

# I-RECOVER

## 長距離COVID-19症候群（LHCS）の管理プロトコル

以下に概説するアプローチは、Dr.Mobeen Syed（「Dr.Been」）、Dr.Tina Peers、およびFLCCC Allianceが主導する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。長距離COVID-19症候群の臨床治療試験がないことを考えると、これらの推奨事項は、COVID-19の病態生理学的メカニズムとウイルス感染後の病気、および以下の治療アプローチで達成された発見された持続的な臨床反応を観察した私たちの集合的な経験に基づいています。

このプロトコルは、同様の成功を収めたワクチン接種後の炎症性症候群の治療にも使用されています。すべてのFLCCCアライアンスプロトコルと同様に、より多くの臨床データが蓄積されるにつれて、成分、用量、および期間は進化します。

患者が息切れまたは低酸素レベルを示している場合、可能な場合は肺の専門医に相談してください。そうでない場合は、胸部画像検査（CTを推奨）を行って二次組織性肺炎（OP）を評価してください。二次OPと一致する所見が見つかった場合は、以下のようにコルチコステロイド療法を開始します。症状や酸素の必要性が続く場合は、治療を繰り返すか延長する必要があります。

### 1.ファーストラインセラピー

- **イベルメクチン**：0.2mg/kg体重。1日1回1週間1
- **プレドニゾン**：3週間毎日10~15mg。3日間で10mg、次に3日間で5mgに漸減し、その後停止します。2
- **低用量ナルトレキソン（LDN）**：1日1mgから始めて、必要に応じて4.5mgに増やします。完全に有効になるまで2~3か月かかる場合があります。
- **オメガ3脂肪酸**：1日あたりVascepa、LovazaまたはDHA/EPA4g。オメガ3脂肪酸は、レソルビン産生を誘発することにより、炎症の解消に重要な役割を果たします
- **ビタミンD**：COVID-19後症候群の患者の大多数は引き続きビタミンD欠乏症です。  
ビタミンDの補給については、表1または2を参照してください。

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、二次治療薬を追加します。

### 2.2番目のライン療法

- **フルボキサミン（低用量）**：1日1回25mg。症状が悪化した場合は中止してください。他の抗うつ薬や精神科の薬の使用には注意してください。症状が改善したら、テーパーを付けて中止します。
- **アトルバスタチン**：1日1回20~40mg。体位性頻脈症候群（POTS）の患者には注意が必要です。症状を悪化させる可能性があります。

### 3.サードラインセラピー

- **マラビロック**：300mgPOを1日2回  
6~8週間が経過し、重大な症状が続く場合は、この薬を検討することができます。マラビロックは高価である可能性があり、重大な副作用や他の薬との相互作用のリスクを伴うことに注意してください。

### 4.オプションの補助療法（優先順位順）

- **クルクミン**：500mg BID（抗炎症作用と免疫調節作用があり、マクロファージを再分極させることが実証されています）。
- **ニゲラサティバ**：40mg/kg/日（1tsp≈3.3grams）-クルクミンのように、抗炎症作用と免疫調節作用があります。
- **ビタミンC**：500mg BID（ビタミンCはヒスタミンを阻害し、単球を再分極します）。
- **メラトニン**：睡眠衛生に注意して、夜間に2~8mg（徐放性/徐放性）。許容範囲内で1mgから用量を増やします（高用量で深刻な悪夢を引き起こす可能性があります）。
- **ケフィア、プロバイオティクスヨーグルト、および/またはビフィズス菌プロバイオティクス（例：デイリーポディリストア）とプレバイオティクス（例：XOSプレバイオティクス、バイオニュートリションプレバイオティクス）を組み合わせて、マイクロバイオーームを正常化します。** COVID-19感染後の長期的腸内毒素症が報告されています。
- **行動変容、マインドフルネス療法、心理的サポートは、生存者の全体的な幸福とメンタルヘルスを改善するのに役立つ可能性があります。**
- **ルテオリン100~200mg日またはケルセチン250mg日（または混合フラボノイド）**。ルテオリンとケルセチンは、広域スペクトルの抗炎症作用を持っています。これらの天然フラボノイドは肥満細胞を阻害し、神経炎症を軽減することが実証されています。
- **H1受容体遮断薬（肥満細胞活性化症候群の場合）**：ロラタジン10mg/日、またはセチリジン5~10mg/日、またはフェキソフェナジン180mg—毎日。
- **H2受容体遮断薬（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150mg—許容範囲内で1日2回。
- **モンテルカスト**：10mg/日（肥満細胞活性化症候群の場合）。うつ病を引き起こす可能性があるため注意は何人かの患者です。
- **抗アンドロゲン療法**：スピロラクトン50~100mgを1日2回、デュタステリド1mgを1日1回。

1.相対禁忌：1)フ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です。  
2)妊娠中または授乳中の女性は、より詳細なリスク/ベネフィット評価を必要とします。

2.副作用には、食欲増進、気分の変化、不眠症、血糖値の上昇、消化不良などがあります。

# I-RECOVER

2/4

## 長距離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貯蔵を補充するための事前負荷投与レジメンに関するガイダンス

70kgの成人の非緊急事態における血清25（OH）D濃度に基づいて50ng / mLを超える血清25（OH）D濃度を達成する*				
血清ビタミンD (ng / mL) **	ビタミンDの投与量、50,000 IUカプセル： 初期および毎週		間隔 (週)	不足修正の合計額 (IU、百万単位) ****
	初期用量 (IU)	週用量 (50,000 IUキャップ)		
<10	300,000	x 3	8~10	1.5 – 1.8
11~15	200,000	x 2	8~10	1.0 – 1.2
16~20	200,000	x 2	6~8	0.8 – 1.0
21~30	100,000	x 2	4 – 6	0.5 – 0.7
31~40	100,000	x 2	2 – 4	0.3 – 0.5
41~50	100,000	x 1	2 – 4	0.2 – 0.3

\* 適切な毎日または毎週の維持量は、スケジュールの完了後に開始する必要があります。

\*\* ng/mLをnmol/Lに変換するには、2.5を掛けます。

\*\*\*言及された補充用量は、単一の累積用量として摂取することも、週全体に分散させることもできます。

\*\*\*\*ボディストアを補充するために必要なビタミンDの推定不足。

(SJ Wimalawansaの許可を得て適合させた表)

表2.ベースラインのビタミンDレベルがない場合のビタミンDの投与

体重に基づいて50ng / mLを超える血清25（OH）D濃度の長期維持。			
体重カテゴリ	用量 (IU)kg / 日	用量 (IU) / 日	
		1日量 (IU)	週に一度
BMI ≤ 19 (低体重)	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 (肥満者)	100~150	≈ 9,000 – 15,000	~ 75,000
BMI ≥ 40 (病的肥満者)	150~200	≈ 16,000 – 30,000	~ 100,000

(SJ Wimalawansaの許可を得て適合させた表)

# I-RECOVER

## 長距離COVID-19症候群（LHCS）の管理プロトコル

### 長距離COVID-19症候群（「COVID-19後症候群」とも呼ばれます）

ポール・マリック博士/FLCCCアライアンスによる「COVID-19の管理ガイド」からの抜粋（2022年1月13日からのバージョン65）

www.flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19で最新バージョンを参照してください

長距離COVID-19症候群（LHCS）は、倦怠感、頭痛、全身倦怠感、睡眠障害、脱毛、臭い障害、食欲減退、関節痛、呼吸困難、胸痛、認知機能障害を特徴としています。[500-512]患者の最大80%がCovid-19の後に長期の病気を経験します。LHCSは、COVID感染後に見られるだけでなく、ワクチンを接種した一部の人々にも見られます（ワクチンのスパイクタンパク質による単球/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持続する可能性があり、患者のほぼ半数が生活の質の低下を報告しています。患者は、認知の複数の領域を含む長期の神経心理学的症状に苦しむ可能性があります。[509,513] LHCS症候群の不可解な特徴は、それが初期の疾患の重症度によって予測されないことです。COVID-19後は、呼吸器のサポートや集中治療を必要としない軽度から中等度の症例や若年成人に頻繁に影響を及ぼします。[511]

LHCSの症状セットは、ほとんどの場合、慢性炎症反応症候群（CIRS）/筋痛性脳脊髄炎/と非常によく似ています。

慢性疲労症候群。[511] CIRSとの重要な差別化要因は、ほとんどの場合、ゆっくりではあるが、LHCSがそれ自体で改善し続けるという観察結果である。もう一つの重要な観察は、LHCSには、高齢者や併存症のある人に影響を与える重度のCOVIDと比較してより多くの若者が含まれていることです。さらに、マスト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COVID後マスト細胞活性化症候群の変種であると考えています。[514]

LHCS症候群は非常に不均一であり、さまざまな病因メカニズムに起因する可能性があります。さらに、対症療法の初期段階での治療の遅延（イベルメクチンなどによる）は、ウイルス量が高くなり、LHCSのリスクと重症度が高まる可能性があります。LHCSを説明するために以下の理論が仮定されています。[511]

1. 進行中の呼吸器症状（SOB、咳、努力耐性の低下）は、未解決の組織化肺炎（活性化肺マクロファージ）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。単球およびミクログリアにおけるウイルス破片（スパイクタンパク質？）の持続は、免疫系が問題のタンパク質およびウイルスRNAフラグメントを除去しようとして、進行中の炎症反応を引き起こします。
3. 神経学的症状は、重度のCOVID-19疾患に一般的であると思われる微小血管および/または大血管の血栓性疾患に関連している可能性がある。[515]感染後3か月の脳MRIは、55%の患者で微細構造の変化を示しました。[516]さらに、脳障害の特徴は、脳炎および自己反応性脳の脛骨[517]、ならびに重度の脳血管収縮に関連している可能性があります。[518]脳の微小血管系はACE-2受容体を発現し、SARS-CoV-2「偽ウイルス」は微小血管内皮に結合して脳の微小血管の炎症と凝固を引き起こす可能性があります。[519]
4. マスト細胞活性化症候群（MCAS）のマスキング解除、またはマスト細胞活性化症候群の誘発。肥満細胞は脳、特に視床下部の正中隆起に存在し、コルチコトロピン放出ホルモン陽性の神経終末の血管周囲に位置している。[520]刺激後、肥満細胞はヒスタミン、トリプターゼ、ケモカイン、サイトカインなどの炎症誘発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。long-COVIDで報告された「脳霧」、認知障害、および全身倦怠感、肥満細胞に関連する神経血管の炎症が原因である可能性があります。

臨床症状と症状は、以下のクラスターに分類できます。このグループ化の理由は、臓器特異的標的療法/個別療法を可能にするためです。

1. 呼吸器系：息切れ、うっ血、持続性の咳など。
2. 神経学的/精神医学的：脳の霧、倦怠感、疲労感、頭痛、片頭痛、うつ病、集中力/集中力の欠如、認知の変化、不眠症、めまい、パニック発作、嗅覚障害、無嗅覚症、幻の匂いなど。
3. 筋骨格系：筋肉痛、倦怠感、脱力感、関節痛、運動不能、運動後の倦怠感、日常生活動作（ADL）の正常な実行不能。
4. 心血管：動悸、不整脈、レイノー様症候群、低緊張、および労作時の頻脈。
5. 自律神経：体位性頻脈症候群（POT）、異常な発汗。
6. 胃腸障害：食欲不振、下痢、腹部膨満、嘔吐、 nauha など
7. 皮膚科：かゆみ、発疹、皮膚描画症
8. 粘膜：鼻水、くしゃみ、灼熱感、目のかゆみ。

#### 治療へのアプローチ

治療アプローチは、臨床的兆候と症状のグループ化に従って個別化する必要があります。しかし、一般的に、急性対症療法中に適切な抗ウイルス治療（例えば、イベルメクチンなど）および適切な抗炎症/マクロファージ再分極療法（例えば、コルチコステロイド、スタチン、オメガ-3脂肪酸、COVID-19の急性期のインフルエンザボキサミン、イベルメクチンなど）は、COVID-19後症候群を発症する可能性がはるかに高くなります。

呼吸器症状が進行中の患者では、胸部画像検査が推奨されます（胸部CTスキャンが望ましい）。未解決の肺の炎症（すりガラス状の混濁を伴う組織化肺炎）のある人は、コルチコステロイドのコースで治療する必要があります。6週間の低用量プレドニゾン/メチルプレドニゾン（10mg/日）が提案されています。[521]しかしながら、反応が悪い患者では用量の漸増が必要となる可能性があるため、患者の症状とCRPを綿密に追跡する必要があります。COVID-19組織化肺炎から回復した未知の数の患者は、活動の制限を伴う肺線維症を発症します。呼吸機能検査は、残存量とDLCOが減少した制限型パターンを示しています。[506]これらの患者は、肺線維症の専門家である呼吸器科医に紹介されるべきです。これらの患者には抗線維化療法が関与している可能性があります。[473-476]、この療法をより一般的に推奨するには、追加のデータが必要です。上記のように、セロトニン受容体遮断薬シプロヘプタジンは、肺線維症のリスクを低下させる可能性があります。[364]

敗血症性ショックから回復した患者と同様に、[522]炎症誘発性および抗炎症性サイトカインの上昇による長期（数ヶ月）の免疫障害がLHCSに寄与す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る。活性化されたミクログリアは、LHCSの神経学的症状の特徴に寄与する可能性があります。サイトカインパネルは、標的を定めた抗炎症療法を可能にする可能性があります（CCR5レベルが高い患者ではマラビロック）。オメガ3脂肪酸と同様に、コルチコステロイドは、プロテクチンD1やレゾルビンD4などのプロレ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意してください。[523]

# I-RECOVER

## 長距離COVID-19症候群 (LHCS)の管理プロトコル

ナルトレキソンは、慢性的なオピオイド乱用に使用されるよく知られたオピオイド拮抗薬です。ナルトレキソンは、古典的に、経口摂取される少なくとも50mgの1日量で処方されます。逆説的ですが、1~5 mgの用量の低用量ナルトレキソン (LDN)は、抗炎症、鎮痛、神経調節の特性を持っていることが実証されています。具体的には、LDNは、一過性のオピオイド受容体遮断による内因性オピオイドシグナル伝達の全身的なアップレギュレーションに加えて、トール様受容体4シグナル伝達を調節することにより、グリアの炎症反応を軽減することが示されています。[315,524]通常4.5mgの用量のLDNが使用され成功

線維筋痛症、クローン病、多発性硬化症、複雑な慢性疼痛症候群、および多くの慢性疼痛症候群を完全に治療します。[315,524]

LDNは、活性化されたマクロファージ/単球およびミクログリアを阻害するため、LHCSの治療に特に有用である可能性があります。[524,525]一旦活性化されると、ミクログリアは、痛みの過敏症、倦怠感、認知障害、睡眠障害、気分障害、および一般的な病気などの行動に病気を引き起こす可能性のある炎症性および興奮性の要因を生み出します。LHCSで見られる典型的な臨床的特徴。

### 参考文献

- Toljan K, Vrooman B. 低用量ナルトレキソン (LDN) 治療的利用のレビュー。 Med Sci 2018; 6:82。
- 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、敗血症からの生存の教訓を活用する。 JAMA 2020。
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C et al. 急性期後のCOVID-19の管理 プライマリケア。 BMJ 2020。
- Chopra V, Flanders SA, O'Malley M. COVID-19で入院した患者の60日間の転帰。 アンインタナメッド 2020。
- Mandal S, Barnett J, Brill SE et al. 「Long-COVID」 : COVID-19の入院後の持続的な症状、バイオマーカー、および画像異常の横断的研究。 胸部 2020。
- Michelen M, Manoharan L, Elkheir N et al. 長期COVID-19の特徴 : A 迅速な生活の系統的レビュー。 medRxiv 2020。
- Huang C, Huang L, Wang Y et al. 患者におけるCOVID-19の6か月の結果 退院したfeom病院 : コホート研究。 ランセット 2021。
- Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ et al. CO後6ヶ月での成人の後遺症 VID-19感染。 JAMA ネットワーク オープン 2021; 4 : e210830。
- Janiri D, Carfi A, Kotzalidis G et al. 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 サイキアトリー 2021。
- Voruz P, Allali G, Benzakour L et al. 重度、中等度、または軽度の感染後の長期のCOVID神経心理学的欠損。 medRxiv 2021。
- Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. COVID-19 後遺症の急性後遺症の高次元特性 COVID-19 後遺症の急性後遺症の急性後遺症。 medRxiv 2021。
- Yong SJ. 長距離COVID-19 : 推定される病態生理学、危険因子、および治療。 medRxiv 2020。
- Bek LM, Berentschot JC, Huijts S et al. 入院後も症状が続く COVID-19 : COFLOW研究の12か月の中間結果。 medRxiv 2021。
- Taquet M, Geddes JR, Husain M et al. 6か月の神経学的および精神医学的アウトはCOVID-19の236379人の生存者にもたらされます : 電子健康記録を使用した後ろ向きコホート研究。 ランセット 精神医学 2021。
- Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. COVID-19の過炎症とCOVID-19の病気を、肥満細胞活性化症候群に根ざしている可能性があります。 Int J Infect Dis 2020。
- Bryce C, Grimes Z, Pujadas E et al. SARS-CoV-2の病理生理学 : 内皮細胞の標的化は、血拴性微血管症と異常な免疫応答を伴う複雑な疾患を引き起こします。 マウントシナイCOVID-19診療の経験。 medRxiv 2020。
- Lu Y, Li X, Geng D et al. COVID-19患者の脳の微細構造の変化-MRIベースの3か月の追跡調査。 E Clinical Medicine 2020。
- Franke C, Ferse C, Kreye J et al. 神経学的症状のあるCOVID-19患者における高頻度の脳脊髄液自己抗体。 脳、行動、および免疫 2021。
- Sirous R, Taghvaei R, Hellinger J et al. 劇症脳血管収縮を伴うCOVID-19関連脳症 : CTおよびMRI所見。 放射線ケースレポート 2020; 15 : 2208-12。
- Magro CM, Mulvey JJ, Laurence J et al. 皮膚および皮下微血管系内にドッキングされた重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2タンパク質と、重症コロナウイルス病の病因におけるそれらの役割 2019. Human Pathology 2020; 106 : 106-16。
- Theoharides TT, Cholevas C, Polyzoidis K et al. Long-COVID症候群に関連する脳の霧とケモブレイン : ルテオリンが救済に、バイオファクター 2021; 47 : 232-41。
- Dhooria S, Chaudhary S, Sehgal I et al. COVID-19後のびまん性実質性肺異常を伴う症候性患者における高用量と低用量のプレドニゾン : 非盲検無作為化試験 (COLDSTER)。 Eur Respir J 2021。
- Riche F. 敗血症性ショック患者のICU退室後1年での長期の免疫障害。 クリティカルケア 2018; 22:42。
- Andreaskos E, Papadaki M, Serhan CN. デキサメタゾン、プロレゾリユーション 脂質メディエーターとCOVID-19の炎症の解決。 アレルギー 2020。
- Younger J, Parkitny L, McLain D. 慢性疼痛の新しい抗炎症治療としての低用量ナルトレキソン (LDN)の使用。 Clin Rheumatol 2014; 33 : 451-59。
- Liu SL, Li YH, Shi Y et al. マウスのマクロファージ活性化とアテローム性動脈硬化症形成に対するナロキシンの新しい阻害効果。 J Am Coll Cardiol 2006; 48 : 1871-79。

### 免責事項

I-RECOVERプロトコルは、臨床経験のみに基づいているため、長距離COVID-19症候群の潜在的に有益な経験的治療アプローチに関する医療提供者への教育目的のみを目的としています。あなたが私たちのウェブサイトとリリースで読んだ何かのために専門的な医療アドバイスを決して無視しないでください。これは、患者に関する専門的な医療アドバイス、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、医師または資格のある医療提供者の判断に依存する必要があります。あなたの病状や健康に関してあなたが持っているかもしれないどんな質問でも常に彼らのアドバイスを求めてください。

COVID-19プロトコルの更新については、ホームページ [www.flccc.net](http://www.flccc.net) を定期的に確認してください。 - さらなる科学的研究が出現するにつれて、新しい薬が追加されたり、既存の薬に用量が変更されたりする可能性があります。

FLCCCアライアンスの治療プロトコルの最新情報と詳細については、[flccc.net](http://flccc.net) を参照してください。 I-RECOVER バージョン2・2022年1月20日4/4ページ