

## コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2024年4月29日

# ロングコロナの運動後倦怠感を緩和する「症状に応じた運動療法」が有効のようだ

Bock A. Researchers See Hope in Symptom-Guided Exercise for Long COVID With Postexertional Malaise. **JAMA**. Published online April 26, 2024.

doi:10.1001/jama.2024.7255

【松崎雑感】

ロングコロナでは、少しのエクササイズで体調が悪化するケースが多いので、「無理せずゴロゴロ」というアドバイスが多かったわけですが、「注意深く、慎重に運動負荷を増加する」ことで、体調が改善するのではないかという研究が出ています。「注意深く、慎重に」と言っても、客観的な指標をどうするかが、今後の問題とされます。

ロングコロナの運動後倦怠感を緩和する「症状に応じた運動療法」が有効のようだ

Bock A. [Researchers See Hope in Symptom-Guided Exercise for Long COVID With Postexertional Malaise](#). [JAMA](#). Published online April 26, 2024.

doi:10.1001/jama.2024.7255

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のパンデミックが宣言されてから4年以上が経ち、ほとんどの人にとって日常生活は程度の差こそあれ正常な状態に戻りましたが、まだ回復途上にある人々もいます。米国国立保健統計センターのデータによると、現在、米国だけでも推定1,700万人がロングコロナ≡COVID後遺症(PCC)を患っています。

ロングコロナの人々は、仕事や日常生活に戻るための身体的および精神的能力の回復に苦労している人が少なくありません。運動リハビリテーションは役立つ可能性があります。国際的なガイドラインでは、COVID関連の労作後症状増悪(PESE)が長引く患者に対しては、徐々に運動負荷を増やすリハビリテーションは、避けるべきだと推奨されています。

世界保健機関は、PESEを「労作後倦怠感」としてより一般的に知られており、「ごく軽度の認知活動、身体活動、感情的負荷、社会活動、罹患前には無理なく行うことができた活動により、体調不良が悪化する状態」と定義しています。

これは、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)と重なる症状が多いのです。問題は、PESEを経験したロングコロナ患者に対する適切な運動プロトコルは、ほとんど研究されていないことです。この状況を受けて、運動耐性と受容性をしっかり理解したうえで行うリハビリテーションにより、ロングコロナの人々が日常生活に戻るのを助けることができると考える研究者がいます。

その答えを探るため、スウェーデンのカロリンスカ研究所の提携博士研究員で、キプロス欧州大学講師のアンドレア・トリフォノス博士らは、少数のロングコロナ患者における労作後の身体反応を分析し、臨床トライアルの結果をJAMA Network Openに発表しました。

それによれば、ロングコロナの患者は、高強度インターバルトレーニング(HIIT)、中強度継続トレーニング(MICT)、筋力トレーニング(ST)後に深刻な症状の悪化を示さず、対照群とほぼ同等の運動反応を示したということです。

JAMA Medical Newsとのインタビューで、トリフォノス氏は、この調査結果はガイドラインの再検討を必要とする知見かもしれないと述べました。「慎重な運動リハビリテーションを行えば、ロングコロナ患者は、その効果を実感できる可能性があるでしょう」

## 禁忌ではない

研究者らは、スウェーデンの62人の参加者を対象に、3つの異なる運動方法に対する反応を測定しました。半数は、急性感染時に入院していなかったロングコロナ患者で労作後倦怠感が持続している患者であり、半数は年齢と性別が一致するロングコロナ状態にない対照群参加者であった。就労状況について回答したロングコロナ患者23人のうち18人は、SARS-CoV-2感染前にフルタイムで雇用されており、1人を除く全員がlong COVIDの症状のために研究時に長期の病気休暇を取っていた。どちらのグループの参加者も、基礎疾患はなかった。

この研究では、ベースライン時、運動直後、および48時間後の参加者の症状報告に基づいて、グループ間および経時的な急性反応の違いを評価しました。研究者らは、ME/CFSの症状に類似したPESE症状が、運動後24～72時間以内にピークに達するかどうかを調査しました。

この研究では、運動後48時間以内に症状悪化の兆候は見られませんでした。しかし、トリフォノス氏は、この観察期間が不十分である恐れがあり、観察期間を延長して、遅発的に発症する体調不良を調査することが必要となろうと述べています。

ただし、ロングコロナの人々では、HIIT後に筋肉痛、MICT後に集中力低下が見られ、有酸素運動能力と筋力の低下がみられました。そして、62%に骨格筋機能低下の兆候を示しており、研究者はこれをさらに研究する予定です。

イギリスのラフバラーにあるスタンフォード・ホールの医療リハビリテーションセンター (DMRC) を拠点とする英国の国防リハビリテーションの運動生理学リーダーであり、この研究に関する招待解説の共著者であるピーター・ラドロウ博士は、これらの発見は長期にわたる運動不足の影響によってもたらされたと思われると述べました。「このような成績があったとしても、運動リハビリテーションをやるべきでないという根拠にはなりません」とラドロウは電子メールで回答しました。

Ladlow氏と共著者のOliver O'Sullivan氏(MBChB)およびAlexander Bennett博士は、ロングコロナの患者は慎重な「症状誘導型」エクササイズ (cautious “symptom-guided” exercise) に耐えることができ、さらなる健康障害や筋肉の萎縮を防ぐうえで推奨できると断言しました。

トリフォノス氏は、この研究結果だけでガイドラインが変更されることはないだろうが、運動リハビリテーションを行う上で他の臨床的禁忌がない場合、ロングコロナに対する運動リハビリテーションが適切な治療法であることを示すのではないかと彼女は述べました。

「ロングコロナ患者に運動リハビリテーションをしてはいけないということはありません」と彼女は強調しました。

この研究は、ロングコロナ患者に対して運動を完全に制限または中止することでもたらされるおそれのある有害影響を懸念して行われたものです。

「私たちは、この運動療法がロングコロナの治療に使えると言っているのではありません」とTryfonos氏は述べた。「しかし、コロナ後だけでなく、他の病気でも、長期的に運動をやめると、体に影響を及ぼし、心臓に影響を及ぼし、血管に影響を与えることがわかっています。運動をしないことでほとんどすべてに影響が出るでしょう」

Ladlow氏は、long COVID患者の身体機能を高め、二次的な健康状態を予防するための戦略を世界的な優先事項と考えています。

長時間の運動不足は、有酸素能力、認知機能、身体能力の低下など、健康な人であろうとなかろうと、筋骨格系、神経系、心肺系に悪影響を及ぼすと説明しました。これらの問題は、日常生活活動の支援への依存度を高め、医療費を増大させ、メンタルヘルスへの懸念を高める可能性があります。「累積的な影響は、生活の質を低下させる可能性が高い」と彼は述べました。

これらの考慮事項を考慮すると、「ロングコロナ患者をリハビリテーションし、社会復帰や雇用に復帰させるためには、運動リハビリテーションプログラムへの参加を奨励する戦略が不可欠である」と、彼と彼の共著者は解説で述べています。

彼らは、個々の患者の状態を無視した機械的な運動負荷増強リハビリテーションは行うべきでないという現在の国際的ガイドラインを支持しています。しかし、これは、現在の研究で裏付けられているように、運動負荷とその後の症状を考慮した運動戦略の安全な実施を妨げるものではないと彼らは述べています。PESEを緩和するために、症状の綿密なモニタリングに基づいて、運動強度と運動発作の間の休息時間を慎重に検討することを勧めています。

日々の症状の変動に対応することが不可欠であるとLadlow氏は述べ、long COVIDの人々が社会に復帰するのを支援することの重要性を強調しました。DRMCでは、PCCの軍人を英国軍の肉体労働基準を満たすように安全にリハビリするために、慎重な演習ベースのプロトコルが使用されていると指摘しました。彼の解説の共著者で、DMRCスタンフォードホールのリハビリテーションとリウマチ学の研究者兼専門登録者であるオサリバンは、運動リハビリテーションを完全に除外しているガイドラインは「行き過ぎ」と呼んでいます。

「私たちは運動不足の傾向を逆転させる必要があります、身体活動プログラムへの参加を全面的に拒否することは、状況を悪化させるだけです」とオサリバン氏は電子メールで述べた。

## 画一的なプロトコルではダメだ

この知見は、long COVID患者における運動不耐症の理解を深める可能性があるが、この研究にはいくつかの限界があった。

「サンプルサイズは非常に小さいため、より大きな母集団で同じ効果を実証する必要がありますが、構築するには非常に役立つ基盤です」とO'Sullivan氏は述べています。

さらに、この研究は以前に既知の併存疾患を持つ個人を除外したため、この知見をlong COVID患者のより広い集団に適用するには、事前スクリーニングと適切な調整が必要になる可能性があります。

「確かに、この種の研究とこの種の介入が、より広範なグループでさらに評価されることを望んでいます」と、心臓専門医でデューク臨床研究所のエグゼクティブディレクターであるAdrian Hernandez医学博士はインタビューで述べています。「併存疾患は、人々が多かれ少なかれ困難を抱えるという点でも重要な役割を果たします。」



基礎疾患を持つロングコロナの人々にとって、運動耐性があるかどうかの判定は難しい問題となるでしょう。

バージニア州を拠点とする患者支援団体のシンシア・アディニグ氏は、ロングコロナに加えて、ME/CFSや体位性頻脈症候群を患っています。彼女は、毎日症状を乗り越えながら、慢性疲労症候群(ME/CFS)の症状が再燃するのを「細胞が鉛で満たされているような重い感覚」に例えています。

インタビューでアディニグは、新しい研究結果を無原則に適用することについて懸念を表明しました。彼女は、運動リハビリテーションが重い倦怠衰弱症状を悪化させる恐れを懸念しています。

「（運動負荷後に：松崎）体調の急性増悪が予期せず発生する事が、患者をどれほど打ちのめすか、彼らは理解していないと思います」と彼女は言います。

このような反論は、この研究に限ったことではありません。2023年7月、米国国立衛生研究所(NIH)は、ロングCOVIDに関連する症状群とそれぞれの潜在的な介入を研究するResearching COVID to Enhance Recovery(RECOVER)イニシアチブを通じて臨床試験を開始しました。

デューク大学臨床研究所(Duke Clinical Research Institute)は、このイニシアチブの臨床試験データ調整センターとして機能しており、ヘルナンデス氏と同研究所の同僚は、開始以来、研究の安全性と実施をめぐる批判に対処してきました。

Hernandez氏によると、運動リハビリテーションの安全性への懸念に加えて、ロングコロナなどのポストウイルス症候群の人の中には、自分の症状が信用されていないと感じている人もいます。

彼は、研究者が、自分たちの状態の根底にあるメカニズムに真剣に取り組んでいないことに「当然のことながら呆れている」と考えています。

Hernandez氏は、「新型コロナは、これまで無視されていたウイルス感染症後遺症の問題に人々の眼をを改めて注目させるきっかけとなっています」と述べ、今後の研究を進めるために、ロングコロナの人々の懸念や症状を念頭に置いておくことが重要になると付け加えました。

これらの研究をデザインし、結論を導き出すにあたり、Ladlow氏は、ME/CFSと診断された人と、PESEと倦怠感を経験するlong COVIDの患者を区別する必要があると指摘しています。

アディニグは、患者ごとにパーソナライズされたアプローチが、**画一的なプロトコル**よりも優れているという考えに同意しています。

しかし、実際には、これは言うは易く行うは難しかもしれません。「これは、患者側、研究者側、そして医師側にも、これらの判断を下すために本当に、本当に最新の知見を学ばなくては実現できません」と、彼女は個々の患者に合った運動リハビリの閾値を安全に決定することについて述べました。「それが実現するためには努力と時間が必要でしょう」

O'Sullivan氏はまた、安全で適切な身体活動プログラムを実践するためには、適切な臨床医のトレーニング、リソース、および時間が不可欠であると指摘し、これらを「克服すべき次のハードル」と特徴付けています。

さらなる調査は、地域社会での安全なリハビリテーションが可能かどうか、運動が患者にとって受け入れられるかどうか、そしてそれが長期的に有用か有害かを判断するのに役立つだろう、と解説の著者らは指摘している。

Hernandez氏にとって、この研究は、この種の介入が安全で有益である可能性を実証する機会です」と彼は言います。

彼は、long COVID患者の運動リハビリテーションに関する将来の研究において、患者の安全を確保するためのいくつかのステップを特定しました。今回のような小規模な研究から始めることで、研究者は根本的なメカニズムをよりよく理解し、利益や害の潜在的な指標にフラグを立てることができます。

研究のデザインと実施に患者アドバイザーを関与させることで、安全性と患者の受容性を向上させることができます。また、参加は任意であり、患者はいつでも中止を選択できることを明確にする必要がある、と彼は述べた。

ニューヨーク市のマウントサイナイでlong COVID研究者の患者諮問委員会の委員を務めるAdinig氏は、研究のデザインと実施における患者の関与の重要性を強調しました。これらの役割は、研究プロトコルの改善にとどまらず、患者にさらなる目的意識を与えることができます。

「障害者、特に重度の障害者になると、多くの人が人生の目的を失いました」と彼女は言います。「このことがあるからこそ、このような状況に陥った未来の患者さんに何らかの助けをすることができるのではないかと考えています」

そのために、RECOVERの臨床試験では、プロセス全体を通じて患者を巻き込んでいます。

Hernandez氏によると、このイニシアチブの5番目で最後の第2相臨床試験プラットフォームは、ゆっくりとした体系的なアプローチを用いて、運動耐性とリハビリテーションをさらに掘り下げる予定だという。

他の4つの試験プラットフォームは、ウイルスの持続性、認知機能障害、自律神経機能障害、睡眠障害の治療に焦点を当てています。

ヘルナンデス氏によると、今のところ、トリフォノス氏らによる研究は、long COVIDの理解を深めるための一歩だという。

「私たちは、より良い答えを必要としている人がたくさんいます。まだ彼らに助けを出せていないのが心苦しいです」と彼は言いました。