

COVID-19 感染と ME/CFS の関連に関する文献調査

「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群」(ME/CFS) の実態調査および客観的診断法の確立に
関する研究班 (研究班代表: 阿部康二)

研究要旨

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 罹患後に呼吸器症状等の急性期症状の遷延や、新たに出現する身体的不調を認めることがあり、総称して Long COVID や Post-acute sequelae SARS-CoV-2 infection (PASC)、罹患後症状などと呼ばれている (以下、Long COVID で統一する)。Long COVID には多彩な症状が含まれているが、今回、国内外の文献調査を行った結果、Long COVID 患者の一部に筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) あるいはそれに類似する症候を認めるという報告があった。COVID-19 非罹患者を対照群に設定し、COVID-19 罹患者の経過と比較した疫学研究は 4 つあり、COVID-19 非罹患者と比べて COVID-19 罹患者において、ME/CFS とされる症状の発症率が有意に高く、感染との関連性を疑う報告もあった一方で、厚生労働科学研究の疫学調査では、ME/CFS に類似する症候を有する者の割合は感染者と非感染者の割合は同程度で、COVID-19 の罹患と ME/CFS に類似する症候を呈することに明らかな関連性を認めなかった。以上より、現状では、COVID-19 の罹患と ME/CFS、あるいはそれに類似する症候との関連における研究結果には一定の見解が得られていないことがわかった。ME/CFS は病態が未解明であり、客観的な検査に基づく診断指針が確立していないため、研究に用いられている ME/CFS の診断基準や調査方法が多彩であることなどが、研究結果に一貫性がない原因の一つと考えられた。

ME/CFS については病態解明、客観的な診断方法の確立を目指した研究を進めていくことが重要であり、国内外のさらなる研究結果の蓄積が待たれる。

A. 研究目的

COVID-19 罹患後に、呼吸器症状等の症状が遷延する、もしくは急性期の症状が消退しても、慢性的な疲労や痛みなど様々な身体的不調が新たに出現する患者が存在し、Long COVID や Post-acute sequelae SARS-CoV-2 infection (PASC)、罹患後症状などと呼ばれている (本報告書では、以下、Long COVID で統一する)。一方、ME/CFS と呼ばれる病態が知られているが、Long COVID の一部に見られる遷延する疲労といった症候が、ME/CFS の症候と類似をすることもあり、病態の面からも共通する機序を推察する研究者もいる。そこで今回、COVID-19 感染と ME/CFS の関連に関して、現在までのところ国内外でどのようなエビデンスが存在するのかに関して文献調査を実施した。

B. 研究方法

調査は 2023 年 6 月 29 日までの文献を対象とした。また、令和 5 年度厚生労働科学研究「新型コロナウイルス感染症による医学・医療・健康に与えた中長

期的影響の調査研究 - 今後の保健・医療体制整備の観点から -」研究班が行った住民調査の結果も加えて考察した。

今回のレビューで用いた PubMed、医中誌の検索式や、文献選択の詳細な方法については、(別記)の通りである。

C. 研究結果及び考察

文献調査の結果、COVID-19 罹患の 4 週間後に慢性疲労を有する症例の割合を調べた論文のシステマティックレビューが 1 件、COVID-19 の罹患者と非罹患者の比較研究が 4 件 (厚生労働科学研究を含む)、COVID-19 罹患者に関して ME/CFS に合致する症例の割合を調べた単施設の観察研究が 9 件、その他参考となる報告 8 件が得られた。

今回の調査対象の論文では、ME/CFS の診断において様々な診断基準が用いられていた。ME/CFS は病態が未解明であり、客観的な検査に基づく診断基準は確立しておらず、臨床症状の組み合わせと除外診

断による、カナダ診断基準などいくつかの診断基準が国際的に使用されているのが現状である。そこで、各研究での診断方法の妥当性の評価についても考察した。

1件のシステマティックレビュー（参考文献1：参考文献は文末に一覧で記載）では、Long COVID 症例での慢性疲労症候群(CFS)の有病率を調査することを目的に、COVID-19 罹患後4週間時点の「慢性疲労」の有無を評価した文献を収集しており、2022年4月までの文献52報、127,117名の患者が対象となった。その結果、慢性疲労の有病率は45.2%

(95%CI:34.1-56.9%)であった。ただし、本システマティックレビューでは「罹患後少なくとも4週間時点」での慢性疲労の有病率が報告されている文献を対象としており、Long COVID としては、世界的に広く使用されているWHOの定義である「新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)に罹患した人にみられ、少なくとも2ヵ月以上持続し、また、他の疾患による症状として説明がつかないもの」に比べて評価期間が短い。また、レビューであって対象論文は前向き研究ではなく、CFSとしても評価期間が短い。慢性疲労以外の症状に関する情報や鑑別すべき疾患の有無を考慮していないことなどから、CFSとしては現行の基準に一致しない例もふくまれ、CFSの有病率を過大評価している可能性が考えられる。

COVID-19 罹患者と非罹患者のコホートを追跡してME/CFSの発症について比較した疫学研究は、厚生労働科学研究を含め4件あった。

①スイスの単施設からの報告（参考文献2）では、COVID-19 陽性者1497名について、発症後6か月後の各症状について評価し、検査陰性の患者の結果と比較しており、その結果、「ME/CFSの診断基準」を満たす患者は、陽性者の1.1%、陰性者の0.5%であった。なお、「ME/CFSの診断基準」は、労作後の消耗を評価するDePaul質問紙票を用いて行われた。

「労作後の消耗」はME/CFSを特徴づける重要な症状であるが、自記式であり、ME/CFSの診断の確実性については不明である。また、疲労を認めた群では、背景として頭痛、慢性疼痛、疲労などを認める頻度が高く、基礎疾患などの危険因子との関連についても検討が不十分である。

②ドイツの報告（参考文献3）では、バーバリア地

方の約39万人のCOVID-19陽性者と約66万人の陰性者について、2年間の追跡調査を実施しており、その結果、陽性者の14.2%がLong COVIDと診断された。ME/CFSと診断された患者は陽性者の1.6%で、他の呼吸器感染症患者における頻度(0.6%)やCOVID-19陰性者0.3%よりも多かった。本論文でのME/CFS及びLong COVIDの診断は、ドイツ版のICD-10のコード分類に基づきなされ、具体的な診断基準は明記されていない。

③アメリカの報告（参考文献4）では、HER（電子健康記録）を用いて、COVID-19感染者の3-6か月後および6-9か月後の診断名について調査し、非感染者のそれと比較しており、その結果、ME/CFSの発症に関しオッズ比2.6倍(95%CI:1.22-2.10)で感染者の方が非感染者よりも多かった。本研究でのME/CFSの、具体的な診断基準については記載がなかった。

④厚生労働科学研究「新型コロナウイルス感染症による医学・医療・健康に与えた中長期的影響の調査研究—今後の保健・医療体制整備の観点から—令和5年度（研究代表者 門田守人）」では、八尾市の4202人、札幌市の2282人を対象としたコホート研究が行われた。この研究はアンケートを用いた調査であり、ME/CFSの診断には、詳細な除外診断を伴うカナダ基準を用いた評価は困難であったため、ME/CFSに類似した症状として、DSQ-SFのうちIOM基準に合致する回答者を「ME/CFSに類似する症候あり」として定義した。また、ME/CFSの中核症状である労作後の消耗の持続時間もあわせて評価した。感染者と非感染者の比較では、ME/CFSに類似する症候を有する者の割合は同程度(0.47~0.74%)であり、有意差を認めなかった。なお、症候を有し労作後の消耗が14時間以上続く者の割合は、感染者では0.31~0.43%、非感染者の0.08~0.15%であった。

以上より、今回の文献調査で得られた4篇の疫学研究では、統一的な見解は認められなかった。その原因の一つとして、これらの研究はいずれも、カナダ基準などの汎用されている診断基準を用いた検討ではなく、ME/CFSの診断の正確性が保証されていないことが考えられた。加えて、発症者の背景にある危険因子などが、非発症者と一致していないこと

も原因となっている可能性がある。Long COVID と ME/CFS については、いずれもその病態は未解明とされている。Long COVID には 200 以上の症候があるとされており、今後 ME/CFS の発症との関連性についても、今後国内外においてさらなる研究結果が待たれる。ME/CFS については、まずは病態の解明と診断指針（基準）の確立が重要であるが、その上で Long COVID との関連については、その他様々な点に配慮した研究が必要となる。例えば、感染前の基礎疾患の検討や Long COVID あるいは ME/CFS やそれに類似する症候を発症した患者の詳細な背景の検討、バイオマーカーの検索なども必要である。また、よく知られたように、SARS-CoV-2 は、時期によってウイルス株が変化をしており、それによる感染症候も大きく変化をしたため、そういった観点についても考慮する必要がある。ウイルス学的な疫学研究や、あるいは客観的な脳内炎症の検討、病理学的な脳内所見の検討など今後の課題は多数あるものと

参考文献

1. Salari N, Khodayari Y, Hosseinian-Far A, et al. Global prevalence of chronic fatigue syndrome among long COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *BioPsychoSocial medicine*. 2022;16(1):21.
2. Nehme M, Chappuis F, Kaiser L, Assal F, Guessous I. The prevalence, severity, and impact of post-COVID persistent fatigue, post-exertional malaise, and chronic fatigue syndrome. *Journal of General Internal Medicine*. 2023;38(3):835-839.
3. Donnachie E, Hapfelmeier A, Linde K, et al. Incidence of post-COVID syndrome and associated symptoms in outpatient care in Bavaria, Germany: a retrospective cohort study using routinely collected claims data. *BMJ open*. 2022;12(9):e064979.
4. Estiri H, Strasser ZH, Brat GA, Semenov YR, Patel CJ, Murphy SN. Evolving phenotypes of non-hospitalized patients that indicate long COVID. *BMC medicine*. 2021;19:1-10.
5. Twomey R, DeMars J, Franklin K, Culos-Reed SN, Weatherald J, Wrightson JG. Chronic fatigue and postexertional malaise in people living

考えられる。今後、より多くの研究結果が蓄積されていくことによって、Long COVID と ME/CFS あるいは ME/CFS に類似する症候との関連性についても様々なことが明らかになっていくことが期待される。

また、対照群を設定せず、COVID-19 罹患者のみを対象とする研究として、COVID-19 感染陽性者に関し ME/CFS に合致する症例の割合を調べた単施設の観察研究が 9 件あった（表 1）。（参考文献 5-13）北中米、欧州、中東、日本などの世界各地の対象者（ME/CFS 研究施設や Long COVID 専門外来、COVID-19 感染症入院患者のフォローなど）を含むものであり、患者の背景、調査方法および使用した診断基準は多様であり、得られた有病率も多様（最小 5.9%～最大 58.7%）であった。

その他、本 CQ に関連し参考となる研究 8 件について、一覧にまとめた（表 2）。（参考文献 14-21）

with long COVID: an observational study. *Physical therapy*. 2022;102(4):pzac005.

6. Kedor C, Freitag H, Arndt L, Wittke K, Hanirsch L, Zoller T. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity *Nat Commun*. 2022; 13 (1): 5104. DOI: <https://doi.org/101038/s41467-022-32507-6>.5104.
7. Tleyjeh IM, Saddik B, Ramakrishnan RK, et al. Long term predictors of breathlessness, exercise intolerance, chronic fatigue and well-being in hospitalized patients with COVID-19: A cohort study with 4 months median follow-up. *Journal of infection and public health*. 2022;15(1):21-28.
8. Jason LA, Dorri JA. ME/CFS and post-exertional malaise among patients with Long COVID. *Neurology International*. 2022;15(1):1-11.
9. Tokumasu K, Honda H, Sunada N, et al. Clinical Characteristics of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Diagnosed in Patients with Long COVID. *Medicina*. 2022;58(7):850.
10. González-Hermosillo J, Martínez-López J,

- Carrillo-Lampón S, et al. Post-acute COVID-19 symptoms, a potential link with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a 6-month survey in a Mexican cohort. *Brain Sci* 11 (6): 760. 2021.
11. Bonilla H, Quach TC, Tiwari A, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome is common in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC): Results from a post-COVID-19 multidisciplinary clinic. *Frontiers in neurology*. 2023;14:1090747.
12. Legler F, Meyer-Arndt L, Mödl L, et al. Long-term symptom severity and clinical biomarkers in post-COVID-19/chronic fatigue syndrome: results from a prospective observational cohort. *eClinicalMedicine*. 2023;63.
13. Reuken P, Besteher B, Finke K, et al. Longterm course of neuropsychological symptoms and ME/CFS after SARS-CoV-2-infection: a prospective registry study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2023:1-8.
14. Mancini DM, Brunjes DL, Lala A, Trivieri MG, Contreras JP, Natelson BH. Use of cardiopulmonary stress testing for patients with unexplained dyspnea post-coronavirus disease. *Heart Failure*. 2021;9(12):927-937.
15. Oliveira AMdSS, Carvalho MA, Nacul L, et al. Post-viral fatigue following SARS-CoV-2 infection during pregnancy: a longitudinal comparative study. *International journal of environmental research and public health*. 2022;19(23):15735.
16. Jason LA, Islam MF, Conroy K, et al. COVID-19 symptoms over time: comparing long-haulers to ME/CFS. *Fatigue: biomedicine, health & behavior*. 2021;9(2):59-68.
17. Oliveira CR, Jason LA, Unutmaz D, Bateman L, Vernon SD. Improvement of Long COVID symptoms over one year. *Frontiers in medicine*. 2023;9:1065620.
18. Jason LA, Dorri JA. Predictors of impaired functioning among long COVID patients. *Work*. 2023(Preprint):1-10.
19. Kachaner A, Lemogne C, Dave J, Ranque B, de Broucker T, Meppiel E. Somatic symptom disorder in patients with post-COVID-19 neurological symptoms: a preliminary report from the somatic study (Somatic Symptom Disorder Triggered by COVID-19). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2022;93(11):1174-1180.
20. Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)—a systemic review and comparison of clinical presentation and symptomatology. *Medicina*. 2021;57(5):418.
21. Xu W, Cao Y, Wu L. No Causal Effects Detected in COVID-19 and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Two Sample Mendelian Randomization Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(3):2437.

(別記)

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2023/06/29

#1	慢性疲労症候群/TH	1927
#2	COVID-19 後遺症/TH	464
#3	#1 and #2	20
#4	慢性疲労症候群/AL or 筋痛性脳症/AL or 筋痛性脳脊髄炎/AL or 慢性易疲労症候群/AL or 慢性疲労免疫不全症候群/AL or 慢性伝染性単核球症様症候群/AL or 感染後疲労症候群/AL or "Chronic Fatigue Syndrome"/AL or CFIDS/AL or	2160

	"Chronic Fatigue and Immune Dysfunction syndrome"/AL or "Chronic Fatigue Syndrome"/AL or "Chronic Fatigue Disorder"/AL or "Chronic Fatigue Fibromyalgia"/AL or "Chronic Fatigue Immune Dysfunction"/AL or "Chronic Fatigue-Fibromyalgia"/AL or "Chronic Infectious Mononucleosis"/AL or "Myalgic Encephalomyelitis"/AL or "ME/CFS"/AL or "Postviral Fatigue Syndrome"/AL or "Royal Free Disease"/AL or "Royal Free 病"/AL or SEID/TA or "Systemic Exertion Intolerance"/AL	
#5	COVID-19 後遺症/TH or COVID-19 後遺症/AL or COVID19 後遺症/AL or COVID 後遺症/AL or "新型コロナウイルス感染症(COVID-19)後遺症"/AL or 新型コロナウイルス後遺症/AL or 新型コロナ後遺症/AL or COVID-19 罹患後/AL or COVID19 罹患後/AL or COVID 罹患後/AL or "新型コロナウイルス感染症(COVID-19)罹患後"/AL or 新型コロナウイルス罹患後/AL or 新型コロナ罹患後/AL or 急性期後 COVID-19 症候群/AL or 急性期後 COVID19 症候群/AL or 急性期後 COVID 症候群/AL or "急性期後新型コロナウイルス感染症(COVID-19)症候群"/AL or 急性期後新型コロナウイルス感染症候群/AL or "COVID, Long"/AL or "LONG COVID"/AL or Long-COVID/AL or "LONG HAUL COVID"/AL or LONG-COVID/AL or "LONG-HAUL COVID"/AL or "POST-ACUTE COVID"/AL or "POST ACUTE COVID"/AL or "POSTACUTE COVID"/AL or "Chronic COVID"/AL or "Persistent COVID"/AL or "AFTER CORONA"/AL or "AFTER COVID"/AL or "Post COVID"/AL or Post-COVID/AL or COVID-19 感染後/AL or COVID19 感染後/AL or COVID 感染後/AL or 新型コロナウイルス感染後/AL or COVID-19 感染症後/AL or COVID19 感染症後/AL or COVID 感染症後/AL or 新型コロナウイルス感染症後/AL or コロナアフター/AL or コロナ・アフター/AL or COVID-19 後/AL or COVID 後/AL or COVID19 後/AL or コロナ後/AL	1868
#6	COVID-19/TH or COVID/AL or COVID-19/AL or コロナウイルス/AL or CORONA/AL	79996
#7	後遺症/TH or 後遺症/AL or 続発症/AL or SEQUELA/AL	20561
#8	#6 and #7	672
#9	covid-19;合併症/TH	5630
#10	(#1 or #4) and (#2 or #5 or #8 or #9)	46

PubMed 検索：1990/01/01～2023/06/29

Search number	Query	Results
1	"Fatigue Syndrome, Chronic"[MeSH]	6,157
2	"Post-Acute COVID-19 Syndrome"[MeSH]	2,143
3	#1 AND #2	67
4	"chronic fatigue syndrome"[Title/Abstract:~3] OR "chronic fatigue syndromes"[Title/Abstract:~3] OR "mononucleosis like syndrome chronic"[Title/Abstract:~3] OR "mononucleosis like syndromes	6,764

	chronic"[Title/Abstract:~3] OR "royal free disease"[Title/Abstract:~3] OR "royal free diseases"[Title/Abstract:~3] OR "positive fatigue syndrome"[Title/Abstract:~3] OR "positive fatigue syndromes"[Title/Abstract:~3]	
5	"postviral fatigue syndrome"[Title/Abstract:~3] OR "postviral fatigue syndromes"[Title/Abstract:~3] OR "fatigue disorder chronic"[Title/Abstract:~3] OR "post viral fatigue syndrome"[Title/Abstract:~3] OR "post viral fatigue syndromes"[Title/Abstract:~3]	285
6	"fatigue disorders chronic"[Title/Abstract:~3] OR "encephalomyelitis myalgic"[Title/Abstract:~3] OR "systemic exertion intolerance"[Title/Abstract:~3] OR "Chronic Fatigue Fibromyalgia"[Title/Abstract:~3]	2,388
7	SEID[Title/Abstract] OR "ME/CFS"[Title/Abstract] OR CFIDS[Title/Abstract]	855
8	"POST ACUTE COVID"[Title/Abstract:~3] OR "POST ACUTE COVID19"[Title/Abstract:~3] OR "POST ACUTE SARS COV"[Title/Abstract:~3] OR "POST ACUTE SARS COV2"[Title/Abstract:~3] OR "POSTACUTE COVID"[Title/Abstract:~3] OR "POSTACUTE COVID19"[Title/Abstract:~3] OR "POSTACUTE SARS COV"[Title/Abstract:~3] OR "POSTACUTE SARS COV2"[Title/Abstract:~3] OR "LONG COVID"[Title/Abstract:~3] OR "LONG COVID19"[Title/Abstract:~3] OR "LONG SARS COV"[Title/Abstract:~3] OR "LONG SARS COV2"[Title/Abstract:~3] OR POST-COVID[Title/Abstract] OR "POST COVID"[Title/Abstract] OR POST-COVID19[Title/Abstract] OR "POST SARS COV2"[Title/Abstract:~3] OR "POST SARS COV"[Title/Abstract:~3] OR "AFTER COVID"[Title/Abstract:~3] OR "AFTER COVID19"[Title/Abstract:~3] OR "AFER SARS COV"[Title/Abstract:~3] OR "AFER SARS COV2"[Title/Abstract:~3] OR "PERSISTENT COVID"[Title/Abstract:~3] OR "PERSISTENT COVID19"[Title/Abstract:~3] OR "PERSISTENT SARS COV"[Title/Abstract:~3] OR "PERSISTENT SARS COV2"[Title/Abstract:~3] OR "AFTER COVID"[Title/Abstract:~3] OR "AFTER COVID19"[Title/Abstract:~3] OR "AFTER SARS COV"[Title/Abstract:~3] OR "AFTER SARS COV2"[Title/Abstract:~3]	30,437
9	(#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND (#2 OR #8)	256

得られた 302 文献について、以下の手順にて、文献のスクリーニングを行った。

- ステップ 1：検索式で得られた 302 文献について一次スクリーニングとして、システマティックレビュー (SR)、ランダム化比較試験 (RCT)、非ランダム化比較試験 (NRCT)、疫学研究 (cohort および case-control)、ケースシリーズ、ケースレポート、オピニオン、動物や in vitro の研究、その他 (病態研究など) に分類する作業を行った。具体的には、分担研究者および研究協力者の神経内科医 6 名が 2 名ずつのチームに分かれて実施した。
- ステップ 2：その後、今回の CQ に合致する文献を抄録の内容に基づき選択した。すなわち、両者の関連

に関する具体的なエビデンスを提示していないものは除外したのち、原著論文の内容を吟味し CQ に合致する 19 文献を選択した。

- ステップ 3：得られた 19 件に 2023 年 7 月 1 日以降 8 月 31 日までに追加された文献を Google Scholar にて検索し、2 件を追加した。また、令和 5 年度厚生労働科学研究「新型コロナウイルス感染症による医学・医療・健康に与えた中長期的影響の調査研究－今後の保健・医療体制整備の観点から－」（研究代表者 門田守人）で行われた研究の結果も加えた。
- ステップ 4：内容により、以下のように分類した。COVID-19 陽性者に関し、罹患後に慢性疲労を呈する症例の割合を調べた論文のシステマティックレビュー 1 件、COVID-19 感染症の罹患者と非罹患者の比較研究 4 件、COVID-19 陽性者に関し ME/CFS に合致する症例の割合を調べた単施設の観察研究 9 件、その他（上記の研究とは異なるが、COVID-19 感染と ME/CFS の関連の検討に役立つ可能性がある研究）8 件。
- ステップ 5：分類に沿って、レビューを作成した。なお、単施設の観察研究については、対象者や方法、結果等に関する一覧表を作成した（表 1）。

【SR-2 文献検索フローチャート】

PubMed	医中誌
256	46

search term: until 2023.6.30

Total records identified through
database searching (n = 302)

Records screened (1st Screening)
(n = 55)

Records excluded
(n = 247)

Full-text articles assessed for eligibility
(2nd Screening) (n = 19)

Full-text articles excluded,
with reasons
(n = 36)

Studies included in qualitative synthesis
(n = 21)

Search by Google scholar
(2023.7.1-2023.8.31)
(n = 2)



表1 単施設の観察研究：Long COVID 患者における ME/CFS の頻度

著者、掲載年	地域	対象	方法	結果	限界	概要
Twomey, 2022 (参考文献5)	カナダ、カルガリー	18 歳以上の Long COVID 患者（4 週間以上の遷延する症状）213 名	2021年2-4月に調査票（DSQ-PEM）によるアンケートを取得	58.7%の回答者が ME/CFS で用いられる PEM の基準をクリアした。	4 週間以上遷延する症状を対象としており、WHO の Long COVID と比べると観察期間が短い。 オンラインによる調査、クロスセクショナルなデータ、一部分の症状のみを評価（診断について不確実）。	カナダでの Web を用いた Cross sectional 研究。COVID-19 感染後の罹患後症状を呈する患者 213 名を対象に ME/CFS の中核症状である PEM について、DSQ-PEM を用いてアンケート調査を行った。その結果、58.7%の回答者が ME/CFS で用いられる PEM の基準をクリアした。（※DSQ-PEM は、ME/CFS の症状の一部の評価であり、診断基準ではない）
Kedor, 2022 (参考文献6)	ドイツ、ベルリン（ME/CF S 診療施設）	2020 年 8-11 月に受診した成人の Long COVID 患者（罹患後 6 カ月以上経過）42 名	カナダ基準を満たす患者の割合を調査	19/42（45.2%）で診断基準をみたした	ME/CFS 診療施設での調査であり、selection bias がある。	ドイツベルリンの単施設を受診した Long COVID 患者 42 名を対象とした Cross section 研究。42 名中 19 名が ME/CFS のカナダ基準を満たした。（※カナダ基準は、ME/CFS の研究用の診断基準として汎用されている）
Tleyjeh, 2022 (参考文献7)	サウジアラビア（病院）	2020 年 5-7 月に入院した PCR 陽性患者 375 名	退院約 4 か月後に、CFS 調査票（救急用）を電話にて調査	5.9%が ME/CFS と診断された	診断の正確性（電話調査）、調査期間が短い、診断基準がはっきりしない。	サウジアラビアの単施設研究。COVID-19 感染者 375 名について平均 122 日後に CFS の調査票（救急用）を用いて電話で調査した。その結果、5.9%が CFS と判定された。

Jason, 2022 (参考文献 8)	米国、シ カゴ (ME/CF S 疫学調 査 研 究 室)	ソーシャルメデ ィアを介してリ クルートされた 465 名の成人 Long COVID 患 者 (症状持続期 間に関する記載 なし)	DSQ-SF (ME/CFS 診 断 用) を用いたオン ライン調査	58% が ME/CFS と診断された	観察期間が不明であり、 Long COVID の WHO の基 準に当てはまるかが不明。ソ ーシャルメディアを介してリ クルートされており Selection bias がある。	アメリカシカゴの単施設研究。465 名の Long COVID 患者に対し、調査票を用いて ME/CFS の診断基準(カナダ基準) を満たす患者の割合 を調査した。その結果、58%が基準を満たし た。
Tokumasu, 2022 (参考文 献 9)	日本、岡 山 大 学 (コロナ 後遺症外 来)	2021 年 2 月ー 2022 年 4 月の Long COVID の 受 診 患 者 (COVID-19 感 染後 1 カ月以上 の症状持続を確 認) 279 名	ME/CFS 診断基準 (Fukuda, Canadia n, IOM)すべてに 合致する患者の割 合	16.8%が ME/CFS と診断された	感染後 1 ヶ月以上としてお り、Long COVID の WHO の 基準と比べると観察期間が不 十分である可能性がある。 大学病院単施設での結果であ り Selection bias がある	本邦の岡山大学における単施設調査。Long COVID 外来を受診した 279 名の患者につい て、3 つの ME/CFS の診断基準すべてに合致 する患者は 16.8%であった。(※Fukuda, Canadian, IOM 基準は、代表的な ME/CFS の 診断基準。Fukuda 基準は米国疾病管理予防 センター (CDC) が 1994 年に作成したもの。 IOM 基準は米国医学研究所が 2015 年に作成 した)
González- Hermosillo, 2021 (参考文 献 10)	メ キ シ コ、メキ シコシテ ィ (COVID -19 対 応 大 学 病 院)	2020 年 4-9 月 の 入院患者 130 名 (酸素を要する 中等症から重症 患者)	退院後 6 か月後の ME/CFS 診断基準 (カナダ基準) に 合致する割合	15.3%が ME/CFS と診断された	中等症から重症患者の結果	メキシコの単施設研究。対象は COVID-19 感 染症のため入院治療を受けた 130 名。6 か月後 の症状について調査した。その結果 13%が ME/CFS の診断基準 (IOM 基準) を満たし た。(※IOM 基準は潜在的な患者を同定するた めに有用性が高い反面、診断の確実性につい てはカナダ基準よりも劣るといわれている)

Bonilla, 2023 (参考文献 11)	米国、カリフォルニア（スタンフォード大 PASC 対応クリニック）	2021 年 5-2022 年 2 月に受診した 149 名の PASC 患者（COVID-19 感染後 28 日間以上の症状持続あり。入院歴ありは 12.7%）	ME/CFS 診断基準（IOM 基準）を満たす患者の割合	43%が基準を満たした	Long COVID の WHO の基準と比べると観察期間が不十分である可能性がある。ME/CFS の診療施設であった大学病院単施設の報告であり Selection bias がある。	アメリカの単施設研究（スタンフォード大）。140 名の Long COVID 患者について、アンケート調査を行った。その結果、ME/CFS の診断基準（IOM 基準）を満たす患者は 43%であった。
Legler, 2023 (参考文献 12)	ドイツ、ベルリン（ME/CF S 診療施設）	先行研究で ME/CFS に関し評価した Long COVID 患者 42 名（2020 年 7 月-2022 年 2 月）	17-20 か月後の症状の持続性について評価	Non-ME/CFS に比べて ME/CFS 例では症状の回復が乏しい	ME/CFS の診療施設であった大学病院単施設の報告であり Selection bias がある。	ドイツベルリンからの単施設研究。106 名の Long COVID 患者について、発症後 3-8 か月後の評価で ME/CFS の基準（カナダ基準）を満たした 55 名と基準を満たさなかった 51 名について、9-16 か月後と 17-20 か月後の症状について評価し比較した。基準を満たさない患者では症状が改善したのに対し、ME/CFS の基準をみたした患者では改善乏しく重篤な症状が遷延していた。
Reuken, 2023 (参考文献 13)	ドイツ、イエナ（Long COVID 対応大学病院）	2020 年 8 月から 2022 年 10 月までに受診した 1022 名の Long COVID 患者	発症後、中央値 255 日と中央値 402 日後の症状を調査し、ME/CFS 診断基準（CCC）に合致する患者の割合を調査	255 日時点では 31.3%が、402 日時点では 19.4%が診断基準を満たした	大学病院単施設の報告であり selection bias がある。	ドイツイエナ大からの報告。受診した Long COVID 患者 731 名（感染から 180 日以上経過した患者）のうち、ME/CFS の診断基準（カナダ基準）を満たす患者は、発症後平均 255 日時点で 31.3%、平均 402 日時点では、19.4%であった。

表2 その他の関連研究一覧

著者、掲載年	概要
Mancini 2021 (参考文献 14)	米国ニューヨークの単施設を受診した Long COVID 患者(急性期症状から回復後 3 カ月以上呼吸器症状が持続)41 名を対象に、Cardiopulmonary stress test を行い、運動による呼吸・循環の変化を調べた。58.5%の患者が、ME/CFS 患者に一般に認められるピーク VO2 <80%の結果を示した。労作時の循環・呼吸異常の共通性を示す報告。
Oliveira 2022 (参考文献 15)	UK ME/CFS Biobank で使用されている調査票を用いて、妊娠中に COVID-19 感染した患者について、出産後の疲労症状について評価した。その結果、出産 6 か月後において、27.8%の患者において、遷延する疲労症状を認めた。(ME/CFS の診断基準に関するデータではない。)
Jason 2021 (参考文献 16)	米国シカゴの単施設研究。278 名の Long COVID 患者(症状の持続期間に関する記載なし)と 502 名の ME/CFS 患者について調査票を用いて症状を比較した。その結果、平均 21.7 週後に、Long COVID 患者では多くの症状が改善していた。
Oliveira 2022 (参考文献 17)	米国の単施設研究。34 名の Long COVID 患者(3 カ月以上症状が持続)と 151 名の ME/CFS 患者について、診療を開始し 1 年後の ME/CFS 関連症状について DSQ を用いて調査した。その結果、Long COVID 患者では 1 年後に、病的疲労や労作後の消耗 (PEM) など、ME/CFS の中核症状について、症状の改善を認めた。一方で ME/CFS 患者では改善はなかった。
Jason 2023 (参考文献 18)	アメリカシカゴの研究。299 名の Long COVID 患者(症状持続期間の記載なし)について、発症後二週間以内のどの症状が、平均 21.7 週間後の症状を予測できるかを検討した。自律神経症状と消化器症状が後日の ME/CFS の発症を予測する結果を得た。
Kachaner 2022(参考文献 19)	フランスパリからの報告。50 人の軽症の COVID-19 感染後に神経症状の訴えがある患者について、身体症状症 (somatic symptom disorder : SSD) の有無について調査したところ、64%が DSM-5 の診断基準を満たした。また 90%は ME/CFS の診断基準 (SOFA スケール) を満たし、両者の合併例が多いことを示した。
Wong 2021 (参考文献 20)	Long COVID に関する研究で報告されている症状の多くが、ME/CFS 患者でみとめられる様々な症状と重複することを示したレビュー論文。
Xu 2023 (参考文献 21)	The COVID-19 Host Genetics Initiative で得られた GWAS データを活用し、two sample mendelian randomization 法を用い、COVID-19 感染症の重症度や入院の有無、感受性遺伝子の有無が、ME/CFS の発症と関連するか検討したが、いずれも関連しなかった。