

COVID-19 罹患後症状に対するクロミプラミンの有効性の検討

野田隆政

国立精神・神経医療研究センター 病院 精神診療部

【研究の背景】

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) への感染は、重症化するリスクだけでなく、罹患後症状として長期に持続することもあり、国内の調査 (Moriokaら、2023) では、罹患後 6 か月においても 32.3% が最低 1 つの COVID-19 罹患後症状 (PACS) を示すと報告されている。特に、倦怠感や抑うつ、記憶力の低下、会話困難、もの忘れ、集中力・問題解決能力の低下といった認知機能障害や精神症状は、急性期以降、重症度に関係なく出現し、長期間残存する (Miyazato ら、2021)。もの忘れが増える、集中できない、理論立てて思考できないといった認知機能障害や精神症状は、料理や買い物などの家事、仕事復帰などに支障をきたすため、元の日常生活を取り戻せず苦しむ患者が多く、治療を届けることは喫緊の臨床課題である。

現在それらに有効な治療として、エンシトレルビルフマル酸をはじめとした様々な開発がされてはいるが、改善する患者がいる一方で奏功しないこともあり治療は未だ手探りである。本研究で用いるクロミプラミンは、西田らが 2021 年に新型コロナウイルス (SARS-Cov-2) の ACE2 受容体の内在化を阻害する機序を発見した (山田・諫田 (2022)、諫田・西田 (2022))。

これまでに申請者はこの知見をもとに、PACS を有していた 6 名の外来通院患者に対しクロミプラミン投与の予備的検討を実施した。処方是最小量の 10mg から開始、漸増し、数日から 1 週間以内に効果発現が見られ、倦怠感、ブレインフォグ、味覚・嗅覚障害、認知機能障害などの症状が約 4 週間で劇的に改善した。(特願 2022-167026、2022.10.18 出願 (国内)、2023.10.18PCT 出願)。これらの事例検討から、クロミプラミンは比較的早期に低用量での効果発現、薬剤による副作用の軽減が期待できる。

【目 的】

我々は将来的に、COVID-19 罹患後症状に対するクロミプラミンの効果について明らかにすることを目標に、本研究では、成人の COVID-19 罹患後症状を有する対象者にクロミプラミンを低用量投与し、その安全性について検討するとともに、倦怠感や認知機能、身体機能などの情報収集を目的とした、オープンライアル試験を実施する。

【方 法】

【研究デザイン】単群介入試験

【目標症例数】20 例

【選択基準】

- ・WHO の定義する Long COVID と診断されている
- ・18 歳以上 60 歳未満の成人

【主な除外基準】

- ・アルコール・物質使用障害の既往がある
- ・クロミプラミンとの併用禁止となる抗うつ薬や抗精神病薬を服薬している
- ・研究参加 2 週間～終了までに常用薬の処方変更がある
- ・研究参加に適さない状態の身体疾患・脳器質疾患を認める

・妊娠中もしくは授乳中の女性

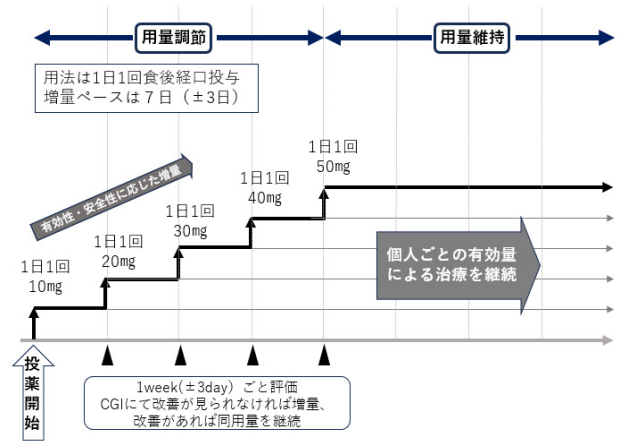
【薬剤投与】

クロミプラミン 10mg を 1 日 1 回、できれば朝に経口にて服用する。

投与開始後 1 週毎に臨床診断評価 (CGI) を実施し、改善がみられない対象者については、10mg (1 錠) ずつ漸増し、改善がみられた場合には同用量を継続する。用量調節期間は 4 週間で、最大用量は 50mg である。用量調節期間後は用量変更せず 8 週目まで服用継続する。なお、責任医師または分担医師により、研究対象者の安全性、忍容性の観点から用量の漸増、固定が困難な場合には、用量を調整し経過を観察する。またその理由を記録する。※現在、クロミプラミンの臨床適応は成人のうつ症状に対して 50~100mg/日、ナルコレプシーに伴う情動脱力発作に対して 1 日 10~75mg/日である。

【評価方法】

COVID-19 罹患後症状を呈する対象者に 8 週間クロミプラミンを投与し、その安全性・有効用量・効果測定指標などの情報を得ることを目的に、投与前後評価を行う。投薬開始前、開始 1 週後、2 週後、3 週後、4 週後、8 週後 (終了時) に、臨床診断評価、患者報告評価 (PRO)、運動機能評価、認知機能評価などを実施し、複数の症状の重症度を評価する。



	登録 [ⓐ]	pre 評価 [ⓐ]	投与期間 [ⓐ]					中止 [ⓐ]
	(スクリーニング) [ⓐ]	0 [ⓐ]	1 wk [ⓐ]	2 wk [ⓐ]	3wk [ⓐ]	4 wk [ⓐ]	8 wk [ⓐ]	
	-2 wk [ⓐ]	0 [ⓐ]	D7 [ⓐ]	D14 [ⓐ]	D21 [ⓐ]	D28 [ⓐ]	D56 [ⓐ]	
		-7 d [ⓐ]	±3 d [ⓐ]	±3 d [ⓐ]	±3 d [ⓐ]	±3 d [ⓐ]	±3d [ⓐ]	
研究説明/同意取得 [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]
患者背景 ^{※1ⓐ}	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]
SES (教育歴・就業状況) [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]
UKU (安全性の評価) [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]
CGI (臨床全般印象度) [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]
併用薬剤の確認 [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]
C19-YRSm (重症度) [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]
SF-36v2 (健康関連) [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]
FSS (倦怠感) [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]
ISI (睡眠状況) [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]
PHQ-9 (うつ症状) [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]
GAD-7 (不安症状) [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]
EQ-5D-5L (QOL) [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]
6MWT (身体機能) [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]
THINC-it (認知機能) [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]	○ [ⓐ]

※1：性別、年齢、身長、体重、既往歴、治療歴、原疾患、アレルギー歴、副作用歴、ワクチン接種歴、COVID-19 発症時期、急性期症状、現在の COVID-19 罹患後症状、酸素飽和度、利き手、教育歴、就業状況

【結 果】

申請者の所属施設における臨床研究審査委員会より研究プロトコル承認を得られたのち、本試験に関わる各部門 (NCNP 病院コロナ後遺症外来、医療事務会計部門、薬剤管理部門等) と連携調整を行い、最終的には対象者のリクルート実施を開始できたのは 2024 年 9 月であった。本研究に参加された対象者は 2024 年 12 月現在で 6 例であるが、継続中の対象者が大半となり成果として示すことができるデータが揃っていないため、本研究起案に資することとなった予備検討事例についてここに記すこととする。

	性別	年代	合併症	罹患後症状	初期用量 (mg)	最終用量 (mg)	経過	転帰	有害事象
1	M	40代	糖尿病 脂質異常症 脂肪肝	倦怠感 味覚障害 下痢 腹痛	10	20	胃腸症状の改善 増量により味覚障害の消失、倦怠感改善傾向	軽快	性欲低下 硬便
2	F	40代	脂質異常症	倦怠感 味覚・嗅覚障害 食欲低下	10	10	嗅覚の主観的報告の改善と共に 味覚・食欲の回復 倦怠感の回復	軽快	
3	F	50代	なし	倦怠感 呼吸困難 認知機能障害 (健忘、集中力、遂行能力の低下) 睡眠障害	10	30	労作時呼吸困難、認知機能障害の回復	軽快	便秘
4	M	50代	なし	倦怠感 痛み(頭痛、しびれ) 不安 ブレインフォグ 睡眠障害	10	20	痛み・しびれなどが改善 増量後ブレインフォグ、認知機能障害の改善	軽快	便秘
5	F	50代	なし	倦怠感 しびれ 下痢 不安・焦燥 脱毛 睡眠障害	10	20	倦怠感、下痢症状の改善 増量後認知機能障害の改善	軽快	便秘
6	F	40代	月経困難症 高血圧	倦怠感 身体の張り 認知機能障害 (集中力低下、健忘) 睡眠障害	10	10	不眠、倦怠感の改善	軽快	
7	F	20代	なし	倦怠感 不安 認知機能障害(集中力低下、健忘、遂行能力の低下) 睡眠障害 体力低下	10	40	増量し、倦怠感、認知機能の改善	軽快	嘔気
8	F	20代	なし	倦怠感 認知機能障害 疲れやすさ 立ち眩み	10	10	倦怠感の改善	回復傾向	嘔気 睡眠障害
9	F	50代	糖尿病	倦怠感 味覚・嗅覚障害 ブレインフォグ 認知機能障害(健忘)	10	20	味覚・嗅覚機能の改善	観察中	感冒後に肺炎を 発症、入院と なったため服用 中止

【考 察】

本研究では、将来的に COVID-19 罹患後症状に対するクロミプラミンの効果について明らかにすることを目標に、成人の COVID-19 罹患後症状を有する対象者にクロミプラミンを低用量投与し、その安全性について検討するとともに、倦怠感や認知機能、身体機能などの情報収集を目的としたオープントライアル試験を実施した。医薬品を使用した介入研究であるため、研究開始にあたり臨床研究審査委員会に審査を受け、研究プロトコルを整備したのちに研究を開始した。そのため研究

助成期間である 1 年間のうちに目標症例数に達することはできなかった。しかし、本研究助成を得たことで、審査料・損害賠償保険の加入等、研究開始に伴う諸経費が賄えることとなり、倫理的に配慮されたプロトコルをもって研究を実施することが可能となった。

結果の項目で述べた通り、本研究に資する予備検討事例から得られた情報は、我々が本試験薬の研究開発を継続するにあたり非常に有意義な情報であった。本研究プロトコルはこれからも継続し、より多くのリアルワールドデータを収集し、今後は副作用対効果のデータを得るため定量にて用量反応試験にて適切な用量探索を行い、さらに有効性の検証試験と進めていく所存である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

クロミプラミンは、COVID-19 治療薬として承認されている既存薬とは作用機序が異なり、またレムデシビルとの併用により、SARS-Cov-2 感染阻害増強効果も実証されていることから、COVID-19 重症化治療への適応拡大が期待されている。PACS の治療薬として、クロミプラミンの有効性について明らかにすることができれば、今後の検証的試験へつなげることができる。また、本剤はうつ病およびナルコレプシーを適応とする既承認薬であるため、ドラッグ・リポジショニングにより早期臨床導入が期待できる点が特色である。さらに、クロミプラミンは安価な薬剤のため、罹患後症状の医療費抑制につながり、臨床実装されることで罹患後症状による経済的損失の軽減可能性がある。

【参考・引用文献】

1. Morioka et al., (2023) Epidemiology of post-COVID conditions beyond 1 year: across-sectional study. Public Health. 216:39-44.
2. Miyazato et al., (2020) Prolonged and Late-Onset Symptoms of Coronavirus Disease 2019. Infectious Diseases.1-3
3. 山田茂、諫田泰成 (2022) ヒト iPS 細胞技術を活用した COVID-19 治療薬の開発、日本薬理学雑誌. 157:124-127.
4. 諫田泰成、西田基宏(2022)ヒト iPS 細胞を活用した COVID-19 治療薬のドラッグ・リポジショニング、薬剤. 82:15-20.