についての発表が掲載された。

それによれば、
「新型コロナウイルス後遺症の方々が 5-ALA リン酸塩 (50 mg) + SFC (29 mg) 含有カプセルを 1 日 6 カプセル 28 日間連続摂取したところ、その安全性に問題ないことが確認された」

「5-ALA リン酸塩と SFC (クエン酸第一鉄ナトリウム) を連続摂取した新型コロナウイルス後遺症の方々において、被験食品の摂取前後での疲労感及び不安やふさいだ気分に関する状態の改善が統計学的に有意に確認された」

罹患後のミトコンドリア障害によるエネルギー枯渇状態と考えている後遺

症の病態に対して、ミトコンドリアを活性化する作用のある 5-ALA が有効である可能性が臨床的にわかってすごいと思った。

この食品は医薬品ではないが、今後治療に用いることができるようになるといい。

5-ALA 内服が有効であったことから後遺症においては 5-ALA が枯渇していた病態の存在が考えられる。5-ALA は体内で合成できるアミノ酸なので通常は不足することはないと考えられるが、ME / CFS ではサイトカインストームのせいなのかわからないが体内での 5-ALA 合成システムも破壊されているのかもしれない。こう考えると、ME / CFS のような後遺症はサイトカインストームが原因なのではと考えたくなる。

個人的にはサイトカインストームは全身臓器だけでなく全身のあらゆる代謝機能も破壊する可能性を考えているので、やはり何としてでも早期に抑えたいと思う。(2022年4月7日)

【5・ALAの副作用は？】

5・ALAは基本的に食品に分類されるが、医薬品としても使われている（薬剤名アラグリオ）。

5・ALAの代謝物であるプロトポルフィンIX（PPIX）の蛍光を利用して悪性腫瘍手術時に使われている。

「アラグリオ」は5・ALAを体重1kgあたり20mgの量を内服するので、体重50kgの人では1000mgを一度に内服する。

検査目的なので1回しか内服しないが、これまでの審査書類により副作用がチェックされて添付文書に記載されている。

5・ALAをCOVID-19後遺症治療のために内服する場合も安全性のために副作用に気をつける必要がある、本薬剤の添付文書はとも参考になる。

副作用としては、

- ① 肝機能障害（17.1%にGOT上昇）
↓肝機能検査を行いながら投与する必要があるので
- ② 低血圧（0.8%）

↓受診時血圧チェックは必要。

③ ほかに頻度は低いが心室性不整脈、光線過敏症などがある。

留意点としては、

① 投与後48時間は強い光への眼及び皮膚への曝露を避け、照度50ルクス以下の室内で過ごさないといけない。

② 動物実験で胎児発育遅延の報告、また妊婦子宮および胎児に直接光を照射した場合に胎児毒性が生じるとする報告がある

↓添付文書では妊娠中または可能性がある場合は投与しないことが記載されている。

③ 光線過敏を起こす薬剤とは併用しない

↓投与後48時間はテトラサイクリン系抗生剤内服やセイヨウオトギリソウ摂取などを避けることが望ましい（添付文書に一覧表あり）。

④ 動物実験でPPIXによる肝臓障害の報告あり。

⑤ 動物細胞に5・ALA投与後に光照射すると遺伝毒性を示すことが

報告されている。

医療で使われる量（体重50kgで1000mg）に比べて少量であっても、1回だけ内服する医療用薬剤と違って何ヶ月にもわたって毎日内服する場合の長期副作用は現時点では未知といえる。
念のために内服中は直射日光には気をつけるといいかもしれない。

後遺症治療のために「食品」として分類されている5・ALAカプセルを内服してもらったときでも、きちんと血液検査、血圧測定、併用薬剤チェックなどを行ないながら治療したい。（2022年4月13日）

【「ツイッター＃コロナ後遺症」を見て】

「ツイッター＃コロナ後遺症」で検索すると生の声が聴こえてくる。

生の声を聴いていると、これまで読んだ基礎研究論文や過去のブログ記事が思い出されて、症状と病態との関連が推察されることがある。

いくつかの発言について考えてみた。

「」内は発言の原文引用。

「よしよか」

@yoshiyogi2012

#コロナ後遺症

#ワクチン後遺症

#ワクチン長期副反応

Bスポット↓15回はやるべき、最初は悪化したかと思う症状も出たけど続けるのと効いた感あった。漢方薬↓効いた感は微妙。アミノバイタル↓動く前に飲むと効いた感あり。休職↓これが回復への近道。人生初めて休職した。」

↓後遺症の具体的治療には2つの柱がある。

①病態自体を直接コントロールする根治的な治療。

②治療するまでの期間の苦痛を和らげる対症的治療。

①は理想ではあるが、後遺症は障害回復プロセスには時間がかかるので②もQOLの点で大事。

Bスポット治療に限らず自分が受けて治療前と比較して明らかに有効と判断された治療に出会えたらその人にとっても意味があると思う。

効果は一時的であるかもしれないが、後遺症に対しては薬剤でも治療法でも治療前後で明白な有効性が認められるものは意外と少ないよう。

「TAKA

@TAKA825727

今日の体調どうだろう

とりあえず元気っぽい

心はまあまあ」

↓COVID-19急性期症状は10日でほぼ軽快するが、後遺症は障害回復プロセスなのでそのための時間はどうしても必要。再生可能な臓器の障害は原則回復すると考えていいと思うので、拙速にならずに副作用のない無理のない治療をきちんと継続されるといいと思う。この場合、体調を数値

化することで回復過程が分かるのでPerformance Status分類などを参考に自分に合った指標を作成して記録されるといい。

COVID-19罹患後2週間以内に無理をするとME/CFS（筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群）になりやすいと言われる。

この「無理」というのは身体的な面だけでなく精神活動にもあてはまるのかもしれない。

無理をしないという観点からいくつか仮説を立ててみた。

①自分で気を付けて無理のない範囲で日常動作をすればME/CFSを発症しない？

②自分で気を付けて無理のない範囲で頭脳労働をすればME/CFSを発症しない？

③筋弛緩薬で強制的に運動強度を制限すればME/CFSを発症しない？

④精神安定剤で強制的に神経活動強度を制限すればME/CFSを発症しない？

罹患後早期に無理な運動をすると

慢性疲労症候群を発症しやすい一方で、ブレインフォグを発症した人を見ると、罹患後早期からリモートワークで強い頭脳労働していたと思われる例がある。

「早く仕事に復帰しなくては！」という思いが強い人はどうしてもリモートで無理をしがちになるよう。

それゆえ、筋肉の運動だけでなく精神活動についても罹患後早期に活動を制限することは意味があるのかもしれない。

そう考えるとブレインフォグも脳内の神経炎症だけでなくミトコンドリア異常によるエネルギー枯渇も関与しているように見える。

罹患後しばらくは体をしっかり休めるだけでなく頭脳労働も休めることが大事のように思う。

できれば③④に頼らずに①②で。

「wire@フォロー」遠慮ください

@awawawaw01

ミッションインポッシブル見たら頭がクラクラ。もう映画も見れない体になっ

てしまった #コロナ後遺症」

↓後遺症において脳内慢性神経炎症の存在は明らかになっており、ブレインフォグとのかかわりが示唆されている。

この病態に対しては何らかの抗炎症治療を併用することが望ましいと思う。ステロイドだけに頼らない例えば抗サイトカイン作用のある漢方も候補。

たとえば2022年3月29日のブログ記事の論文によれば、ME/CFSにおいて

① 血中抗β1アドレナリン受容体抗体と大脳右背外側前頭前野の異常に相関が認められた

② 血中抗β2アドレナリン受容体抗体と大脳右中心前回の異常に相関が認められたと開示されている。

ステロイドだけでなくこれらの自己抗体を選択的に抑制する薬剤にも今後の有効性が期待される。

「Eaki※コロナ後遺症中

@maki_73_B

小腹減って食べてみたw

なんとなく甘い…かも？くらいだった…予想はしてたけど??

一緒に飲んだ牛乳はサラサラした液体でした??

やっぱりどっちもわかんなかった??」

↓神経系の障害を伴う後遺症は回復に時間がかかるが、2022年4月25日のブログ記事（※5）に記載した論文では亜鉛内服に抵抗性の味覚障害に対してステロイド局注が有効であったことが開示されている。ステロイド長期全身投与はなるべく避けたいが、局所ステロイド治療は治癒を早める効果が期待される。2022年1月29日のブログ記事（※2）はウイルス量の多い罹患中のDirect Drug Delivery Systemについての記載だったが、この論文と合わせると治療抵抗性の味覚障害にも効果が期待される。

「☆Big Baby☆【コロナ後遺症】

@ykbibaby

調子が良いときと調子が悪いときが極

端すぎてへこむ??昨日はわりかし大丈夫だったのに、今朝は起きた瞬間から腰の痛み頭痛??そして、異様な眠気??何より食欲が酷い??食欲は何とかコントロール出来そうだけど(いや、無理かw)、痛みは...?とにかく、この痛みさえどうにかなれば??辛い??」

↓夜間不眠を伴うほどの痛みはサイトカインストーム様の炎症が全身に残存している病態を考えている。

2022年2月12日と2月19日のブログ記事(※3※4)ではこの病態の存在を考えて1日間だけステロイド全身投与したところ劇的に軽快した。発症後9日を経過していれば生きたウイルスはもういないので抗ウイルス薬を併用せずステロイド全身投与ができる。でも必要最小限にとどめる。

「オヌphoto

@onuphoto0423

療養して一カ月。

熱中症の時の様な酷い怠さで身支度をするだけでもかなり疲れてしまします。

頭や背中、腕や指に刺すような痛みに襲われる。

喉の痛み、咳、微熱、胃腸炎の様な症状が続いてかなり辛い。

痛みで睡眠も妨げられ、寝れても痛みのせいなのか悪夢を見てしまう。」

↓2021年12月20日のブログ記事

(※1)に記載した論文では、アジスロマイシンにはカリウムチャネル(Kv1.3)を介してサイトカインストームを抑制する効果があることが示唆されている。そのせいなのか、全身疼痛などのサイトカインストーム様症状があつて咳嗽を合併している場合にはアジスロマイシンが著効することが多かった。

ただ、微熱は持続することが多い。

この理由としては微熱は必ずしも全身炎症によるものではなく、脳内持続性神経炎症が体温中枢に及ぶことで中枢性に微熱となる機序も可能性がゼロではない。

それゆえ、遷延する微熱に対してはステロイド全身投与は原則行なわない。

夜に眠れないくらいの激しい全身疼痛に対してはたった1日のステロイド全身投与でも著効する。

論文だけでなく患者さんの直接の訴えや生の声にも大きな意味があると思う。

患者さんに投与する薬剤は大部分一度はまず自分で飲んで試している(安全な薬剤しか使わない)。(2022年5月8日)

【参考】文中に引用したブログ記事の原文

原文のままの引用としたので無関係の内容も含まれていることをお許しください。

※1(2021年12月20日)

「アジスロマイシンとサイトカインストーム」

重症のCOVID-19治療においてアジスロマイシンがサイトカインストームを抑制する可能性があるという報告を見つけた。

(Targeting lymphocyte Kvl.3-channels to suppress cytokine storm in severe COVID-19: Can it be a novel therapeutic strategy? DOI: 10.5582/ddt.2020.03046 Drug Discoveries & Therapeutics)

リンパ球表面のカリウムチャネルKv1.3の活性が亢進するとカリウム流出に伴いカルシウム流入が促進することで細胞性免疫が過剰に賦活化されサイトカインストームが発生するとし、このチャネルを抑制することでサイトカインストームを抑える可能性を示した。

このカリウムチャネルKv1.3を抑制する薬剤のひとつがアジスロマイシンであった。

もちろんこのことでただちにアジスロマイシンがサイトカインストームに有効かどうかはわからないが、同じマクロライド系抗生剤の中にイベルメクチンもあり、マクロライド系抗生剤にはいろいろな作用があるようで興味深

い。

昨年の症例報告にCOVID-19にアジスロマイシンを投与した例もあるが、投与後ただちに著効という感じではなかったが、サイトカインストームの観点で見るとまた違ってくるかもしれない。

個人的にはマイコプラズマなど呼吸器感染症にアジスロマイシンをファーストチョイスとして使っているが、こちらは著効することが多い。

ひよつとしたらこれもほかの抗生剤と違ってカリウムチャネル抑制の効果が加わっているのかもしれない。

今日も全国的に新規感染者数が少ないレベルだったようだ。

もう年末まで少し、少なくとも昨年のような爆発的流行で年越しすることにはならないと思えるのが安心。

だからといって安心して熱燗を飲みすぎにならないようにしないといけない。

※2 (2022年1月29日)
「COVID-19罹患中はダイレクトDDSで。」

軽症が多いオミクロン株になってからあまり言われなくなっていた嗅覚味覚障害は、むしろ難治性の後遺症として治療の対象となっている。

しかし先日、COVID-19発症後早期の自宅療養中に嗅覚味覚障害を発症した患者さんがいた。

この患者さんは他に微熱と咽頭痛だけで元気で、サイトカインストームは発生していなかった。

嗅覚味覚障害に対しては発症後すみやかにステロイド全身投与で治療したいが、COVID-19罹患中はウイルス感染症が増悪する可能性があるのなるべく避けたい。

COVID-19発症後間もない、まだウイルス量が多い時期に嗅覚味覚障害が生じたらどのように治療したらいいのか考えてみた。

嗅覚味覚障害も顔面神経麻痺と同様に発症後ただちにステロイドを使用す

ること、後遺症を残さずに軽快できる可能性があると考えている。

しかし基礎疾患のない若い患者さんでラゲブリオが使えないとウイルス増殖を抑える治療を併用せずにステロイド全身投与だけを行うことになり、もとのウイルス感染症が増悪する。

たとえばヘルペスウイルスによる顔面神経麻痺の場合はステロイドと抗ウイルス薬バラシクロビルを併用するが、新型コロナウイルスについては抗ウイルス薬が使えない人が限られる。

そのため、DDS (Drug delivery system) の考えに基づいて、ステロイド全身投与するかわりに病変部位に薬剤をダイレクトにデリバリーする治療方法を考えてみた。

①嗅覚障害に対して↓ステロイド点鼻液を嗅神経のある鼻粘膜に直接噴霧する。

これは後遺症治療で行なわれているが、むしろウイルスの多い罹患中に早期治療として行なうと後遺症にならず

に治療できる可能性がある。

②味覚障害に対して↓口腔内でステロイド錠を溶解することで味覚神経のある舌表面に直接作用させる、またはステロイド口腔用軟膏を舌に直接塗布する。

この場合でもステロイド経粘膜吸収はあるが全身投与に比べたらはるかに少ないはず。

さらに、②の場合は治療後にうがいをする事で余剰のステロイドを飲み込まずに排出できる。

COVID-19罹患中早期にサイトカインストームがない状態で生じた嗅覚障害に対して、ステロイド全身投与をせずに、一刻も早くステロイドをダイレクトに病変部に作用させる治療を行なうことで、後遺症としての嗅覚障害が残らないようにすることができるとは思えない。

後遺症がひとつでも減ることは患者

さんのQOL上で意味があると思う。

※3 (2022年2月12日)
「ステロイドが効きますように」
今日は5名検査して2名が陽性だった。

ライブカメラでは雪が積もった富士五湖と富士山が夕日に映えていた。

帰り道、今夜は月齢11の月を小さい天体望遠鏡でゆっくり眺めてみたいなと思いつきながら走っていた。

いま月がきれいに輝いているが、やっぱり寒いので天体望遠鏡はパス。

秋や冬の夕方なら月が低い空に輝くので外に出なくても部屋の中から見る事ができる(窓から見える)。

夕方の木星は太陽の後を追って足早に沈んでいく。

土星はすでに太陽に追いつかれて夕方の方から姿を消した。

代わって明け方には金星や火星、水星があつて賑やか。

眠れない夜や早く起きた朝にはこれらの天体が出迎えてくれる。

感染症流行は日本でもピークアウトしつつあるよう。

すでに世界ではだいぶ減ってきた。

流行持続期間3か月ならあと1か月半。

これまでを見ていると感染者数変化は自然収束のようでワクチンとあまり相関はないように見える。

ただワクチン接種なしだと症状が辛そう。

ワクチンは重症化と後遺症に効果が大きいかもしれない。

先日、初めて後遺症の治療としてステロイドを処方した。

療養期間は終了したがまだ何となくサイトカインストームが残存しているようだったので。

マイコプラズマのような症状もあるのでアジスロマイシンも併用。

味覚嗅覚障害はない。

ロキソニンが無効だった、夜眠れないくらいの辛い全身の疼痛が早く軽快すると思う。

発症後9日以降には生きたウイルス

はもういないので抗ウイルス薬なしでステロイド全身投与ができる。

今宵は湯豆腐とスーパリーの寿司と菊

正宗樽酒（紙カップ）。

井上陽水を聴きながら・・・気分だけは思いきり3連休♪

※4（2022年2月19日）

「暖かい雨」

発熱センターから紹介されて昨日電話があつた患者さん、2時間前に症状が出たばかりなので翌日の受診を勧めた。

今日受診されて検査したら、かすかに陽性。

おそらく昨日検査したら陰性だったと思う。

検査をトリアージするわけではないが、PCRでも抗原検査でも症状が出たすぐに検査しても疑陰性になってしまふことは多い。

症状が持続して2回目に検査するとはほぼ陽性になるので、それならある程度時

間が経過してから検査するほうが体への負担も少ないはず（鼻咽頭採取はつらい）。

先日、COVID-19治療後の全身疼痛

に対してステロイドを投与した患者さん、1日分しか処方しなかったが、夜眠れないほどの痛みは劇的に良くなった。

しかし全身倦怠感は持続しており、まだ職場復帰は困難と考えたため「COVID-19罹患後の全身倦怠感」と診断して労災休業書類を作成した。

Long COVIDとしてはじめての診断書。全身倦怠感以外ほとんどに症状がないのでおそらく順調に軽快していくと思う。

ここで無理をすると労作後倦怠感（post-exertional malaise, PEM）を発症する危険性があるので今月いっぱい安静による療養期間とした。

ステロイドは20mg（1回5mg錠2錠1日2回）を1日だけ処方した。

サイトカインストーム様症状がなくなればステロイドは終了でいい。

COVID-19後遺症についてはまだまだ勉強不足で暗中模索の段階だが、P

EM発症だけでなくさらにME/CFS（筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群）に移行してしまうことを極力避けることが最も重要と考える。

きちんとしたデータはないがCOVID-19の後遺症で半年以上、準寝たきり（買い物などの外出ができないレベル）になった例についての報告を見るたびに驚かされる。

全国的に大雨の週末、暖かい雨なので山では雪解けが進むかもしれない。景色が春の装いになるのももうすぐ。

※5（2022年4月25日）
「後遺症化の予防治療」

朝、自転車ですべて走っているときに襟首の中に「チクツ」とした痛みが走った。小さなハチが入ったようで、首元をゆるめてさかさまになって虫を追い出した。痛みは1時間くらいでおさまって今はもう大丈夫。
外にいればハチにも出会うし毛虫も木から落ちてくる。

小学校の頃は夏休みになるとすぐに田舎に行つて朝から暗くなるまでセミ取りをしていた。

ヒグラシは夕方に鳴くのでたくさん蚊にさされる。
山の中に地元で「底なしの井戸」と呼ばれていた1mくらいの丸い水溜りがあり、半分くらい草の葉で隠れていて、気づかずに落ちたら大変。

今までいちばん痛かったのはセミ取りをしていて木の下にいたら「イラガ」の幼虫が落ちてきて首筋から背中に入っ

たとき。
電撃的な痛みで泣きながら近くのおばあさんのところに行ったら「シバムシだね」と言われた。

そのとき見た緑と茶色の毛虫は印象が強烈だった。

自然の中ではいろいろなことを学んだような気がする。
新規感染者数が少しずつでも減少している。

今日は2名検査して2名陽性だった。サイトカインストームの症状がないの

で、このまま嗅覚障害や味覚障害が出てこないといい。

万一、療養中に症状が出たら後遺症にならないように2022年1月29日のブログに記載したDirect Drug Delivery Systemによる治療も考慮してもいいかもしれない。

神経系の障害が後遺症として残ってしまうと回復に長い時間がかかるので。

でもウイルス量が多い罹患者（療養中）に嗅覚障害とくに味覚障害に対するDirect Drug Delivery Systemによる鼻腔および舌表面治療を行なうことはほとんど行なわれていないかもしれないし、薬剤も保険適応外使用になるのでハードルはかなり高い。

COVID-19に対してではないが、2003年に亜鉛内服に抵抗性の味覚障害に対してステロイド局注が有効であったという報告がある (https://doi.org/10.11334/jib195449_5_312)。

顔面神経麻痺の治療と同様に一刻も早いステロイド治療は後遺症化を防ぐのに有効と考えている。