

# I-Recover

1/4

## 長距離輸送中の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）、Tina Peers博士、およびFLCCCアライアンスが主導する共同研究に基づくコンセンサス・プロトコルである。長距離輸送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およびウイルス感染後の病気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持続的な臨床反応を観察してき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、同様の成功を取っています。FLCCCアライアンスのすべてのプロトコルと同様に、成分、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。

患者が息切れや低酸素状態を呈している場合。そうでなければ、胸部画像診断（CTが望ましい）を行い、二次性器質性肺炎（OP）の評価を行う。二次性肺炎と一致する所見が認められた場合、以下のようにコルチコステロイド療法を開始します。症状や酸素を必要とする状態が続く場合は、治療を繰り返したり、延長したりする必要があります。

### 1. FIrSt Line therpees

- **イベルメクトイン** : mg0.2/kg体重。1日1回、1週間<sup>1</sup>。
- **プレドニゾン** : 1日10~15mgを数3週間にわたって投与。mgを103日間、次にmgを53日間と漸減し、その後中止する。<sup>2</sup>
- 低用量**ナルトレキソン** (LDN)。1日1mgから開始し、必要に応じてmg4.5単位で増やしていく。完全な効果が得られるまで2~3ヵ月かかる場合があります。
- **オメガ3脂肪酸** : バセドウ、ロバザ、dHa/ePa 1日4g。オメガ3脂肪酸は、レゾルビンの産生を誘導することで、炎症の解決に重要な役割を果たしている
- **vitamin d**: ポストCOVID-19症候群の方の大部分は、引き続き低ビタミンDを有しています。  
ビタミンDの補給について2は、表または1参照してください。

1~2週間経っても症状が改善しない場合は、ステロイド、オメガ3脂肪酸、ナルトレキソンを継続し、セカンド

### 4. 光学的薬物療法 (優先順位の高い順)

- **クルクミン** : 抗炎症作用と免疫調整作用があり、マクロファージを再分極することが実証されています。
- **nigella sativa** : クルクミンと同様に、抗炎症作用や免疫調整作用があります。
- **ビタミンC** : mg500 BID (ビタミンCはヒスタミンを抑制し、単球を再分極させます。)
- **メラトニン** : 夜間に2~8mg (徐放性/徐放性)、睡眠衛生に注意しながら投与する。忍容性に応じて1mgから増量する (高用量ではひどい悪夢を見ることがある)。
- **ケフィア、プロバイオティクスヨーグルト、ピフィズ菌プロバイオティクス (Daily Body Restoreなど) とプレバイオティクス (XOS Prebiotic、Bio Nutrition Pre-Bioticなど) を併用して、マイクロバイオームを正常化する。COVID-19の感染後には、長期にわたる異生物の存在が報告されています。**
- **行動修正、マインドフルネス療法、心理的サポートは、サバイバーの全体的な幸福感と精神的な健康を改善するのに役立つかもしれません。**
- **ルテオリン100~200mg/日またはケルセチンmg250/日 (または混合フラボノイド) を使用しています。ルテオリンとケルセチンは、広範囲の抗炎症作用があります。これらの天然フラボノイドは、マスト細胞を抑制し、神経炎症を抑えることが実証されています。**
- **H1受容体拮抗薬 (肥満細胞活性化症候群の場合) : ロラタジン10mg/日、セチリジン5~10mg/日、またはフェキソフェナジン180mg/日。H2受容体拮抗薬 (肥満細胞活性化症候群の場合) : ファモチジン20~40mgまたはニザチジンmg150-1日2回、忍容性に応じて投与する。患者によっては鬱病を引き起こす可能性があるため注意。**
- **抗アンドロゲン療法 : スピロノラクトン50~100mgを1日2回、デュタステリドmgを11日1回投与。**

### 2. コインランドリーのセラピー

- **fluvoxamine (低用量) : 25mgを1日1回投与。症状が悪化した場合は中止。他の抗うつ剤や精神科薬剤との併用に注意。症状が改善したら漸減して中止すること。**
- **atorvastatin : 20~40mgを1日1回投与。体位性起立性頻拍症候群 (POTS) の患者では注意; 症状を悪化させる可能性がある。**

### 3. ....

- **マラビロク : mg 300PO 1日2回**  
6-8週間経過しても重大な症状が続く場合は、投与開始前にInCellDx検査を受けてLong-Hauler Index Profileを評価することを検討するか、経験的に投与開始を検討することができます。マラビロクは高価であり、重大な副作用や薬物相互作用のリスクがあることに注意してください。

1. 相対的禁忌1) ワーファリン投与中の患者は、綿密なモニタリングと用量調整が必要。  
2) 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です。
2. 副作用には次のようなものがあります。食欲増進、気分転換、不眠、血糖値上昇、消化不良など。

# I-Recover

2/4

## 長距離輸送中のCOVID-19症候群（LHCS）の管理プロトコル

### テーブル

表1. 体内のビタミンD貯蔵量を補充するためのアップフロントローディングドーズレジメンに関するガイダンス

血清25(OH)D濃度が50ng/mL以上になること kg70の成人を対象とした緊急性のない状況での血清25(OH)D濃度に基づく*。				
血清ビタミンD (ng/ml) ***。	ビタミンD投与量、IU50,000カプセル。初回および週1回の投与		期間（週）	赤字修正のための合計金額 (Iu, in millions) ****
	初期投与量（IU）	週間分（50,000IUキャップ）		
10	300,000	3	8 - 10	1.5 - 1.8
11-15	200,000	2	8 - 10	1.0 - 1.2
16-20	200,000	2	6 - 8	0.8 - 1.0
21-30	100,000	2	4 - 6	0.5 - 0.7
31-40	100,000	2	2 - 4	0.3 - 0.5
41-50	100,000	1	2 - 4	0.2 - 0.3

\*スケジュール完了後、適切な1日または1週間の維持量を開始してください。

\*\* ng/mLからnmol/Lへの換算は、以下を乗じてください。2.5。

\*\*\* 前述の補充量は、1回の累積投与でも、1週間に分けて投与しても構いません。

\*\*\*\* 体内貯蔵量を補充するために必要なビタミンDの不足量を推定。

(表はS.J. Wimalawansaの許可を得て掲載しています。)

### ベースラインのビタミンD値がない場合のビタミン2.D投与量の目安

体重に応じて血清25(OH)D濃度が50ng/mL以上を長期的に維持することができる*。			
体重区分	投与量 (Iu) kg/日	投与量 (Iu) /日	
		一日量 (Iu)	週に1回
BMI ≤ (19アンダーウェイト)	40 - 70	2,000 ≈ - 4,000	25,000
BMI 20-29 (非肥満者)	70 - 100	≈ 5,000 - 7,000	50,000
BMI 30-39 (肥満の人)	100 - 150	≈ 9,000 - 15,000	75,000
BMI ≥ 40 (病的な肥満の方)	150 - 200	≈ 16,000 - 30,000	100,000

(表はS.J. Wimalawansaの許可を得て掲載しています。)

# I-Recover

## 長距離輸送中のCOVID-19症候群 (LHCS) の管理プロトコル

### The Long Haul covid-19 Syndrome (ポストCOVID-19シンドローム) 。

Paul Marik博士/FLCCCアライアンスによる「COVID-19管理の手引き」より抜粋(2022年1月13日よりバージョン65)  
最新版は[www.flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19](http://www.flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19)でご確認ください。

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する。[500-512] Covid-19 の後、最大 80% の患者が病気が長引くことを経験する。LHCSはCOVID感染後だけではなく、ワクチンを接種した一部の人も認められています(ワクチンのスパイクタンパクによる単細胞・ミクログリアの活性化が原因と考えられます)。LHCSは急性感染後、数ヶ月間持続することがあり、患者の約半数がQOLの低下を訴えています。患者は、認知の複数の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。[LHCS症候群の不可解な点は、初期の重症度によって予測されないことで、COVID-19後は、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に多く発症します。[511]

LHCSの症状は、大部分の症例で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る。[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ある。また、高齢者や合併症のある人が発症する重症のCOVIDと比較して、LHCSには若年者が多いことも重要な観察点です。さらに、肥満細胞活性化症候群とLHCSの類似性が観察されており、多くの人がポストCOVIDを肥満細胞活性化症候群の一種であると考えています。[514]

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すると考えられる。さらに、症状が出ている初期段階での治療(イベルメクチンなど)が遅れると、ウイルス量が多くなり、LHCSのリスクと重症度が高まると考えられています。LHCSを説明するために、以下のような理論が提唱されています。[511]

1. 進行中の呼吸器症状(SOB、咳、努力耐性の低下)は、未解決の組織性肺炎(活性化した肺マクロファージ)に関連している可能性があります。
2. 単球とミクログリアの活性化。単球やミクログリアにウイルスの残骸(スパイクプロテイン?)が残存すると、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して、炎症反応が続く。
3. 神経学的症状は、重度のCOVID-19病で一般的であると思われる微小および/または大規模な血栓症に関連している可能性があります[515]。感染後3ヶ月の脳MRIでは、患者の55%に微小構造変化が認められました。[516] また、脳症の特徴は、脳炎や自己反応性脳抗体[517]、重度の脳血管収縮に関連している可能性があります。[518] 脳微小血管にはACE-2受容体が発現しており、SARS-CoV-2の「偽ウイルス」が微小血管内皮に結合して脳微小血管の炎症や血液凝固を引き起こす可能性があります[519]。
4. 肥満細胞活性化症候群(MCAS)の仮面を剥がしたものの、あるいは肥満細胞活性化症候群の引き金となったもの。肥満細胞は、脳、特に視床下部の正中丘に存在し、コルチコトロピン放出ホルモンに陽性の神経終末の近くの血管周囲に位置している。[肥満細胞は、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る[520]。long-COVIDで報告されている「ブレイン・フォグ」、認知障害、全身倦怠感、肥満細胞に関連する神経血管の炎症によるものである可能性がある。

臨床的な徴候や症状は、以下のようなクラスターに分類することができます。このようなグループ分けをする理由は、臓器別の標的療法/個別療法を可能にするためです。

1. 呼吸器：息切れ、鼻づまり、しつこい咳など。
2. 神経学的/精神医学的：ブレイン・フォグ、倦怠感、疲労感、頭痛、微頭痛、抑うつ、集中力の欠如、認知機能の変化、傾眠、めまい、パニック発作、耳鳴り、異臭、幻の匂いなど。
3. 筋骨格：筋痛、疲労感、脱力感、関節痛、運動不能、運動後の倦怠感、通常の日常生活動作(ADL)ができないなど。
4. 心臓血管。動悸、不整脈、Raynaud様症候群、低緊張、労作時の頻脈などがあります。
5. 自律神経。姿勢性頻脈症候群(POTs)、発汗異常。
6. 消化器系の障害。食欲不振、下痢、腹部膨満感、嘔吐、海嘯りなど。
7. 皮膚科的。痒み、発疹、肌荒れ
8. 粘液膜。鼻水、くしゃみ、目のかゆみなど。

#### 治療への取り組み

治療方法は、臨床症状のグループ分けに応じて個別に対応する必要があります。しかし、一般的には、COVID-19の急性症状期に十分な抗ウイルス治療(イベルメクチンなど)を受けず、急性期に十分な抗炎症・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)を受けなかった患者は、ポストCOVID-19症候群を発症する可能性が高いと考えられます。

呼吸器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)が推奨されます。肺の炎症が治まらない場合(ground glass opacificationを伴う組織性肺炎)は、コルチコステロイドの投与を行うべきである。低用量のプレドニゾン/メチルプレドニゾン(10mg/日)を6週間投与することが推奨される。[しかし、患者の症状とCRPを注意深く観察する必要があり、反応が悪い場合は投与量を増やす必要がある。COVID-19組織性肺炎から回復した患者の中には、肺線維症を発症し、それに伴って活動が制限される者が未知数である。肺機能検査では、残存容積およびDLCOの減少を伴う拘束型パターンが確認される[506]。これらの患者は、肺線維症に詳しい肺専門医に紹介すべきである。抗線維化療法は、これらの患者において役割を果たす可能性があるが[473-476]、この療法をより一般的に推奨するにはさらなるデータが必要である。上述したように、セロトニン受容体遮断薬である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る。[364]

敗血症性ショックから回復した患者と同様に、[522]プロおよびアンチ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る。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る。活性化したミクログリアは、LHCSに特徴的な神経症状の原因となる可能性がある。サイトカインパネルにより、ターゲットを絞った抗炎症療法(CCR5高値の患者にはMaraviroc)が可能となる。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リンD1やレゾルビンD4などのプロリゾルビン脂質の発現を増加させることが実証されていることに注目すべきである。[523]

# I-Recover

4/4

## 長距離輸送中のCOVID-19症候群 (LHCS) の管理プロトコル

Naltrexoneはオピオイド拮抗薬として知られており、慢性的なオピオイド乱用に用いられる。Naltrexoneは通常、少なくとも1日1mgの50錠口投与で処方される。逆説的ではあるが、1~5mgの低用量naltrexone (LDN) には、抗炎症作用、鎮痛作用、神経調節作用があることが実証されている。具体的には、LDNはToll様受容体4のシグナルを調節することでグリアの炎症反応を抑え、さらに一過性のオピオイド受容体遮断により内因性オピオイドのシグナルを全身的にアップレギュレートすることが示されている。[315,524] LDNは、典型的にはmgの4.5用量で使用され、成功を収めている。

LDNは、線維筋痛症、クローン病、多発性硬化症、複雑性慢性疼痛症候群、および多くの慢性疼痛症候群の治療に十分な効果を発揮します。[LDNは、活性化したマクロファージ/単球およびミクログリアを抑制することから、LHCSの治療に特に有用であると考えられています。活性化されたミクログリアは、炎症性因子や興奮性因子を産生し、疼痛過敏、疲労感、認知障害、睡眠障害、気分障害、全身倦怠感など、LHCSの典型的な臨床症状を引き起こす可能性があります[524,525]。]

### 参考文献

315. Toljan K, Vrooman B. 低用量ナルトレキソン (LDN) -治療利用の見直し. Med Sci 2018; 6:82.
500. Carfi A, Bernabei R, Landi F. 急性COVID-19後の患者の持続的な症状. JAMA 2020. Prescott HC, Girard TD. 重度のCOVID-19からの回復。の教訓を活かして
501. 敗血症からの生存率JAMA 2020.
502. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C et al. Management of Post-acute COVID-19 in プライマリケア BMJ 2020.
503. Chopra V, Flanders SA, O Malley M. 入院中の患者の60日間の転帰 COVID-19を用いて。アン・インターン・メッド 2020.
504. COVID-19による入院後に持続する症状、バイオマーカー、画像異常に関する横断的研究。胸郭 2020.
505. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N et al. Characterising Long-Term COVID-19: A rapid living systematic review. medRxiv 2020.
506. 退院した患者におけるCOVID-19の6ヶ月間の結果：コホート研究」。Lancet 2021.
507. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJら、CO-VID-19感染後6ヶ月の成人における後遺症。JAMA Network Open 2021; 4:e210830.
508. Janiri D, Carfi A, Kotzalidis GDら、重度のCOVID-19感染後の患者における心的外傷後ストレス障害。JAMA Psychiatry 2021.
509. Voruz P, Allali G, Benzakour L et al. 重度、中等度、軽度の感染後の長期にわたるCOVID神経心理学的障害 medRxiv 2021.
510. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. COVID-19の急性期後遺症の高次元的特徴。自然 2021.
511. Yong SJ. 長距離運輸のCOVID-19. Putative pathophysiology, risk factors, and treat-ments. medRxiv 2020.
512. Bek LM, Berentschot JC, Huijts S et al. COVID-19による入院後に持続する症状：COFLOW試験の1ヶ月12間の中間結果 medRxiv 2021.
513. COVID-19の生存者236,379人の6ヶ月間の神経学的および精神医学的アウトカム：電子カルテを用いたレトロスペクティブコホート研究。Lancet Psychiatry 2021.
514. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. COVID-19による炎症亢進とCov-id-19後の病気は、肥満細胞活性化症候群に根ざしている可能性がある。Int J Infect Dis 2020.
515. SARS-CoV-2の病理学：内皮細胞を標的とすることで、血栓性微小血管症と異常な免疫反応を伴う複雑な疾患となる。The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. medRxiv 2020.
516. Lu Y, Li X, Geng D et al. COVID-19患者における大脳の微細構造の変化 - An MRIによる3か月間の追跡調査EClinicalMedicine 2020.
517. Franke C, Ferse C, Kreye J et al. 高頻度で見られる脳脊髄液の autoantibod 神経症状を呈するCOVID-19患者に見られるようになった脳、行動、そして免疫力 2021.
518. Sirous R, Taghvaei R, Hellinger JC et al. COVID-19-associated encephalopathy with fulminant cerebral vasoconstriction: CT および MRI の所見。Radiology Case Reports 2020; 15:2208-12.
519. 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.
520. Theoharides TT, Cholevas C, Polyzoidis K et al. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: ルテオリンが救いの手を差し伸べる。Biofactors 2021; 47:232-41.
521. Dhooria S, Chaudhary S, Sehgal IS et al. COVID-19後のびまん性肺実質異常を有する症状のある患者における高用量対低用量プレドニゾン：非盲検無作為化試験 (COLDSTER)」。Eur Respir J 2021.
522. Riche F. 敗血症ショック患者のICU退室後1年間の免疫障害の長期化。Crit Care 2018; 22:42.
523. Andreaskos E, Papadaki M, Serhan CN. COVID-19におけるデキサメタゾン、解決促進脂質メディエーターと炎症の解決。アレルギー 2020.
524. Younger J, Parkitny L, McLain D. The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain. Clin Rheumatol 2014; 33:451-59.
525. Liu SL, Li YH, Shi GYらは、マウスのマクロファージの活性化とアテローム性動脈硬化の形成に対するナロキソンの新しい抑制効果を示した。J Am Coll Cardiol 2006; 48:1871-79.

### 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、Long Haul COVID-19 Syndromeの潜在的に有益な経験的治療アプローチに関する医療従事者への教育を目的としています。本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。本資料は、いかなる患者についても、専門的な医学的助言、診断、治療の代わりにな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依拠する必要があります。病状や健康に関する質問は、必ず医師のアドバイスを受けてください。

COVID-19プロトコルの更新については、当社ホームページ ([www.flccc.net](http://www.flccc.net)) を定期的にご確認ください。 -  
さらなる科学的研究の結果に応じて、新しい薬が追加されたり、既存の薬の用量が変更されたりすることがあります。