

特集：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の現状と対策**コロナ後遺症の現状と課題**

大 串 文 隆

博愛記念病院内科

(令和5年3月9日受付) (令和5年4月11日受理)

COVID-19感染後にさまざまな症状が遷延することがあり Long COVID (コロナ後遺症, 新型コロナ罹患後症状) と呼ばれている。SARS-Cov-2感染者の4~40%程度に発症すると報告されているが, 症状が多彩であり一般的検査で異常がみられないことも診断に苦慮することも多い。また, 病態も不明であり治療法も確立されていないため, 罹患後症状の発症を避けるには感染予防を実践することが最も重要である。本稿では Long COVID に関して現在までに判明している病態, 発症機序, リスク因子や比較的多い症状について紹介し当院の後遺症外来で経験した症例を受診時期で分類し感染株における症状の相違についても比較検討しまとめて報告する。

はじめに

2019年12月に中国で新型コロナ感染症 (COVID-19) 患者が発生してから, またたく間に世界的大流行へと拡大し, 現在世界では, 6億人以上の COVID-19の感染が確認され600万人以上が死亡している¹⁾。また, わが国においても2000万人以上の感染が確認され4万人以上の死亡が報告されている²⁾。コロナウイルスも変異を繰り返し α 株からデルタ株, そしてオミクロン株, その亜系統と高い感染性を有するウイルスに変化し³⁾ この間新規感染者数は増減を繰り返しながら大きな波を形成し現在は第8波に入ったといわれている。COVID-19の症状はインフルエンザのような発熱, 咳, 痰, 倦怠感などの感冒様症状以外にも嗅覚障害, 味覚障害, 消化器症状, 耳鳴り, 脱毛など多様な症状を呈することが分かってきた。また, COVID-19の感染者の大半は回復するが急性期を過ぎた後も症状が遷延する, もしくは新たな症状が出現するなど罹患した一部の患者さんにさまざまな罹患後症状をみとめることも明らかになってきた。これらの症状は「遷延する症状 (persistent symptoms, prolonged

symptoms)」、「遅発症 (late-onset symptom)」、「後遺症 (sequelae)」あるいは「Long COVID コロナ後遺症, 新型コロナ罹患後症状」などさまざまな呼び名がもちいられている。この項ではコロナ後遺症の現状と当院で開設しているコロナ後遺症外来の状況と課題について報告する。

Long COVID の定義

Long COVID の定義は国内外でさまざまではない。

WHO は「post COVID-19 condition」として「新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に罹患した人にみられ, 少なくとも2ヵ月以上持続し, また, 他の疾患による症状として説明のつかないものである。通常は COVID-19 発症から3ヵ月経った時点にもみられる。症状は倦怠感, 息切れ, 思考力や記憶への影響があり, 日常生活に影響することもある。COVID-19の急性期から回復した後に新たに出現する症状と急性期から持続する症状がある。また症状の程度は変動し症状消失後に再度出現することもある」と定義している⁴⁾。

RaveendranらはLong COVIDを図1のように①short COVID ②Post acute COVID (3週以上) ③Chronic COVID (12週以上) と分類し②と③が Long COVID にあたるとしている⁵⁾。

Long COVID の症状

コロナ罹患後に Long COVID が発症する頻度や症状についてはさまざまな報告がなされている。オランダの検討では対象と比較して COVID-19陽性者の12.7%に90~150日後に COVID-19によると考えられる持続症状を有していたと報告されている⁶⁾。

イギリスの研究では12週後に62種類の症状が Long

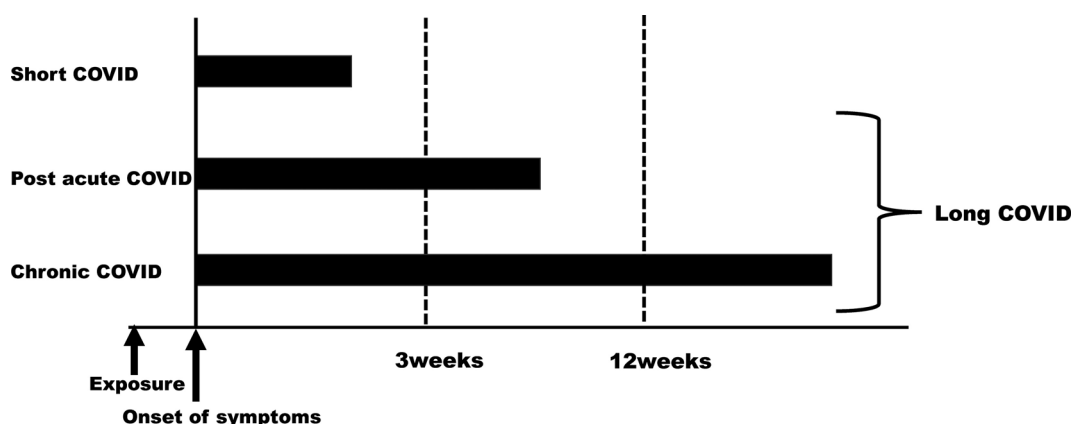


図1 Long COVID の分類

COVID と関連していたと報告され、最も一般的な症状は倦怠感、息切れ、筋肉痛、関節痛、頭痛、咳、胸の痛み、嗅覚・味覚の障害、下痢など多彩でありその他、ハザード比が高かったものとして脱毛、くしゃみ、射精困難、性欲低下、疲労、嘔声などが報告されている⁷⁾。

わが国では入院歴のある患者で診断3ヵ月、6ヵ月、12ヵ月後に追跡調査が実施され、12ヵ月後でも全体の30%に罹患後症状がみとめられ、頻度としては倦怠感、呼吸困難、筋力低下、集中力低下、睡眠障害などが高くみられた。いずれの症状に関しても時間とともに有症状者の頻度が低下する傾向がみられた。また、酸素需要のあった重症度の高い患者は3、6、12ヵ月後のいずれの時点でも罹患後症状の頻度が高かったと報告されている⁸⁾。

さらに中等症以上の患者を対象とした肺機能と画像を検討する研究では罹患後症状は12ヵ月後13.6%に残存していた。CT画像では陰影は6.3%に残存し拡散障害はより頻度が高く38%、重症例では50%以上にみとめられた⁹⁾。

また、Long COVID患者の症状を1)倦怠感、頭痛、息切れや持続咳嗽などの呼吸器症状2)発熱、胃腸障害など多くの臓器の症状の2つに分類した報告もあり急性症状の発症から2-4週間後に初めて出現する症状もあると報告されている¹⁰⁾。

Long COVID のリスク因子

後遺症のリスク因子としては、発症リスク、遷延リスク、重症化リスクなどがあげられるが、現段階で後遺症の遷延リスク、重症化リスクは明確になっていない。発症リスク因子としては女性、高齢、肥満、発症から7日

以内に症状が5個以上であることが報告されている。症状別では倦怠感や筋力低下のリスク因子として高齢、女性、重症であること、また、不安障害やうつリスク因子として女性、重症であることなどがあげられている。さらに、併存症の存在もリスク因子とされている^{5,11)}。

病 態

病態は明確になっていないが①急性期の遷延②ウイルス後疲労症候群 (post-viral fatigue syndrome) ③集中治療後症候群 (post intensive care syndrome) ④心臓や脳への影響の4つの病態が複雑に絡み合ったものとされている¹²⁾。①は急性期症状の遷延するタイプであり「持続型」後遺症で多いのは呼吸器症状で、呼吸苦、咳嗽、喀痰などで肺の器質化、線維化などが原因であると考えられる。味覚嗅覚障害は特異的症状である。②は急性期ではなく回復期に出現する症状で脱毛、記憶障害、睡眠障害、集中力低下などがある。ウイルスが直接影響した症状ではなく感染による肉体的精神的ストレスにより出現している可能性もある。③は集中治療室での治療後に生じる身体障害、認知機能障害、精神の障害をさす。重症者の多くが高齢者であり治療が長期化し孤独な闘病をよぎなくされることから若年者に比し重い症状が出現した可能性がある。④ではCOVID-19は心臓や脳にも感染し深刻な障害を起こす可能性があり、脳では髄膜炎や脳炎、心臓では心筋炎心房細動などの報告もある。

コロナ後遺症の原因

原因は不明であるがいくつかの仮説が提唱されている。

新型コロナウイルスは突起が ACE 受容体に結合することで細胞内に直接侵入・増殖し組織を傷害する。ACE 受容体は肺、脳、口腔粘膜、心臓など多くの臓器に存在するため後遺症として多彩な症状を呈する^{13, 14)}。

また、その他の原因としてはサイトカインストームの影響¹⁵⁾ 活動性ウイルスそのものの影響¹⁶⁾。抗体が少ないことによる不十分な免疫反応¹⁷⁾ 等が考えられている。

Long COVID の病理生理学的機序

Long COVID の想定される病理・生理学的機序を図 2 に示す。症状が遷延する機序として急性期では治療に

伴う薬剤の副反応や相互作用、合併症による組織傷害、併存症に伴うものなどが関与する。炎症期ではサイトカインストームによる組織傷害や持続炎症や免疫状態の変化に伴う感染などが関与する。回復期では重病そのものの後遺症、入院に伴う非特異的效果、体力の低下などがあげられる。さらに心理的因子も関与し Long COVID が形成される。Long COVID 患者へのアプローチをまとめた (図 3)。感染症状は疾患の急性期で改善すればショート COVID と認識されるが、急性期症状が持続した場合は Long COVID に分類される。Long COVID の症状は急性期の症状が継続するものと新しく出現する症状に分けられ、その機序については図に示されるような

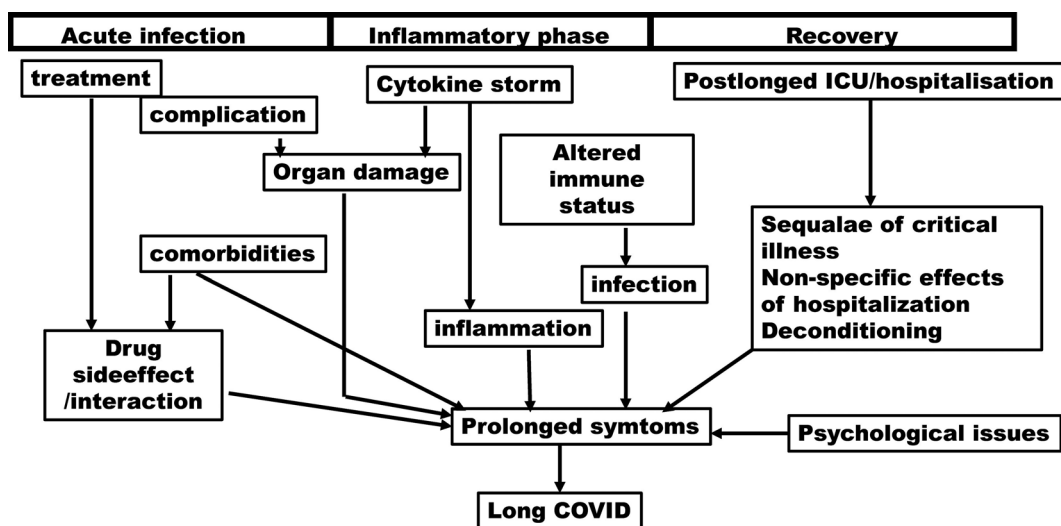


図 2 Long COVID の病理生理学的機序

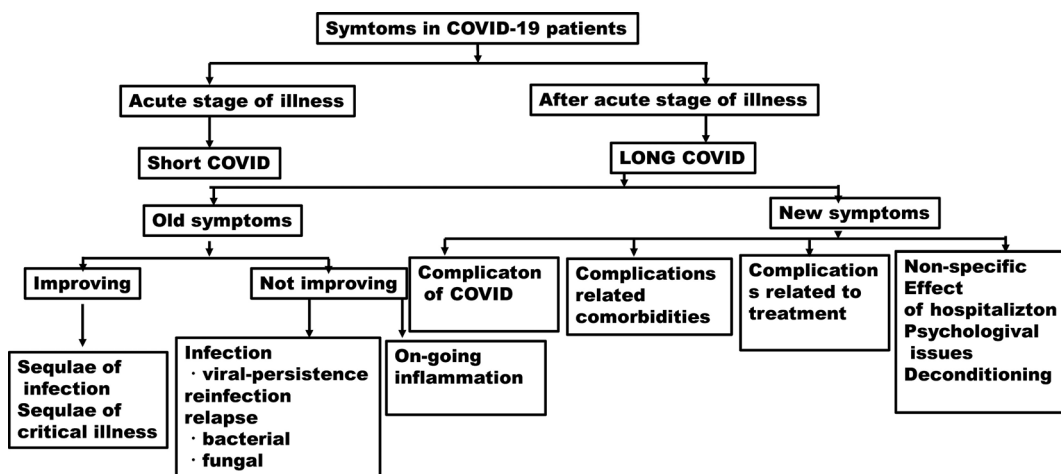


図 3 Long COVID 患者へのアプローチ

過程が考えられる。

当院におけるコロナ後遺症の現状と課題

当院は2021年7月にコロナ感染症後遺症外来を開設し診療を行ってきた。今回2021年7月から2022年10月までに受診した患者についてウイルスの株による相違を検討するため受診時の年齢、性別、症状について検討した。デルタ株以前にあたる7月から12月までをI期、オミクロン株に変化した1月から5月をII期、亜種の出現が疑われた6月から10月をIII期としこの期間について個々の項目について検討した。

対象：総数は401名（男性165名、女性236名；年齢9～94歳：平均41歳）I期45名（男性21名、女性24名；年齢11～94歳：平均35歳）II期178名（男性70名、女性108名；年齢9～80歳：平均42.7歳）III期178名（男性74名、女性104名；年齢10～90歳：平均42.8歳）である。

結果：対象患者はII期、III期がI期に比較し多くII期III期で受診患者の80%以上を占めていた。性別ではどの時期も女性が多い傾向がみられた。年齢分布をみると全体では30歳～70歳の中高年に多い傾向がみられた（図4）。この傾向はすべての時期においてみられた。

診断後の療養場所をみみると病院への入院はI期に多く42%であったがII期、III期は殆どが自宅療養か宿泊療養であった。外来受診時の症状I期～III期における頻度について検討した（図5）。咳嗽・痰はII期～III期に多い傾向があったが、息切れ、味覚嗅覚異常はI期に多くみられた。倦怠感はI～III期すべてで頻度が高かった。また、受診者のうち発症時に間質性陰影を呈していたものは12例でそのうちI期には8例含まれていた。治療を必要とする症状を有したため外来を3ヵ月以上の長期間受診した症例について検討した（表1）。症例は17例あり発症時の症状は中等症が3例あり他は軽症症例であった。個々の症例の症状は多彩であるが倦怠感が持続する症例が多く、その他頭痛、記憶障害などの症状を訴える症例もみられた。咳嗽を訴える症例の中には喘息（咳喘息）と考えられる症例も含まれていた。

まとめ

COVID-19感染後にさまざまな症状が遷延することがありLong COVID（コロナ後遺症、新型コロナウイルス罹患後症状）と呼ばれている。症状は多彩で、数ヵ月以上持続することもある。現状では、これらの後遺症に適切

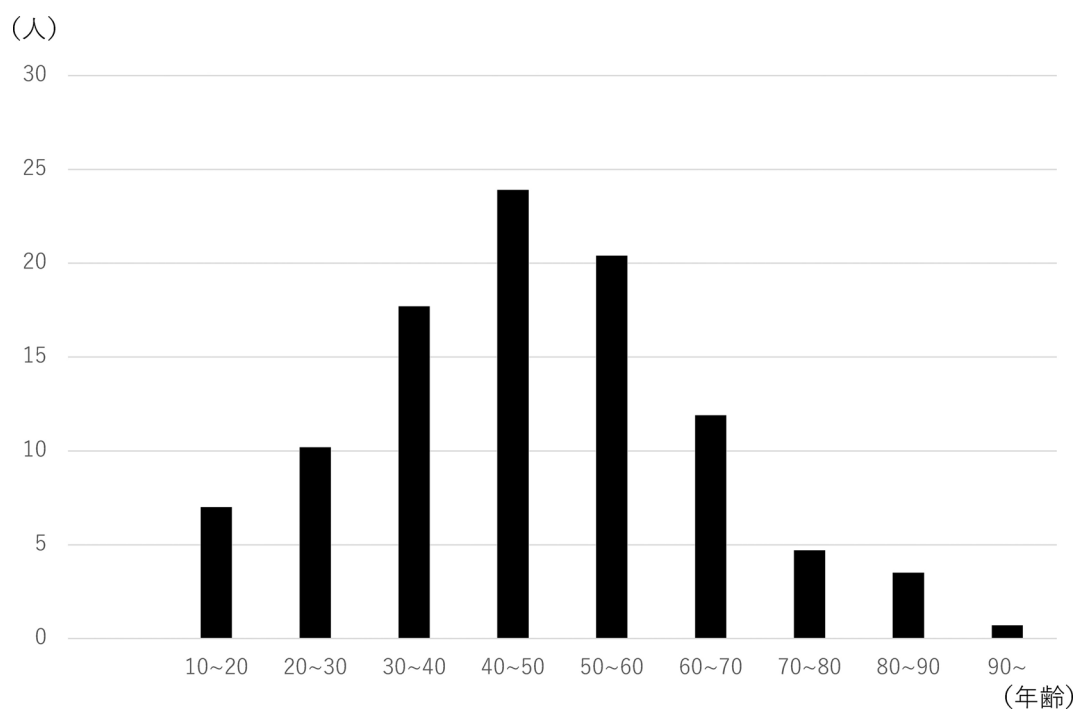
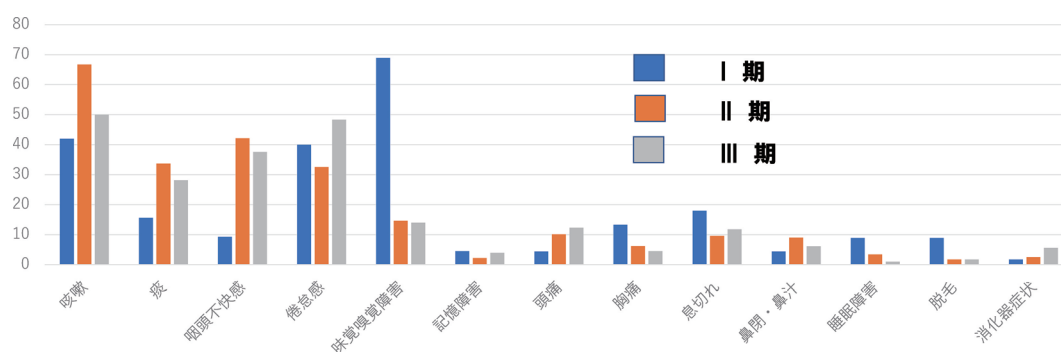


図4 受診者の年齢分布



その他の症状

I期	II期	III期
ふらつき	しびれ:4	めまい:9
精神症状	関節痛:2	関節痛:2
関節痛	精神症状:1	精神症状:2
痺れ	めまい:1	

図5 外来受診時の症状

表1 症状が長期持続した症例

番号	年齢	性別	発症日	重症度	持続期間	症状
3	73	M	7月12日	中等症II	12ヵ月	倦怠感 記憶障害 息切れ
12	36	F	8月4日	軽症	4ヵ月	頭痛
17	37	M	8月5日	軽症	3ヵ月	睡眠障害
18	15	F	9月3日	軽症	3ヵ月	味覚嗅覚障害
25	36	F	8月10日	中等症I	3ヵ月	味覚嗅覚障害
39	16	F	8月20日	軽症	9ヵ月	頭痛 倦怠感
70	38	F	2月10日	軽症	4ヵ月	倦怠感 睡眠障害
73	63	F	1月25日	軽症	4ヵ月	咳嗽
85	80	M	1月2日	中等症II	3ヵ月	息切れ
91	40	M	3月2日	軽症	3ヵ月以上	咳嗽
124	41	F	2月14日	軽症	3ヵ月以上	振戦 痺れ
221	30	F	2月21日	軽症	8ヵ月以上	倦怠感 集中力低下 記憶障害
214	52	F	2月19日	軽症	3ヵ月以上	関節痛 痺れ
227	45	F	5月18日	軽症	5ヵ月以上	倦怠感 頭痛
328	49	F	2月6日	軽症	7ヵ月以上	倦怠感
334	55	M	8月21日	軽症	3ヵ月以上	倦怠感
359	45	F	8月9日	軽症	3ヵ月以上	関節痛 咳

な治療は確立されていない。Raveendran AVらはPost COVID 症候群を臨床症状から表2のように分類し、鑑別疾患や注意事項などについても記載している⁵⁾。このように症状は多彩であり症状別に分類すると筋・骨格系・内臓系、精神・心理系や神経系に大きく分類され多彩な症状が複雑に絡み合っていることが想定できる(図6)。Long COVIDの解明には専門性のことなるそれぞれの

診療科が連携して診療にあたるのが重要と考える。

文 献

- 1) WHO. WHO Coronavirus Disease (Covid-19) Dashborod. <https://covid19.who.int/>
- 2) 厚生労働省 HP. <https://www.mhlw.go.jp/stf/covid->

表2 Post COVID 症候群の分類

Post COVID syndrome	主な臨床的特徴	備考
慢性疲労	疲労困憊	貧血, 甲状腺機能低下, 電解質異常の除外
心-呼吸器系	咳微熱, 息切れ, 胸痛	突然の呼吸困難: 緊張性気胸, 肺塞栓, 心血管障害
神経精神疾患	嗅覚異常, 認知機能低下, 頭痛, 不眠, うつ, 神経症状	急激な神経症状: 血管炎, 血栓, 精神的問題の解決
消化器系	腹部不快感, 下痢, 便秘, 嘔吐	使用薬剤の可能性
肝胆系	嘔気, 黄疸, 検査値異常	使用下抗ウイルス薬の作用
筋骨格系	筋肉痛, 関節痛	ICUでの長期療養, RA, SLEとの鑑別
血栓塞栓	傷害を受ける部位で異なる。息切れ, 胸痛, 脳血管障害の症状	早期の診断治療は予後に関係
炎症性・自己免疫	熱, 消化器症状, 胸痛, 発赤, 動悸	炎症のマーカーの上昇など

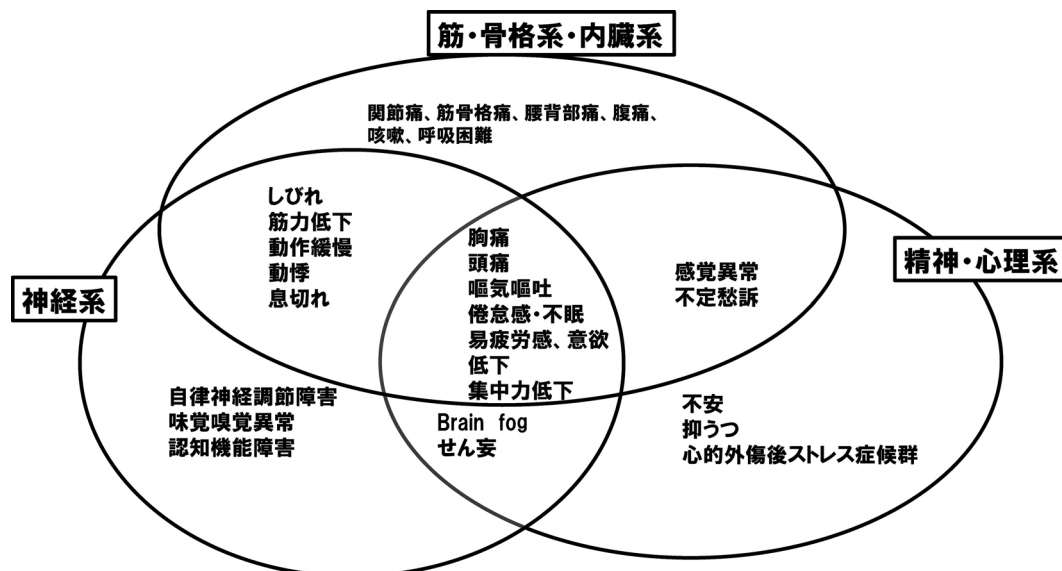


図6 診療科による連携の必要性

- 19/kokunainohasseijoukyou.html
- 3) 中島一敏: 世界の COVID-19の流行と対策の歩みと今後の見通し. 日内会誌, 110 : 2348-2354, 2021
 - 4) WHO. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021
 - 5) Raveendran, A. V., Jayadevan, R., Sashidharan, S.: Long COVID : an overview. Diabetes Metab Syndr., 15(3) : 869-875, 2021
 - 6) Ballering, A. V., van Zon, S. K. R., Hartman, T. C., Rosmalen, J. G., *et al.*: Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands : an observational cohort study. Lancet., 400 : 452-462, 2022
 - 7) Subramanian, A., Nirankharakumar, K., Hughes, S., Myles, P., *et al.*: Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. Nat Med., 28 : 1706-1714, 2022
 - 8) 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 (福永班). 第86回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザ

- リーボード資料, 2022. 6月
- 9) 厚生労働省特別研究事業：COVID-19感染回復後の後遺障害の実態調査（横山班）。第86回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード資料, 2022. 6月
 - 10) Sudre, C. H., Murray, B., Varsavsky, T., Graham, M. S., *et al.*: Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.*, **27**(4) : 626-631, 2021
 - 11) 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, 2022
 - 12) 盛岡慎一郎：新型コロナウイルス感染症後遺症について。COVID-19有識者会議 <https://www.covid-19-jma-medical-expert-meeting.jp/topic/6466>
 - 13) Bader, F., Mania, Y., Atallah, B., *et al.*: *Heart Fail Rev.*, **26**(1) : 1-10, 2021
 - 14) Ni, W., Yang, X., Yang, D., Bao, J., *et al.*: *Crit Care.*, **24**(1) : 422, 2020
 - 15) Andrade, B. S., Siqueira, S., Assis Soares, W. R. A., Souza Rangel, F., *et al.*: *Virus.*, **13** : 700, 2021
 - 16) Merad, M., Blish, C. A., Sallusto, F., Iwasaki, A.: *The immunology and immunopathology of COVID-19. Science.*, **375** : 1122-1127, 2020
 - 17) Tomonari, S., Harada, K.: Immune response to SARS-Cov-2 in several disease and long Covid-19. *iScience.*, **25**(8) : 10473, 2022

Current status and issue regarding Long COVID

Fumitaka Ogushi

Department of internal medicine, Hakuai Memorial Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Patients often report various symptoms after recovery from acute COVID-19. These symptoms are called Long COVID. Although coronaviruses have been mutated and changes in infectivity have been noted, there have been no reports of differences in symptoms of Long COVID between strains of coronaviruses. In order to examine the differences in sequelae caused by different viral strains, we examined the age, sex, and symptoms of patients who visited the outpatient clinic of Hakuai Memorial Hospital from July 2021 to October 2022, and classified these patients into three periods (Period I : July to December, Period II : January to May, and Period III : June to October). month) Period I corresponded to the pre-Delta strain, Period II to the Omicron strain, and Period III to the subtype.

There were 401 patients, 45 in stage I (21 males, 24 females, average age of 41 years), 178 in stage II (70 males, 108 females, average age 42.7 years), and 178 in stage III (74 males, 104 females, average age 42.8 years). Women tended to be more numerous than men. Most of the patients had been vaccinated, and 22 had not been vaccinated. The place of care after the diagnosis of COVID infection was examined, and 42% of the inpatients were hospitalized in Period I, while most patients in Periods II and III recuperated at home or in hotels. The age distribution of the patients showed that most of them were between 30 and 70 years old, indicating a trend toward middle-aged and older persons. This trend was the same for all stages from stage I to stage III. Their symptoms are very varied. Patients with cough, phlegm, and pharyngeal discomfort being more common in stage II and stage III. while olfactory and respiratory disturbances were more common in stage I. Long-term patients were mostly malaise and memory impairment, and many of them were mild cases at the onset of the disease.

Symptoms of the patients were often related to various medical departments, and it was considered important to collaborate with them. It is also important to avoid infection because sequelae can develop even in those with mild symptoms.

Key words : COVID-19 infection, Long COVID, sequelae outpatient