

I-RECOVER

ロングホールCOVID-19 症候群 (LHCS) の管理プロトコル

以下に示すアプローチは、Mobeen Syed博士 (以下、Been博士)、Ram Yogendra博士、Bruce Patterson博士、Tina Peers博士、およびFLCCCアライアンスが主導したコラボレーションに基づくコンセンサスプロトコルです。ロングホールCOVID-19症候群の臨床治療試験が行われていないことを考慮して、これらの推奨事項は、COVID-19およびウイルス後症候群の病態生理学的なメカニズムと、以下の治療アプローチによって達成された深遠で持続的な臨床反応を観察した我々の経験に基づいています。

このプロトコルは、ワクチン接種後の炎症性症候群の治療にも使用され、同様の成功を収めています。他のFLCCCアライアンスのプロトコルと同様に、構成要素、投与量、投与期間は、より多くの臨床データが蓄積されるにつれて進化していきます。任意の治療法に関する最新の情報については、以下をご覧ください。flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19 (LHCSのセクションをご覧ください)。

ロングホールCOVID-19 症候群の初期治療:

イベルメクチン投与 (ivermectin)

1 kgあたり0.2~0.4mg投与 - 1日1回、食後すぐに*3~5日間、継続服用する。(無嗅覚症を発生している人は、高用量が必要な場合もあります)

* 吐き気、下痢、食欲不振などの症状がある場合は、空腹時に服用する。

3~5日後、症状の再発・継続の期間に応じて、週1~2回に変更する。

2~4週間後、すべての症状が改善し、再発しない場合は中止する。

相対的禁忌

- ワルファリンを服用している患者は、綿密なモニタリングと用量調整が必要。
- 妊娠中または授乳中の女性は、より詳細なリスク-ベネフィット評価が必要。



神経症状を発生している場合
(集中力低下、物忘れ、気分障害など):

フルボキサミン (fluvoxamine)

50mg - を1日2回、静注で15日間続ける。

副作用が発現した場合は、用量を減らすか、投与を中止する。1日2回の1回9mgの低用量投与で有効性が確認されている。

患者によって反応が悪い場合があるので、注意深く観察する。一部の患者は急性不安を経験する可能性がある。自殺行為や暴力行為にエスカレートすることを防ぐために、注意深く監視し治療する。

息切れや低酸素状態を発生している場合:

呼吸器系の評価

可能であれば呼吸器系の専門家に紹介、できれば胸部画像診断 (CTが望ましい) を行い、二次的な肺炎 (OP) を評価する。

二次性器質性肺炎と一致する所見が見つかった場合、以下のように副腎皮質ステロイド療法を開始する。症状や酸素を必要とする状態が続く場合、治療を繰り返したり、延長する必要がある。

CT コンピュータ断層撮影法
OP 器質性側肺炎

ベルメクチンですべての症状が改善しない場合:

副腎皮質ステロイド療法

プレドニゾン以下のように漸増投与:

- 1kgあたり0.5mg投与 毎日 5日間
- 1kgあたり0.25mg投与 毎日 5日間
- 1kgあたり0.12mg投与 毎日 5日間

睡眠への影響を少なくするため、午前中に服用する。

副作用には以下のようなものがあります:

食欲増進、精神変調、不眠、血糖値上昇、消化器系疾患

すべての患者に有用:

マクロファージ/単球の再分極療法

- ビタミンC — 500mg/1日2回
- オメガ3脂肪酸 — 4g/日 (ヴァセバ、Lovaza、またはDHA/EPA)
- アトルバスタチン — 40mg/日
- メラトニン — 每晚2~10mg、低用量から開始し、睡眠障害がない場合は許容範囲内で増量する。

追加サプリメント

- ビタミンD3 — 2,000-4,000 IU/日

イベルメクチン投与や副腎皮質ステロイド療法でも症状が改善されない場合や再発した場合:

マスト細胞の活性化が疑われる場合の治療

タイプIおよびタイプIIの抗ヒスタミン薬とともにマスト細胞安定剤 (例えば、ロラタジン、ファモチジン、ルパタジンなど) を選択する。反応が悪い場合は薬を変更する。以下の薬の多くは、米国FDAで承認された用量は1日1回ですが、反応が悪い場合や副作用がある場合は、注意して注意深く観察しながら、1日3回まで使用することができる。

第一選択薬

- 低ヒスタミン食
- タイプI抗ヒスタミン薬: ロラタジン10mg、セチリジン10mg、またはフェキソフェナジン180mg - 1日3回、許容範囲内で使用する。
- タイプIIの抗ヒスタミン薬: ファモチジン20mg、またはニザチジン150mg - 許容範囲内で1日2回使用する。
- マスト細胞安定剤:
 - ルパタジン10mg - 1日1回、またはケトチフェン1mg - 1日1回、夜間(忍容性に応じて増量)に使用する。
 - 追加可能: クロモグリク酸ナトリウム200mg - 1日3回(ゆっくり増やす)、またはケルセチン500mg - 1日3回。

第二選択薬

- モンテルカスト10mg (一部の人には鬱病が発生するので注意) - 1日1回。
- 低用量ナルトレキソン (LDN) - 1日0.5mgから開始し、毎週0.5mgずつ増やし、1日4.5mgまで増やす。鎮静薬を使用する場合、投与は避けること。
- ジアゼパム 0.5~1mgを1日2回。
- SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬)

DHA ドコサヘキサエン酸 IU 国際単位
EPA エイコサペンタエン酸 mg/kg 体重1kgあたりの投与量

I-RECOVER

2/3

ロングホールCOVID-19 症候群 (LHCS) の管理プロトコル

ロングホールCOVID-19症候群 (「ポストCOVID-19症候群」「COVID-19 感染後症候群」)

Paul Marik 博士による「COVID-19管理の手引き」より抜粋/FLCCCアライアンス
flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19 のセクションをご覧ください

ロングホールCOVID-19症候群(Long Haul COVID-19 Syndrome: LHCS)は、長引く倦怠感、頭痛、全身倦怠感、睡眠障害、脱毛、嗅覚障害、食欲減退、関節痛、呼吸困難、胸痛、認知機能障害を特徴とします。[400-411] COVID-19の治療後、最大80%の患者が長引く後遺症を経験しています。LHCSはCOVID-19感染後だけでなく、ワクチンを接種した一部の人にも見られます(ワクチンのスパイクタンパクによる単球の活性化が原因と考えられます)。LHCSは急性感染後も数ヶ月間持続することがあり、患者の約半数が生活の質(QOL)の低下を訴えています。患者は、認知機能の複数領域を含む神経心理学的症状が長引く可能性があります。[409,412] LHCSの不可解な特徴は、初期の重症度によって予測されないことです。ポストCOVID-19症候群は、呼吸補助や集中治療を必要としない軽症から中等症の症例や若年者が多く発症します。[411] LHCSの症状は、ほとんどの場合、慢性炎症反応症候群(CIRS)/筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群と非常によく似ています。[411] CIRSとの重要な相違点は、LHCSが大部分の症例で、ゆっくりではあるが、自力で改善し続けているという観察結果です。また、高齢者や合併症のある人が発症する重症のCOVID-19と比較して、LHCSには若年者が多いという点も重要な観察点です。さらに、マスト細胞活性化症候群とLHCSの類似性が確認されており、ポストCOVID-19をマスト細胞活性化症候群の変異体と考える人も少なくありません。[413]

LHCS症候群は非常に異質であり、様々な発症メカニズムに起因している可能性があります。さらに、症状が出た初期段階で(イベルメクチンによる)治療が遅れると、ウイルスの量が多くなり、LHCSのリスクと重症度が高まると考えられます。LHCSに関しては、以下のような理論が提唱されています。[411]

1. 進行中の呼吸器症状(呼吸困難、せき、運動耐性の低下)は、原因不明の器質性肺炎(肺マクロファージの活性化)に関連している可能性があります。
2. 単球活性化症候群単球にウイルスの残骸が残ると、免疫系が問題のタンパク質やウイルスのRNA断片を除去しようとするため、継続的な免疫反応が起こります。
3. 神経学的症状は、重度のCOVID-19疾患によく見られる微笑血管および/または大血管の血栓症に関連している可能性があります。[414] 感染後3ヶ月の脳MRIでは、患者の55%に微細構造の変化が認められました。[415] さらに、脳症の特徴は、重度の脳血管収縮だけでなく、脳炎や自己反応性の脳抗体 [416] に関連している可能性があります。[417] 脳の微小血管にはACE-2受容体が発現しており、SARS-CoV-2の「偽ウイルス粒子」が微小血管の内皮に結合して脳微細血管の炎症や凝固を引き起こす可能性があります。[418]。
4. マスト細胞活性化症候群(MCAS)が露見するもの、またはマスト細胞活性化症候群の引き金となるものです。肥満細胞は、脳、特に視床

下部の正中隆起に存在し、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンにおける陽性神経終末の近くの血管網に位置しています。[419] マスト細胞は、刺激を受けると、ヒスタミン、トリプターゼ、ケモカイン、サイトカインなどの炎症性メディエーターを放出し、神経血管の炎症を引き起こす可能性があります。[419] COVID-19の症状長期化の中で報告されている「ブレインフォグ」、認知機能障害、全身倦怠感、マスト細胞に関連した神経血管の炎症によるものと考えられます。

臨床的特徴および症状は、以下のクラスターに分類できます。このようなグループ分けをする理由は、臓器ごとの標的治療/オーダーメイド医療を可能にするためです。

1. 呼吸器系:息切れ、鼻づまり、しつこい咳など。
2. 神経系/精神系:ブレインフォグ、倦怠感、疲労感、頭痛、偏頭痛、うつ状態、集中力の低下、認知機能の変化、不眠症、めまい、パニック障害、耳鳴り、無臭覚症、異嗅症、など。
3. 筋骨格系:筋肉痛、疲労感、脱力感、関節痛、運動不能、労作後の倦怠感、通常の日常生活動作(ADL)ができない。
4. 心臓血管系:動悸、不整脈、レイノー症候群、低血圧、労作時の頻脈など。
5. 自律神経系:体位性頻脈症候群(POTS)、多汗症
6. 消化器系障害:食欲不振、下痢、腹部膨満感、嘔吐、吐き気など。
7. 皮膚科系かゆみ、発疹、皮膚粘膜炎など
8. 粘膜鼻水、くしゃみ、目の充血・かゆみ。

治療のアプローチ

治療のアプローチは、臨床症状のグループ分けに応じて個別に行う必要があります。しかし、一般的には、COVID-19の急性症状期に不十分な抗ウイルス治療(イベルメクチン)を受け、急性症状期に不十分な抗炎症/マクロファージ再分極治療(コルチコステロイド、スタチン、オメガ3脂肪酸、フルボキサミン、イベルメクチンなど)を受けた患者は、ポストCOVID-19症候群を発症する可能性が高いと考えられています。呼吸器系症状が継続している患者には、胸部画像診断(できれば胸部CTスキャン)を提案します。原因不明の肺炎(器質性肺炎)がある場合は、コルチコステロイド(プレドニゾン)を投与し、注意深く経過観察する必要があります。CRPを測定し、これらの患者にはコルチコステロイドの増量(CRPに応じて滴定)を行うべきです。敗血症性ショックから回復した患者と同様に、[420] 炎症性および抗炎症性サイトカインの上昇を伴う長期(何ヶ月も)の免疫障害がLHCSの原因となっている可能性があります。これは単球活性化症候群の結果である可能性が高く、したがって単球再分極療法が適応となります。また、サイトカインパネルを用いることで、ターゲットを絞った抗炎症療法(CCR5高値の患者に

I-RECOVER

ロングホールCOVID-19 症候群 (LHCS) の管理プロトコル

3/3

はマラビロク)が可能となります。オメガ3脂肪酸と同様に、コルチコステロイドは、プロテクトインD1やレゾルビンD4などの溶解促進脂質の発現を増加させることが証明されていることに留意すべきです。[421] COVID-19の器質化肺炎から回復した患者のうち、ある程度の患者が肺線維症を発症し、それに伴う活動の制限を強いられています。肺機能検査では、残量およびDLCOの減少を伴う拘束型パターンが確認さ

れます[406]。このような患者は、肺線維症を専門とする肺専門医に紹介すべきだと考えます。このような患者には抗線維化療法が有効であるかもしれないですが [380-383]、この治療法をもっと一般的に推奨するにはさらなるデータが必要です。上述のように、セロトニン受容体遮断薬のシプロヘプタジンは肺線維症のリスクを減少させる可能性があります。[256]

参照

- Skurikhin EG, Andreeva TV, Khnelevskaya ES et al. Effect of antiserotonin drug on the development of lung fibrosis and blood system reactions after intratracheal administration of bleomycin. *Bull Exp Biol Med* 2012; 152:519-23.
- Seifirad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Medical Hypotheses* 2020; 144:11005.
- Saba A, Vaidya PJ, Chavhan VB et al. Combined pirfenidone, azithromycin and prednisolone in post-H1N1 ARDS pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018; 35:85-90.
- Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Resp Med* 2020; 8:750-752.
- George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Resp Med* 2020; 8:807-15.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020.
- Prescott HC, Girard TD. Recovery from Severe COVID-19. Leveraging the lessons of survival from sepsis. *JAMA* 2020.
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020.
- Chopra V, Flanders SA, O'Malley M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020.
- Mandal S, Barnett J, Brill SE et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19. *Thorax* 2020.
- Michelen M, Manoharan L, Elkheir N et al. Characterising long-term COVID-19: a rapid living systematic review. *medRxiv* 2020.
- Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021.
- Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Network Open* 2021; 4:e2110830.
- Janiri D, Carfi A, Kotzalidis GD et al. Posttraumatic stress disorder in patients after severe COVID-19 infection. *JAMA Psychiatry* 2021.
- Voruz P, Allali G, Benzakour L et al. Long COVID neuropsychological deficits after severe, moderate or mild infection. *medRxiv* 2021.
- Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021.
- Yong SJ. Long-haul COVID-19: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *medRxiv* 2020.
- Taquet M, Geddes JR, Husain M et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021.
- Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. COVID-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis* 2020.
- Bryce C, Grimes Z, Pujadas E et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. *The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. medRxiv* 2020.
- Lu Y, Li X, Geng D et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients - An MRI-based 3-month follow-up study. *EclinicalMedicine* 2020.
- Franke C, Ferse C, Kreye J et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain, Behavior, and Immunity* 2021.
- Sirous R, Taghvaei R, Hellinger JC et al. COVID-19-associated encephalopathy with fulminant cerebral vasoconstriction: CT and MRI findings. *Radiology Case Reports* 2020; 15:2208-12.
- Magro CM, Mulvey JJ, Laurence J et al. Docked severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 proteins within the cutaneous and subcutaneous microvasculature and their role in the pathogenesis of severe coronavirus disease 2019. *Human Pathology* 2020; 106:106-16.
- Theoharides TT, Cholevas C, Polyzoidis K et al. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors* 2021; 47:232-41.
- Riche F. Protracted immune disorders at one year after ICU discharge in patients with septic shock. *Crit Care* 2018; 22:42.
- Andreacos E, Papadaki M, Serhan CN. Dexamethasone, pro-resolving lipid mediators and resolution of inflammation in COVID-19. *Allergy* 2020.
- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. www.nice.org.uk/guidance/ng188. 2020. National Institute for Health and Care Excellence. 4-26-2021.
- Sanabria-Mazo JP, Montero-Marin J, Feliu-Soler A et al. Mindfulness-based program plus amygdala and insula retraining (MAIR) for the treatment of women with fibromyalgia: A pilot randomized controlled trial. *J Clin Med* 2020; 9:3246.
- Theoharides TC. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors* 2020; 46:306-8.
- Bawazeer MA, Theoharides TC. IL-33 stimulates human mast cell release of CCL5 and CCL2 via MAPK and NF- κ B, inhibited by methoxyluteolin. *Eur J Pharmacol* 2019; 865:172760.
- Weng Z, Patel AB, Panagiotidou S et al. The novel flavone tetramethoxyluteolin is a potent inhibitor of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:1044-52.
- Patel AB, Theoharides TC. Methoxyluteolin inhibits neuro-peptide-stimulated proinflammatory mediator release via mTOR activation from human mast cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2017; 361:462-71.
- Calis Z, Mogulkoc R, Baltaci AK. The roles of flavonols/flavonoids in neurodegeneration and neuroinflammation. *Mini Rev Med Chem* 2020; 20:1475-88.

免責事項

I-RECOVERプロトコルは、臨床経験から生まれたものであり、長距離COVID-19症候群の経験的治療法として有益な可能性があることを、医療従事者に教育する目的でのみ作成されています。ただし、当社のサイトやリリースに記載されている内容を理由に、専門家のアドバイスを無視しないでください。いかなる患者に関しても、専門的な医療上の助言、診断、または治療に代わるものではありません。個々の患者の治療は多くの要因によって決定されるため、医師または資格を有する医療従事者の判断に委ねる必要があります。ご自身の病状や健康について疑問がある場合は、必ず医師のアドバイスを受けてください。



プロトコルの更新情報を定期的にご確認ください。科学の研究が進むにつれて、推奨される薬や投与量が更新されることがあります。