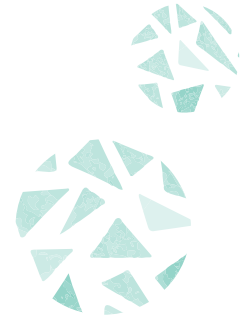


第 2 回 2024.01.27

「コロナ後遺症の 精神神経症状を考える」



高松 直岐 氏

国立精神・神経医療研究センター認知行動療法センターリサーチフェロー

私は現在の所属機関で、今に至るまで 2 年間ほど、毎日のようにコロナ後遺症を患う人たちと接してきました。そこで精神科医・内科医として何ができるのか、感じるものが多くありました。この後遺症の中でも、特に精神症状、神経症状というものを皆様と一緒に考えたいという思いを込めて、発表させていただきます。

後遺症を患う人たちが見ている世界を想像したことがありますか？色がなく、霧がかかったようで、見当識もつきにくく、朝方なのか夕方なのか、人がいるのかいないのか、どこに向かったらよいのやら、わからない。行く末もぼんやりして、果たしてゴールに向かっているのか、全く別の方向に向かっているのか、それすらもはっきりしない。そんな過酷な状況にあるのだろうかあと、想像しながらいつも接しています。

本日、後遺症の話をするにあたり、コロナの全体像を把握してから現在地が分かると良いのではないかと考え、そのように進めさせていただきます。そして後遺症のことをお伝えして、現状の課題や治療についてのお話しもさせていただきます。

2023 年 5 月、世界では PHEIC（国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態）が終わり、日本では 5 類感染症に引き下げられたことから、コロナの報告の仕方が変わりました。それまではコロナが発生すると、医療機関は書類を作成して保健所に直ちに届けていたのですが、定点医療機関からの週 1 回の報告に変わりました。全件数把握ではなく、定点あたりの報告数をもとにした推計値になったのです。

報告の仕方が変わったため、その前後の感染者数の波の高さを単純比較できなくなりました。しかし、今後は測定の仕方が一緒なので、波の高さの比較検討ができます。定点報告で 10.0 という閾値を超えると、「注意が必要」という指標のひとつになります。これはコロナもインフルエンザも同じです。

コロナの感染者数は第 7 波(2022 年夏)で高くなり、数だけを見れば第 8 波(2022 年末から 2023 年初め)は少し下がったように見えるのですが、死亡者数は第 7 波よりも第 8 波の方が増えました。感染流行の収束を判断するには、死亡者数も大事な指標となっています。

では、コロナというウイルス自体はどう変わってきたのでしょうか。従来株から変異してきて、変異株が感染性を高めてきた特徴があります。アルファの時期はすごく短かったので、日本では実質、従来株、デルタ株、オミクロン株(亜系統含む)が流行しました。

感染性の指標は、基本再生産数 (R_0) と実効再生産数 (R_e) などが用いられます。オミクロン株では感染性と、免疫から逃げる逃避の能力が高くなり、それによって感染が広がっていきました。これが 2023 年の春から夏くらいの経過です。オミクロン株はデルタ株と比べて 3 倍くらいの感染力を持っています。現在の流行は国が毎週出しているゲノム解析結果の資料で見ることができ、2024 年 1 月 18 日時点ではオミクロン株の亜系統 (XBB 系統と BA.2.86 系統) がほとんどを占めています。

こうした流行によって、全国で6割程度の人が既に感染したと見積もられています。2022年暮れから2023年前半くらいまでは、日本は抗体を保有している人が3割から4割ほどで世界的にみても少なかったのですが、感染の広がりと共に5割、6割と抗体を保有していきました。抗体保有割合が50%から60%を超えると、集団免疫により感染は抑制・収束に向かうと期待されます。

では、感染の波の行き着く先（エンデミック）はどのようなのでしょうか。新型コロナウイルスの流行の波はパンデミックと呼ばれましたが、麻疹、インフルエンザ、マラリアなどの流行の波はエンデミックと呼ばれています。

蚊を媒介として広まるマラリアは2000年に流行しましたが、有効な介入方法や予防法があったため、感染を劇的に制御できました。エンデミックのキープポイントは、いかに感染を制御するか、ということになります。麻疹の場合は、ワクチンが開発されてからも40年近くエンデミックが続き、ようやくなくなりました。しかし、宣言の後も2019年に一部の国でアウトブレイクが起きています。エンデミックに入ったと言ってもいろいろな形を取りうるので、エンデミックなりの対処の仕方が大事だと思います。

コロナ以外のパンデミックとしては、1918年のインフルエンザのパンデミックがよく知られています。パンデミックの後、3年くらいかけて規則的な流行のパターンに戻っていったと言われています。その3年の中でも、1920年に再度大きな流行があり、多くの死亡者が発生しました。その後、50年周期でパンデミックが押し寄せているパターンがみられます。

コロナは感染症ですが、Disaster Management Continuum（災害管理・連続体）と言って、コロナ禍を災害やトラウマとして捉える見方があります。精神災害医療の観点では、災害前後で4つのフェーズがあります。災害前が「軽減・適応」と「準備」、災害後が「対応」と「リカバリー」です。我々はコロナの対応に3年くらいかかりました。これで収束かというところではなく、この後も数年かけてリカバリーしていくイメージがあります。その後も、次のパンデミックに備えて災害前のフェーズに入っていきます。

続いて、コロナ後遺症についてみていきます。世界に今、少なくとも6500万人以上のコロナ後遺症患者（コロナ罹患者の10%の見積もり）がいるとされます。変異株とコロナ後遺症の関連について、いくつかの研究をまとめて報告した研究（2022年7月まで）では、異なる変異株と後遺症の発生率において有意な関連はみられませんでした。

しかし、その後のドイツでの大規模コホート研究（2023年8月）では、オミクロン株と比較した後遺症発生率は、従来株6倍、アルファ株6倍、デルタ株2倍となり、スウェーデンでの大規模コホート研究（2024年1月）でも、従来株6倍、アルファ株5倍、デルタ株3倍となりました。これらの結果から、オミクロンはそれ以前の株よりも後遺症が出にくいという希望を見出すことができます。

ただ、後遺症外来に通う800人ほどの患者の経緯を変異株ごとに1年半追跡調査したデンマークのコホート研究（2023年10月）では、後遺症の経過に変異株ごとの差はなかったという結果が出ています。1年半後にも57%に後遺症が持続しており、これだけ見るときつい結果と言えるかもしれません。

オミクロンの前と後とは大きな変化があります。オミクロン以前は、再感染のリスクはほとんど指摘されていませんでした。しかしオミクロン株になってから、2回目の感染という事態が生じるようになりました。再感染の4割はオミクロン株に起因し、オミクロン株はだいたい1年で再感染することも分かってきました。再感染すると、入院・合併症・後遺症のリスクが上昇します。

後遺症の中で最も多いのは倦怠感で、その8割がブレインフォグ（認知機能障害）を合併するという報告があります。ブレインフォグは1年半から2年以上続きます。エンデミックを迎えても、そこからまた年単位で続く事態があることを考えると、長期的なマネジメントが必要だと考えさせられます。

話をもう少し緩やかなものに戻します。Long COVIDという名前は聞いたことがあると思います。患者たちがツイッターやその他のソーシャルメディアを通じて知り合い、集団で作りに上げてきた後遺症に関

するムーブメントです。ただ、後遺症は他にもいろいろな名前があるのが悩ましいところです。英語で後遺症を指す言葉がどれなのかというところが、国によっても違えば、同じ国の中でも組織によって違うことがあります。PCC（罹患後症状）という略称が使われることが多いのですが、寛解まで何か月という定義がWHOと米国CDC（保健社会福祉省）では違っていたりもするので注意が必要です。

後遺症の種類はたくさんあり、後遺症を症状群で捉える試みがされてきました。例えば、倦怠感をメインとするグループ、認知機能障害をメインとするグループ、呼吸の問題をメインとするグループ、という3つに分ける試みがあります。また、痛み・疲労・発疹などの幅広い症状（80%）、呼吸器症状（5.8%）、不安・うつ・不眠・ブレインフォグなどの精神神経症状（14.2%）の3つに分ける試みもあります。

これらの症状が持続する群は、持続しない患者群と比較して、社会的経済性が低く、女性が多い傾向がみられました。また、精神神経症状を含む症候群は、症状が持続しない患者群と比較して若年という特徴がみられました。この他にも沢山の分類があります。後遺症は単なる呼吸器疾患に留まるものではなく、多臓器・全身性に及ぶものだということは共通認識になっています。

後遺症のリスク因子・保護因子についてもみてみましょう。約86万人を対象とした41の研究の最新メタ解析では、コロナ後遺症のリスク因子として、女性、高齢、高BMI、喫煙、各種既往症（不安・うつ・喘息・COPD・喫煙・糖尿病・虚血性心疾患・免疫抑制）、入院、ICU治療が浮かび上がってきました。一方、コロナ後遺症の保護因子（リスクが低下する因子）としては、ワクチン接種2回でリスクを4割くらい抑えられるという結果が出ています。また、2023年11月に発表されたスウェーデンの地域住民58万9722人を対象とした大規模コホート研究では、ワクチンを1回よりは2回、2回よりは3回打った方が後遺症の予防効果が高まるという結果になりました。

続いて、現状の課題についてお話しします。まず、後遺症の定義のばらつきという問題があります。定義がしっかりしていないと、報告の仕方とか、何が起こっ

ているのか、というサインがよく分かりません。また、症状の閾値や寛解の定義がないと、研究の比較ができなくなります。

どこまでが後遺症か、という問題もあります。もともとの発達特性や気質の関与、うつ病などによる認知機能の低下などとの区別が難しい場合があります。ですから、患者さんが症状を自ら訴える主観的な患者報告アウトカムに基づく研究と、心理士や医者が検査・診察・評価を行った他覚的な研究とでは、結果が違って来るかと思えます。

また、時間が経つにつれて同じような人たちを比べることが困難になる問題もあります。例えば「感染あり」と「感染なし」との比較でも、いつの時期、どの変異株、罹患時の罹患回数やワクチン接種回数、リスク要因の保有数・程度、人種・民族性、社会経済状況など、考慮するリストが膨大になってくるためです。

そうした中で、診断・有病率のばらつきが生じています。最初に言った世界の後遺症患者総数6500万人は、かなり控えめな数値だという批判があります。コロナ罹患者の10%という見積もりなので、現在7.7億人のコロナ罹患患者であれば、既に7700万人に達している計算になります。WHOは、この見積もりに10～20%の幅を持たせています。

また、評価の高いオランダの大規模研究（精神症状を含まない研究）が、「コロナ罹患前」から「コロナ罹患後」の経過を追ったところ、各種症状は患者群（コロナに感染した人）で20%、非患者群（コロナに感染していない人）でも8%に存在することが分かりました。その差分の12%がコロナによるものだという見積もりになります。この調査からも分かるように、コロナ後遺症でなくても同様の症状に困る人は一定数いて、全てがコロナ後遺症ではないという点は非常に大事だと思います。

後遺症で多い労作後倦怠感（PEM）は予後不良因子です。これを有している群では残存する症状の種類が有意に多く、持続期間も長いことが知られています。ただし、慢性疲労症候群でもみられる症状なので、これをどう診断したらいいのか、議論が活発になっています。また、労作後の倦怠感や疲労感は誰にでもある

ので、持続時間がはっきりしなければ正しく評価できません。

ブレインフォグも多い症状です。これはいろいろなものを含みます。海外のソーシャルメディアプラットフォームに人々が書き込んでいるブレインフォグという言葉が何を意味するのか、その内容を検討してみると、記憶障害（忘れっぽさ）、集中力困難、解離症状、考えることに努力を要する、言葉が出てこない、頭痛・めまい、倦怠感、意欲低下、の順で定義・意図されていました。ブレインフォグは様々なものを包括するため、セラピストや治療者は、主観的な訴えを具体的な困りごとへと変換して捉えることが重要だと思っています。

リカバリーの捉え方にもばらつきがあります。「3か月後に後遺症が残っていた人の15%は1年後も症状残存」という報告もあれば、「2か月後に後遺症が残った人の85%は1年後も残存」「49%が1年後も症状残存、22%が分からないと回答」「17%は2年経過しても症状残存」「23か月で後遺症が寛解したのは8%。寛解した群では11か月を要した」などバラバラです。ですからこうした数字よりも、よく分からない事態であることを念頭に置いた上で、どう対処したらよいかを考えていくことが大事なのだと思います。

最後に、治療についてふれておきます。我々はコロナ後遺症に対して、どのような心理社会的介入にエビデンスがあるのか、レビューを行いました。いろいろな臨床試験やデータベースの1万8000ほどの文献を整理して、だいたい100くらいの論文を詳しく見ていきました。これらには、介入法として認知行動療法が最も多く入っていて、2つ目はいろいろなものを行っている多分野連携、3つ目がマインドフルネス・瞑想となっていました。

認知行動療法（CBT）についてはご存知でしょうか。「状況・出来事」に対する反応は、「頭」「心」「身体」で相互に関連していると言われていています。我々は何かの状況に際して、「嫌だなあ」と自分のこころの変化（気分）に気付くことがあると思います。それによってネガティブな考え方（認知）になったり、家から出るのをやめるといった動き方（行動）につなぐ

たりします。私たちは大体、この気分が気づくので、気分が良くなるまで動くのを止めたりしがちです。しかし逆も可能で、考え方を工夫すると気分が楽になりますし、気分は乗らなくても1回やってみると気分が晴れることがあります。このように、こころや気分がつかない時に、認知とか行動に働きかけることでストレスを軽くする治療法が認知行動療法です。バランスの取れた考え方とか、コーピング・スキルを身に付けていきます。

コロナ後遺症に対するCBTもあります。重度の倦怠感を有する患者に対して、個別にCBTを行ったオランダのランダム化比較試験（多施設）や、集団CBTを後遺症全般の患者（軽症コロナで入院中の患者）に対して行ったドイツのフィジビリティ試験（単施設）などがあります。具体的に何をしているのかというと、特殊なものではなく当たり前のもの、必要な治療が行われています。目標設定、睡眠、適応的思考、段階的運動療法、心理教育、マインドフルネス、認知再構成、コーピング・スキル、ストレスマネジメントなどです。

マインドフルネスも、大きく捉えればCBTと一緒になのですが、特に「今」に注目する方法です。私たちは時間軸でいうと「今（現在）」に生きていますが、過去に注意が行くと落ち込んでしまったり、未来のことを考えると不安を感じてしまったりします。そこで、良くも悪くも今に注目して、感じている感覚を大事にしながら受け止めて、関わり方を変えて行きます。

米国では、米国国立衛生研究所（NIH）のRECOVERという大規模研究基盤があります。コロナ後遺症の理解・治療・予防を目的とした11.5億ドルの全国規模の研究プログラムで、4つの研究領域（VITAL、NEURO、SLEEP、AUTONOMIC）が展開されています。例えばNEUROでは、ブレインフォグに対してアプリなどを用いたウェブベースド・トレーニングや、自宅で実施可能な経頭蓋直流電気刺激法（tDCS）などの臨床研究が行われ、期待を持たれているようです。最近では、倦怠感に対する「FATIGUE」という5つ目の研究領域も開発中とのことで、期待を持っています。

我々の施設でも研究を行っています。コロナに罹っ

た人の心身症状や神経症状を把握するにはレジストリ（疾患登録システム）が必要なので、罹った人たちを集めていろいろみています。細かいことは省きますが、例えば外来受診の人は1年くらい追わせていただき、その間に採血（3回）やMRI検査（1回）を行ったり、認知機能を図ったりします。

また、オンラインでも参加を募り、ePRO（電子的に収集された自己記入項目の患者報告アウトカム）というものを毎月回答してもらっています。抑うつ、不安、睡眠、認知機能、満足度、QOLをみることができます。このような形で、症状がどのように変化していったのかを追えるシステムになっています。研究ウェブサイト（PSCORE・J）があり、現在も参加登録フォームから登録可能になっています。

登録していただく何が良いのかというと、2つあります。まず、毎月入力する数値は、結果や推移がフィードバック画面で視覚化されて確認可能なので、自分の体調の変化を経時的に追えるようになります。これをセルフモニタリングと言います。自分の体調は自分で管理して、その範囲の中で出来ることを探していくお手伝いが可能です。

もうひとつが、フィードバック画面における参考リンク集・資料です。我々が作成したパンフレット（「コロナのあとに」）や、睡眠に対して使えるテクニックと注意すべきこと、などの資料も置いています。

では、コロナ後遺症をどのようにケアしたらよいのか、私見を述べたいと思います。一般的な内科疾患のように、症状に対して治療を行うとそのまま治癒に近づいていくのでしょうか。ちょっと違うかな、と思います。症状と治癒が仮にあったとしても、受診に至るまでにはセルフマネジメントや環境調整をいろいろやって、それでもうまくいかないから受診されるわけです。

「大変だったですね」「よく頑張りましたね」といった労いや理解がまず大切で、その上で選択肢を提供します。自施設での対応が難しければ、専門医療機関との連携が可能です。基本は経過観察になりますが、その観察の過程には栄養療法、心理教育、エンパワメント、睡眠指導、ペーシングなどが含まれています。こ

れらは治療というよりも対症療法ですが、治るまでの時間を味方につけるために様々な方法を繰り返しながら、リカバリーに向かっていくのかなと思います。

症状があってもなくても、自分は何かできているという感覚とか、つながっている力があると、人はリカバリーに向かっていくと思います。そこまでたどり着くと、あとは人の力でできることをやって、環境を整えていきます。すると、いずれ治癒に向かっていくと考えています。

こうした流れの中で患者さんをサポートして、選択肢と道筋を探っていきます。これはすごく大変で、良くなる人もいれば良くならない人もいます。あれも試した、これも試した、それでもうまくいかないということもあり、医療者も怖くなって自信を無くして、無理だなと思うこともありますが、時間が治療的に働けるように、共に諦めないということ、今日の大事なメッセージとしてお伝えしたいと思います。本日のまとめです。

- ・後遺症は多臓器・全身性の関与と、その影響は長期に及ぶ
- ・流行は近い将来、エンデミック期に入ることが予想される
- ・今後も年単位で続く事態の対処やケアが必要とされる
- ・米国の研究基盤やアプローチを参考に本邦でも取り組みが求められる
- ・プライマリケアと専門医療の連携、多職種の共同で困難を乗り切る

昨日、患者さんから嬉しいことを言われました。「今日もありがとうございます。また光がひとつ増えました」「身体はまだキツイですけど、先生のおかげで心は元気です」。治っていく過程の理想形を言ってくれた思いがして、涙が出るような感じでした。道のりはまだ遠いかもしれませんが、目の前にかかる霧が少なくなって、色味も感じるようになって、誰かがその景色の中に見えてくると、今後の道筋が変わるかもしれません。

Q.

倦怠感などは軽ければ日常生活にそれほど影響はないと思うのですが、重いと職業、家庭生活、社会活動などに多大な影響が及ぶと思います。そうした症状が何年も続くと生活基盤を失って、それが更にストレスになってうつ病に発展するとか、複雑化していくのではないかと思います。そうした場合、どのようなサポートが可能なのでしょうか

コロナの後遺症によって、うつ病が持続する要因が作り出されて、実際にうつ病が持続していると強く思われることがあります。うつ病の治療はやるべきことがある程度決まっていますが、後遺症のある方々の苦しみを聴取していくと、理解されない苦しみや怒りにつながっている人もいますし、それがゆえに孤立に至った人もいます。「今後の生活をどうしたらいいのか」という悩みを抱えて苦しんでいる人も沢山います。そのような中で私の対応としては、まず初めに大変だったことについて一緒に共感して、全体像の中で問題を1個1個確認して、まずは生活面で出来ることを、スモールステップでもいいので一緒に考えていく、ということをしています。

Q.

このような抑うつ症状に対して、抗うつ薬は効果が期待できますか？

イエスと言えると嬉しいのですが、薬ひとつで全員がうまくいくかということ、そうではないと思います。肌感覚としては、4分の1から3分の1の人たちは抗うつ薬である程度の方向性は見えますが、半数以上は抗うつ薬を使ったとしても、それ以上の環境調整や、より本質の問題に目を向けて、共にできることを探ることが治療的になっているのかな、という感じがあります。

Q.

漢方薬はどうでしょうか

漢方薬も難しいです。これも感覚としては、半数から7割くらいの方は飲まれていたり、治療歴としてあったりするのですが、これまでの治療で何が一番役立ったかと聞いた時に、漢方を挙げた人は私の記憶ではほとんどなかったと思います。決して否定するものではありませんが、特定の漢方が全てを解決するとは思わない方がよいと思います。

Q.

後遺症で悩んでいる人が身近にいた場合、私たちはどのように支援したらよいのでしょうか

本音で言うと、休みの日にこのような会に参加されて、理解しようと努めている皆様であれば、その姿勢がご本人に伝わると思います。後遺症を患う人たちの中で、一番の苦しみとして挙がってくるのが、理解されないことです。この話題にふれようとしてもしない周囲の姿勢が痛くて、悲しくて、怖くて、という声をよく聞きます。自分がセラピストの役割を担って、何か素敵なことを言わなければいけないということでは全くありません。あなたのことがすごく心配で、気にかけているけれど、何と言ってあげたらいいのかわからないという思いや、「大丈夫？」「何かあったら聴くよ」などの言葉をかけて、「私はあなたとつながりを求めている」というコミュニケーションがあると、すごく違うと思います。