



2021年8月2日放送

「新型コロナウイルス感染症の後遺症について」

高知大学呼吸器・アレルギー内科教授 横山 彰仁

いわゆる後遺症

新型コロナウイルス感染症、すなわち COVID-19 では、急性期を過ぎても症状が遷延する、もしくは新たな症状が出現することがあります。これらを、「遷延する症状」、「遅発症状」あるいは「long COVID」など様々な呼び方がされています。

日本では「後遺症」という言葉が使われることが多いですが、急性感染が治癒した後も残る機能障害、傷跡である点で後遺症という言葉もうなずけます。しかし、後遺症というと永続するものをいうことが多く、COVID-19 の場合は時間とともに改善する場合がほとんどであり、多くは遷延する症状・所見です。したがって、単に「後遺症」とすべきではなく、この言葉を用いるにしても「いわゆる後遺症」とするべきだと思います。ただし、多くは遷延症状ですが、急性期症状が治まった後に、脱毛など新たに生じるものもあるため、単純に遷延した症状・所見だけではありません。

昨年末に発表された英国のガイドラインでは、発症4週までを Acute COVID-19 、発症4-12週を Ongoing symptomatic COVID-19 、そして、発症12週すなわち3か月を超えるものを Post-COVID-19 症候群と分類し、4週以上のものをまとめて「long-COVID」と呼んでいます。

病気の経過は時間軸も重要であり、「急性」COVID-19 とするならば、「慢性」を考慮すべきではないかと考えられます。そこで、多くの症状が3か月以内に改善すると考えられ、また、1か月を過ぎたところではまだ急性症状が抜けておらず、「後遺症」というからには、発症後3か月を超えた慢性期に認められる症状/所見とするのが適切ではないかと考えています。

また、いわゆる後遺症の前提条件として、COVID-19 の確定診断は必須です。確定診断がないものを含めることは、科学的な解析に支障をきたすためです。当然のことながら、実際の診療においては、他の原因によるものを鑑別することが重要であり、時間的経過のみから COVID-19 によるものと断定してはいけません。

以上のような理由で、日本呼吸器学会の案として、いわゆる後遺症を「COVID-19の診断が確定された患者で、発症12週（3か月）を超えた慢性期に認められる、遷延した、あるいは新たに生じた症状/所見で、他の原因によらないもの」と定義しています。

COVID-19「いわゆる後遺症」の定義
日本呼吸器学会（案）

COVID-19の診断が確定された患者で、発症12週（3か月）を超えた慢性期に認められる、遷延したあるいは新たに生じた症状/所見で、他の原因によらないもの

ポイントとして、

- COVID-19確定診断
- 発症12週を超えて、遷延した、あるいは新たに生じた症状/所見
- COVID-19以外の原因が否定できる

具体的な症状・所見

では、いわゆる後遺症では、具体的にどのような症状や所見が多くみられるのでしょうか。先日発表した、私たちの研究結果をご紹介します。

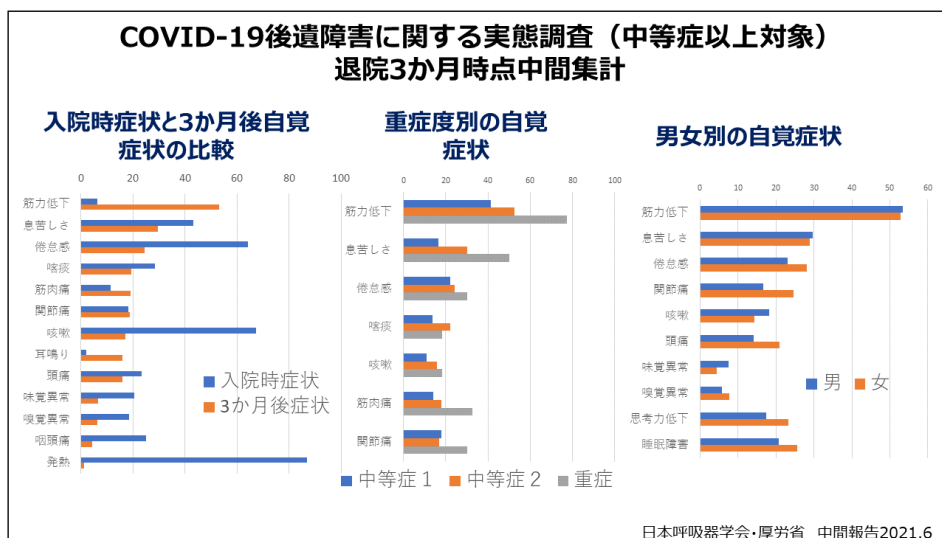
私たちは本邦における COVID-19 の、いわゆる後遺症の実態とその予測因子を把握するために、全国約 70 施設で 1000 例の、中等症以上、つまり肺炎が認められる症例を収集しました。本年 5 月時点で、退院 3 か月時点のデータを中間集計し発表しましたが、今回の対象は、512 例であります。

まず、自覚症状の集計結果に関して3点申し上げたいと思います。

一点目は症状の頻度ですが、発症急性期には①発熱が87%、②咳が67%、③倦怠感64%の順に多く認められましたが、退院3か月後では、①筋力の低下の自覚が53%、②息苦しさ30%、③倦怠感25%、といった順に多く認められました。

二点目は、一般に感染は男性に多いですが、後遺症は女性に多いと報告されています。我々のデータでは、性差は顕著ではありませんでしたが、自覚症状のうち、倦怠感や痛み、思考力低下などは女性に多い傾向がありました。

三点目は急性期の重症度との関係ですが、筋力低下の自覚と息苦しさは明確に重症度に依存し、重症例で多く認められましたが、倦怠感、



嗅覚、味覚障害などは重症度とは関連していませんでした。

外国からの報告と比べてみますと、例えばイタリアからの報告は、症状出現後約2か月、フランスの報告は入院後約4か月経過した時点での電話による調査ですが、いずれも、残存症状は極めて多彩ですが、倦怠感や呼吸困難感が最も多く、約半数に認められており、我々の結果も、頻度は約3割と少なめでしたが、同様であったといえます。

また、フランスからは、約3割の患者で記憶障害、睡眠障害、集中力の低下といった症状が重症度に関係なく報告されていました。今回お示しできませんが、我々も詳細な睡眠障害等のデータを収集しており、今後解析していきたいと思っています。

	イタリア (参考文献1)		フランス (参考文献2)		日本 (参考文献3)	
	急性期の症状	残存する症状 (60日後)	残存する症状 (110日後)	割合	残存する症状 (120日後)	割合
倦怠感	79%	53%	倦怠感	55%	倦怠感	9.50%
呼吸困難	65%	43%	呼吸困難	41.7%	呼吸困難	11.10%
咳嗽	69%	16%	咳嗽	16.7%	咳嗽	6.30%
嗅覚障害	43%	15%	嗅覚障害	13.3%	嗅覚障害	9.70%
味覚障害	49%	10%	味覚障害	10.8%	味覚障害	1.60%
胸痛	40%	22%	胸痛	10.8%		
筋肉痛	54%	5%	脱毛	20.0%		
頭痛	49%	9%	集中力低下	26.7%		
下痢	30%	3%	記憶障害	34.2%		
眼球充血	26%	10%	睡眠障害	30.8%		

1 Carfi A, et al : JAMA 2020; 324: 603-605
 2 Garrigues E, et al : J Infect 2020; S0163-4453: 30562-4
 3 Miyazato Y, et al : Open Forum Infectious Diseases 2020. DOI: 10.1093/ofid/ofaa507

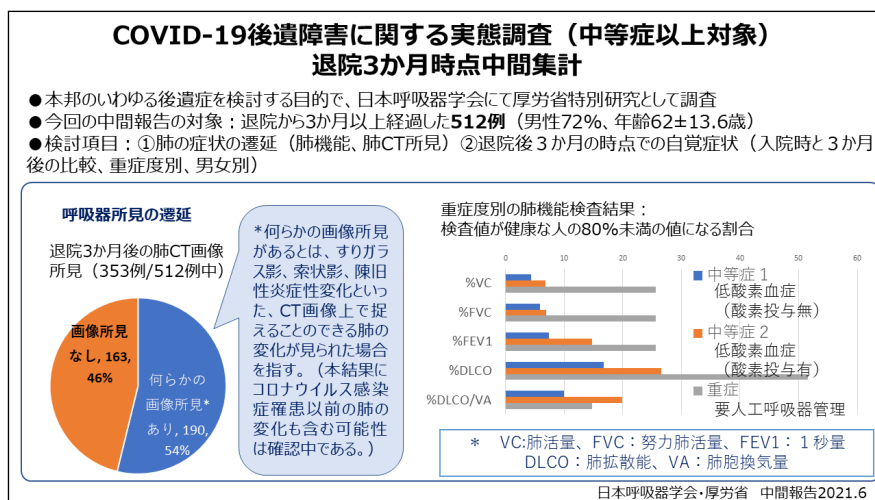
胸部 CT 画像・肺機能検査

さて、では客観的な胸部CT画像や肺機能検査はどうでしょうか。

我々の検討では、退院から3か月後の肺のCT画像上、半数以上ですりガラス影などの異常所見を認めました。これらは主治医判定であり、今後詳しい画像解析を行う予定としていますが、通常の肺炎ではそれほど残存陰影が残らないと思われしますので、COVID-19での頻度は高いと思います。

同様に、中国からの報告ですが、退院6か月時点のCTで、およそ50% (n=349) の人に、すりガラス影を中心とし、他に線維化病変を示唆する網状影や牽引性気管支拡張などの異常所見を認めており、時期は3か月と6か月と異なりますが、頻度的には一致します。

次に肺機能検査ですが、我々のデータでは、拘束性障害は全体の9%、重症例の25%に認め、%DLcoの低下は全体の27%、重症例の50%に認めており、いずれも入院時の重症度に依存して頻



度が増加していました。ただし、これらの頻度もおおよそ諸外国の頻度と同様と考えられます。

また、重症例で DLco は低下しても、DlCO/VA は低下していない人が多く、線維化の進行というよりは無気肺など肺胞容積の減少などが関与しているものと考えられました。

COVID-19後遺障害に関する実態調査（中等症以上対象） 中間集計結果のまとめ

【肺画像・肺機能】

<退院3か月後の肺CT画像所見（353例/512例中）>

●退院から3か月後の肺CT画像上、入院時に肺炎を認めた353例の半数以上で肺炎の名残り（※）を示唆する画像所見を認めた

<肺機能検査>

●肺機能検査の値が健康な人の値の80%を下回る頻度は、重症度に依存していた

●肺機能検査の結果、肺拡散能（肺胞から肺毛細血管への酸素等の供給力（DLCO））の検査値が健康な人の80%未満になる人の割合は本研究対象者全体の27%、拘束性障害（肺活量（VC）が低下して肺が十分に膨らまない状態）がある人の割合は本研究対象者全体の9%であった

【自覚症状の遷延】

●発症急性期には①発熱86.9%、②咳67.3%、③倦怠感64.1%の順に多かったが、退院3か月後に見られた症状は、①筋力の低下53%、②息苦しさ30%、③倦怠感25%、④喀痰20%の順に多かった

●倦怠感や痛み、思考力低下などは女性に多い傾向があった

●症状の遷延のうち、筋力低下と息苦しさは明確に重症度に依存していたが、倦怠感、嗅覚、味覚障害などは重症度に関連しなかった

⇒ 本研究結果は、海外等の既存研究の報告内容と矛盾ない

日本呼吸器学会・厚労省 中間報告2021.6

「いわゆる後遺症」の原因

さて、それでは、どうしてこのようないわゆる後遺症が生じるのでしょうか？この点については、大別すれば2つの原因があると思います。

ひとつは、ウイルスによる直接的な、あるいは免疫反応、サイトカインストームや微小血栓症などによる間接的な組織あるいは臓器障害です。肺の病理学的検討では、肺胞上皮や内皮細胞へのウイルス感染と免疫学的なダメージが、血管内皮/肺胞上皮バリア破壊をきたし、単球や好中球、蛋白成分豊富な浸出液の腔内への侵入といった、通常のARDSと同じような病態を起こすと考えられています。

病理学的にはDAD、Diffuse alveolar damageを認め、すべてのARDSの病期がCOVID-19の剖検組織で報告されています。また、肺血管の微小血栓や粗大血栓は患者の20-30%に見られており、この頻度は重篤な他疾患に合併する頻度は10%以下であり、明らかに頻度が高くなっています。

通常のARDSはいわゆる後遺症を起こすことが知られており、COVID-19以外の原因によるARDSの5年後の「後遺症」を調べた研究においても6分間歩行距離やQOLの低下など5年時点の身体機能レベルは標準予測値に達していなかったという報告があります。重症COVID-19の場合も通常のARDSと同様の病態が、呼吸不全、息切れや不整脈の原因になっている事が推察されます。

もう一つは、個室やICU管理による環境的な因子であります。運動不足や長期臥床による筋力低下などを生じると同時に、隔離による不安や精神的ストレスも生じます。これらは睡眠障害や不安感などの精神的な症状の原因にもなりえますし、身体的影響と合わせて、先に述べたウイルスによる直接的・間接的な臓器障害とも複合的に関与して、いわゆる後遺症を生じている可能性があると考えられます。

おわりに

今回、私たちの研究の中間報告を中心にいわゆる後遺症についてお話いたしました。罹患後 3-4 か月の時点で多くの患者は何らかの後遺症を持ち、一部にはそのために悩まされている人もいます。

これまでの報告からは、ほとんどの後遺症は時間とともに良くなる一方で、稀にはいつまで続くのか予測できないものもあるようですが、COVID-19 に特徴的なものとは言えないようです。

最近はウイルスの変異による病像の変化も明らかであり、それに応じて、いわゆる後遺症も変化してゆく可能性があります。したがって、引き続き、科学的ないわゆる後遺症の実態調査の継続が必要であり、我々もその一端を担って研究を継続し、患者さんにしっかりと還元できればと考えています。