

厚生労働省行政推進調査事業費補助金

厚生労働科学特別研究事業

COVID-19感染回復後の後遺障害の実態調査(20CA2052)

令和2年度 総括研究報告書

研究代表者

日本呼吸器学会  
(高知大学呼吸器・アレルギー内科学)

横山 彰仁

令和4年(2022年)年 5月

## 目 次

I. COVID-19感染回復後の後遺障害の実態調査 心臓障害（心臓MRI）を除く調査結果 -----	3
横山 彰仁	
II. 心臓障害（心臓MRIを含む）に関する調査結果 -----	17
野出 孝一	

COVID-19 後遺症に関する実態調査(中等症以上対象)

研究代表者 日本呼吸器学会/高知大学 横山彰仁

研究要旨

**目的：**新型コロナウイルス感染症（COVID-19）では、急性期を過ぎても症状が残存することが明らかになっており、罹患後症状（いわゆる「後遺症」）と呼ばれているが、本邦におけるその実態は明らかになっていない。本研究の目的は罹患後の呼吸器症状を中心に経時的に調査し、併せて客観的な胸部CT、肺機能検査なども実施し、本邦における実態を明らかにすることである。

**対象と方法：**20歳以上で中等症以上のCOVID-19のため入院した患者を対象とした。目標症例数は1000例とし令和2年9月から順次登録した。退院後3か月目に受診し、罹患後症状の有無、胸部CT、肺機能検査、血液検査などを施行した。症状なく、いずれの検査においても異常を認めない場合は調査終了とし、それ以外はさらに3か月後に受診し、最長12か月までフォローした。

**結果：**2021年9月まで患者の登録を行い、1003名が解析対象となった。対象者の年齢（平均±SD）は、61.9±13.6歳であった。罹患後症状は3か月後の時点で筋力低下（50.1%）、呼吸困難（30.2%）、倦怠感（25.6%）の順で多く、最終的に12か月後の時点においても13.6%（103例/756例）ではいずれかの罹患後症状が残存していた。また同様に12か月後の時点で肺機能検査異常、胸部CTの異常所見はそれぞれ7.1%、6.3%に認めた。胸部CT異常がある群は無い群と比べて、呼吸困難や筋力低下の割合が多く、肺拡散能も低下していた。質問票で評価した不安や抑うつや睡眠の質は重症度が上昇しても悪化傾向はなかったが、健康指標であるSF-8の身体サマリースコアは3か月後の時点で重症度が上がるにつれて低下する傾向を認めた。3か月目の時点で何らかの呼吸器症状がある群は無い群と比べて、入院時のKL-6が有意に高値であった（ $p=0.04$ ）。また、また3か月後に肺機能検査異常や胸部CTの異常所見がある群は入院時のセレクトインリガンドを有するKL-6（SLAK）が高値であった。リハビリテーションは全体の5%（45例/853例）にしか施行されていなかったが、その約6割の患者では症状の改善を自覚していた。

**結論：**退院後3か月ではおよそ半数に罹患後症状や画像異常が認められたが、時間とともに軽快し、12か月の時点では、何らかの罹患後症状が13.6%、肺機能検査異常7.1%、胸部CT検査異常6.3%で残存していた。

なお、2022年9月まで1年に達しない患者がおり、引き続きフォローを行う。また本研究の登録例に対して1年後のアンケートを実施し、患者の状態の詳細を把握する予定である。

## 研究分担者

京都大学（現日本大学）	陳和夫
横浜市立大学院医学研究科	金子猛
神奈川循環器呼吸器病センター	小倉高志
長崎大学呼吸器内科学分野	迎 寛
高知大学医学部	高松和史
佐賀大学循環器内科	野出孝一

### A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は急性期を過ぎても症状が遷延したり、新たに症状が出現しうる事が分かってきた。今回、COVID-19に罹患した中等症以上の入院患者を対象に、本邦におけるCOVID-19罹患後症状および客観的な肺機能や胸部CT画像における異常の遷延期間を明らかにすることを目的として、実態調査を行った。

### B. 研究方法

（研究デザイン）多施設共同観察研究

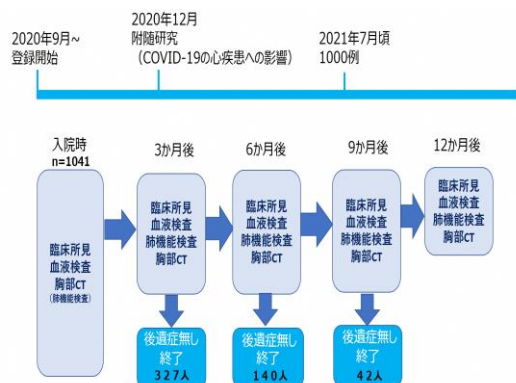
（適格基準）厚労省「COVID-19診療の手引き」による中等症以上で共同研究施設に入院し、同意を得た患者

（除外基準）20歳未満、同意を得られない患者

（目標症例数）1000例

（研究スケジュール）退院後3か月ごとに診察、問診、肺機能検査、胸部CT検査、質問票を行った。いずれの症状も検査異常もない場合は、その時点で観察終了とし、最長12か月目まで調査を行った。（図1）

図1 研究スケジュール



（主要評価項目）COVID-19退院後における自覚症状、肺機能、胸部CT画像、健康関連質問票（ピッツバーグ睡眠質問票、HADSスコア、SF-8）

（副次評価項目）肺機能障害や罹患後症状を予測する因子の検討（新型コロナウイルス感染症診療の手引き第2版に記載されている重症化リスク因子と罹患後症状の関係について探索的な検討）、COVID-19罹患後症状に対する治療やリハビリテーションの実態調査

各施設で行った検査は匿名化リスト（対応表）を使用し匿名化され、電子症例登録システム（EDC）にて登録を行った（データセンター：高知大学医学部附属病院 次世代医療創造センター）

### 定義

\*重症度：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引きに準じて判定した。

・中等症Ⅰ（呼吸不全なし）：酸素飽和度  $93\% < SpO_2 < 96\%$ 、臨床状態 呼吸困難、肺炎所見

・中等症Ⅱ（呼吸不全あり）：酸素飽和度 S

pO<sub>2</sub> ≤ 93%、臨床状態 酸素投与が必要

・重症：臨床状態 ICUに入室または人工呼吸器が必要

\*\*\*胸部CT：胸部CTにおける異常とは各施設で呼吸器内科医により「正常ではない」と判断されたものである。入院時の肺炎像の治癒過程なども含んでおり、臨床的な活動性の肺炎とは異なる。

\*\*\*肺機能検査：2014年に日本呼吸器学会からLMS法による日本人の肺機能検査予測値（JRS2014）が報告されており、それを用いて、健常日本人の予測値の80%未満を肺機能障害と定義した。肺機能検査は、COVID-19流行下においてエアロゾルなどの問題で施行できない施設や、PCRによる陰性証明が必要などの制限がある施設もあり、検査が実施できない場合は欠損値として扱った。

\*\*\*\*SLAK：セレクチンリガンドを有するKL-6（SLAK）は急性呼吸促迫症候群（Acute Respiratory Distress Syndrome: ARDS）患者における播種性血管内凝固（Disseminated Intravascular Coagulation: DIC）あるいは予後を予測するマーカーとして報告されている。COVID-19の病態としてサイトカインストームや血管内皮障害などが明らかになってきており、炎症と凝固のクロストークを来す疾患としてSLAKの測定を行った。入院時の保存検体（n=203例）を回収して共同研究施設である積水メディカルにて測定を行った。

（倫理面への配慮）

研究責任者もしくは研究分担者は、患者に対して十分な理解が得られるように必要事項を記載した説明文書を提供し、内容を文書および口頭で説明を行った。プライバシーの保護として研究対象者の個人を特定する情報はe-CRF(EDCを介した症例報告書)、SLAK検体の容器には一切記載せず、各施設にて作成する匿名化リストを用いて研究対象者を識別する。なお、匿名化リストは研究責任者が施錠できる場所に厳重に保管をする。

本研究の実施に係る原資料の直接閲覧があった場合や、医学雑誌への発表などの場合でも研究対象者の個人情報情報は保全される。本研究は倫理委員会に申請し承認後に研究を開始した（研究主幹施設である高知大学倫理委員会申請書登録番号 ERB-107843）。

## C. 研究結果

2022年3月31日まで（一部は2021年12月31日まで）のデータを解析した。

症例登録がなされた施設：全国55施設

患者背景：2020年9月から2021年9月まで1091人の登録がなされたが、同意取得の不備や重複症例など削除し、最終的に1003例で解析を行った（データ未入力欠損値として扱った）。

### 1) 患者背景

本研究における患者背景を表1、図2に示す。50歳代：239例（25.7%）、60歳代：237例（25.5%）、70歳代：209例（22.5%）

と50歳代～70歳代で約75%となり、男性が全体の72%を占めた。本研究は中等症以上を対象にしており、BMIの平均は25.3と高値であった。

悪性腫瘍（肺以外の癌）	64
喫煙歴 非喫煙者	405(44.1%)
過去喫煙者	402(43.8%)
現喫煙者	111(12.1%)

図2 患者背景（性別、年代、重症度）

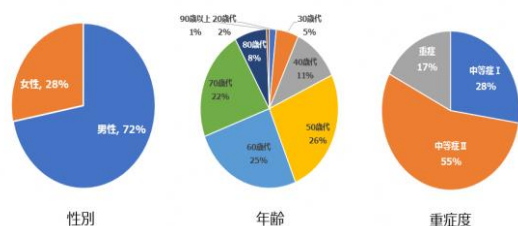


表1 患者背景

年齢（歳）	61.9±13.6
性別（M/F）	668/261
BMI（平均±SD）	25.3±4.54
BMI分布	
18.5未満	31（3.4%）
18.5以上25未満	448(48.8%)
25以上35未満	406(44.3%)
35以上	32(3.5%)
基礎疾患	
心血管疾患	110
脳梗塞	31
気管支喘息	75
COPD	44
呼吸器疾患 (喘息、COPD以外)	56
高血圧	391
脂質異常症	213
糖尿病	232
肝疾患	45
悪性腫瘍（肺癌）	10

## 2) 罹患後症状

罹患後症状に関しては、筋力低下、呼吸困難、倦怠感、睡眠障害、思考力低下、筋肉痛の順で頻度が高かった（図3）。

筋力低下、呼吸困難は重症度に依存して頻度が増加したが、倦怠感や睡眠障害などは重症度による頻度の差を認めなかった（図4）。

年代別の罹患後症状に関しては筋力低下、睡眠障害については若年で比較的頻度が低く、高齢者で増える傾向であった。呼吸困難、倦怠感、思考力低下は20歳代で頻度が多いようにみえるが、受診者数自体が少ない影響があると思われる（図5）。

経時的な変化に関しては3か月毎にいずれの症状も割合は低下したが、12か月後の時点で13.6%（103例/756例）では何らかの罹患後症状が残存していた。

図3 罹患後症状の推移（n=756）単位%

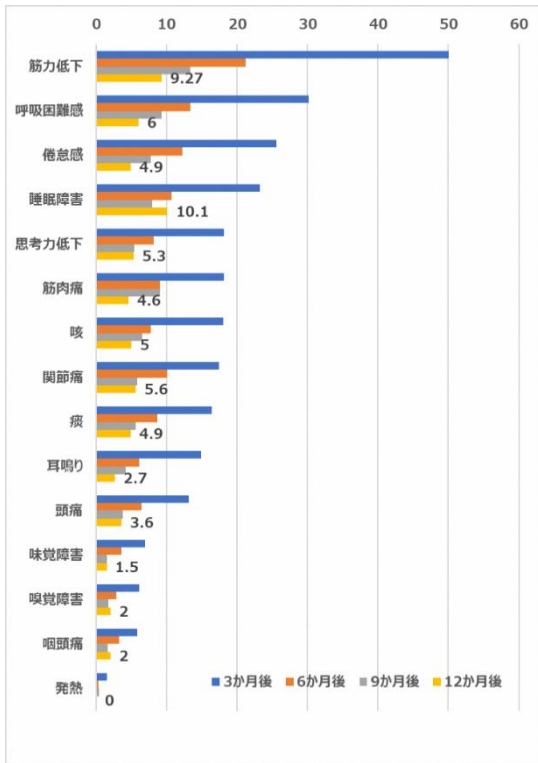


図4 重症度別罹患後症状 (3か月後)

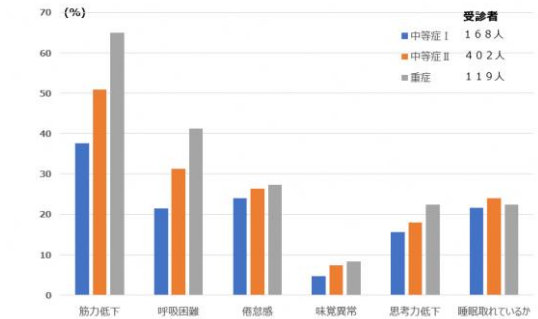
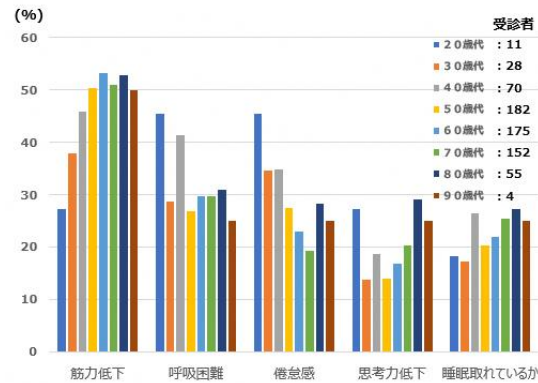


図5 年代別罹患後症状 (3か月後)



### 3) 肺機能検査

肺拡散能 (%DLCO) が障害されている割合が最も高かった (3か月後の時点で約38%)。ただし、DLCO/VAは正常のことも多く、肺胞換気量の低下が拡散能低下に寄与したと考えられた。また、肺拡散能を含めた肺機能の障害は重症度が上がるにつれて悪化する傾向がみられた (表2)。

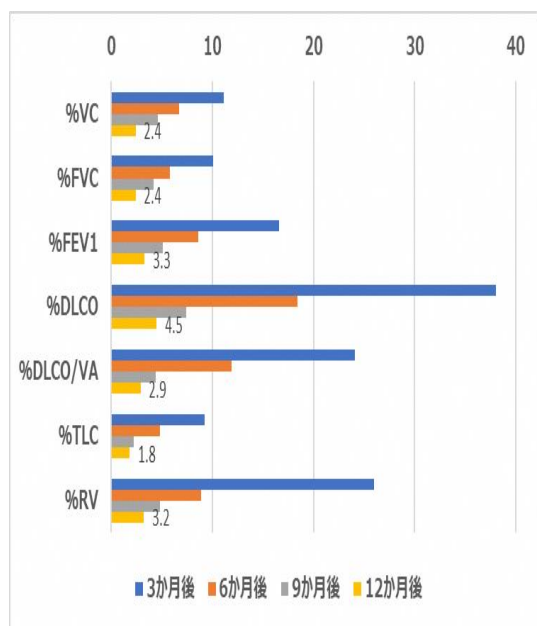
経時的に肺機能障害を認める割合は低下したが、12か月後の時点で7.1%に肺機能障害が残存した。(図6)

表2 重症度別の肺機能 (3ヶ月後)

%DLCO	中等症 I	95 ± 26
	中等症 II	91 ± 25
	重症	80 ± 24
%DLCO/VA	中等症 I	92 ± 21
	中等症 II	94 ± 20
	重症	91 ± 18
%RV	中等症 I	105 ± 26
	中等症 II	95 ± 23
	重症	94 ± 28

単位：mean ± SD

図6 対予測値80%未満の割合の推移(3ヶ月毎)



\*VC：肺活量、FVC：努力肺活量、FEV<sub>1</sub>：一秒量、DLCO：肺拡散能、VA：肺胞換気量、TLC：全肺気量、RV：残気量

#### 4) 胸部CT画像

胸部CTにて異常陰影が残存している割合は3か月目の時点で約49%であった(図7)。胸部異常陰影は入院時の肺炎像の治療過程も含んでおり、臨床的な症状と直接的関係はない。ただ、3か月目の時点で胸部CT検査異常所見を認める群は、認めない群と比べて%DLCOを含む肺機能検査値の有意な悪化や呼吸困難、筋力低下の頻度の上昇が認められた(表3, 4)。経時的に胸部異常は改善するものの、12か月後の時点で6.3%に異常陰影が残存した。

図7 胸部CT検査：胸部異常影の割合

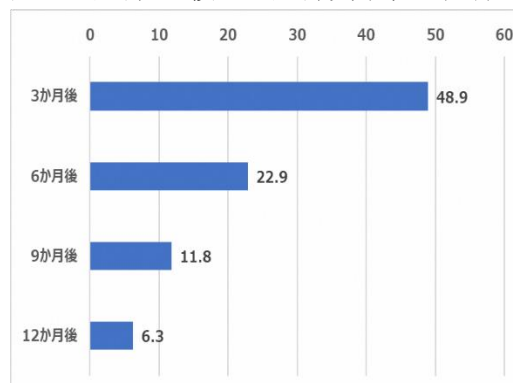


表3 3か月時点におけるCT異常所見の有無別の罹患後症状

3か月胸部CT項目	異常あり(%) n=370	異常なし(%) n=381	p値
呼吸困難	36.5	25.7	0.011
咳	20.8	16.2	0.131
痰	20.3	13.3	0.186
倦怠感	26.5	26.3	1.00
筋力低下	58.6	40.7	<0.001
思考力低下	20.6	14.8	0.05
味覚障害	8.9	4.9	0.06

表4 3か月時点におけるCT異常所見の有無別の肺機能検査

3か月胸部CT項目	異常あり n=370	異常なし n=381	p値
%VC	96.7 ± 17.3	101.1 ± 14.7	<0.001
%FVC	98.5 ± 17.7	102.4 ± 14.9	<0.001
%FEV <sub>1</sub>	94.1 ± 17.9	96.2 ± 15.9	0.1
%DLCO	86.9 ± 25.1	93.1 ± 25.3	0.003
%DLCO/VA	91.2 ± 19.1	95.2 ± 20.4	0.02
%TLC	95.4 ± 16.6	102.7 ± 14.2	<0.001
%RV	94.2 ± 23.9	99.4 ± 25.4	0.02



5) 質問票

3か月の時点でHADSスコアの不安や抑うつ、ピッツバーグ睡眠質問票における睡眠の質 (PSQI) は重症でも上昇していなかった (図8, 9, 10)。一般的な睡眠質障害といわれているPSQI 6点以上を睡眠障害とした場合、3か月目の時点で225/583例 (38.3%) が睡眠の質障害があると診断され、罹患後症状で認めた主観的な睡眠障害 (23.2%) とはギャップを認めた。また、SF-8の精神サマリースコアも同様であったが、身体サマリースコアは重症者ほど低下する傾向を認めた (図11)。

図8 HADSスコア (抑うつ)

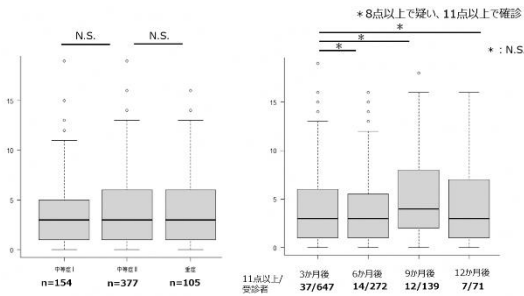


図9 HADSスコア (不安)

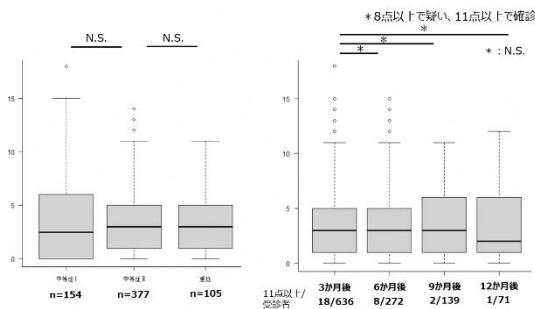


図10 ピッツバーグ睡眠質問票

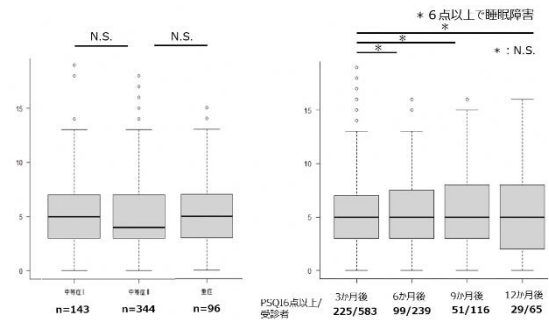
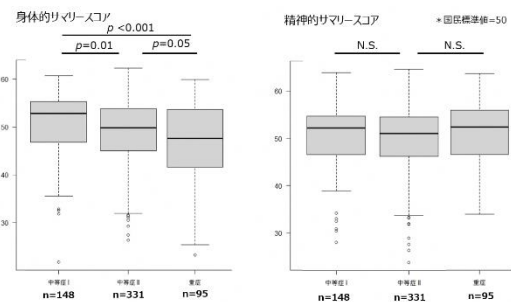


図11 健康関連QOL (SF-8)



6) 呼吸器系罹患後症状を予測する各因子および多変量解析について

呼吸困難、咳、痰を「呼吸器系罹患後症状」と定義して、それらに寄与する因子について検討した。呼吸器系罹患後症状の男女差について下記に示すが (表6)、特に性差を認めなかった。

表6

		症状あり	症状なし	p 値
呼吸困難感	男性	155	380	0.246
	女性	70	138	
咳	男性	91	444	0.289
	女性	43	165	
痰	男性	85	450	0.718
	女性	36	172	

また、年齢については (表7)、呼吸困難は20歳代から40歳代の若年患者において

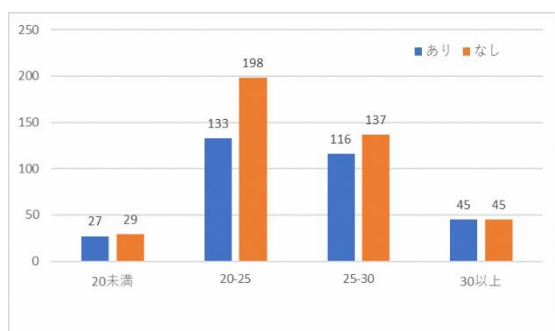
頻度が高い罹患後症状であった。咳や痰は年齢が増すごとに増加する傾向を認めた。

表7 年代別の呼吸器系罹患後症状

		20代	30代	40代	50代	60代	70代	80代
呼吸困難	あり	5 (45.5)	8 (28.6)	29 (41.4)	49 (26.9)	52 (29.7)	45 (29.6)	17 (30.9)
	なし	6 (54.5)	20 (71.4)	41 (58.6)	133 (73.1)	123 (70.3)	107 (70.4)	38 (69.1)
咳	あり	1 (9.1)	5 (17.2)	13 (18.1)	30 (16.6)	35 (20.1)	29 (18.8)	12 (21.8)
	なし	10 (90.9)	24 (82.8)	59 (81.9)	151 (83.4)	139 (79.9)	125 (81.2)	43 (78.2)
痰	あり	0 (0)	4 (13.8)	11 (15.5)	19 (10.4)	34 (19.4)	31 (20.3)	15 (28.3)
	なし	11 (100.0)	25 (86.2)	60 (84.5)	164 (89.6)	141 (80.6)	122 (79.7)	38 (71.7)

BMI (図12) については、20以上25未満の群において呼吸器系罹患後症状は40.1%に認めたが、BMI 20未満では48.2% (27例/56例)、BMI 30以上では50% (45例/90例) とやせ型と肥満で呼吸器系の罹患後症状が増加する傾向がみられた。

図12 BMI別の呼吸器系罹患後症状



基礎疾患に関しては (表8)、もともと気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を有する患者においては、3か月後の呼吸器系罹患後症状の頻度も有意に多かった。なお、重症化のリスクなどにも挙げられている心血管系疾患や糖尿病を基礎疾患として有していても、呼吸器系の罹患後症状の頻度は上昇しなかった。

表8

基礎疾患		呼吸器系罹患後症状あり	なし	OR	p 値
心血管系疾患	あり	45	52	1.16	0.57
	なし	278	372		
脳梗塞	あり	14	14	1.33	0.59
	なし	309	410		
呼吸器疾患	あり	86	52	2.59	<0.001
	なし	237	372		
高血圧	あり	142	186	1.00	1.00
	なし	181	238		
脂質異常症	あり	78	89	1.20	0.35
	なし	245	335		
糖尿病	あり	85	103	1.11	0.58
	なし	238	321		
肝疾患	あり	11	32	0.43	0.02
	なし	312	392		
悪性腫瘍	あり	30	29	1.39	0.27
	なし	293	395		
喘息	あり	42	21	2.86	<0.01
	なし	281	403		
COPD	あり	23	18	2.10	<0.01
	なし	300	406		
それ以外の呼吸器疾患	あり	29	19	2.1	0.02
	なし	294	405		
何らかの基礎疾患	あり	276	336	1.54	0.04
	なし	47	88		

さらに、血液検査項目 (CRP、LDH、KL-6、D-dimer、フェリチン、SLAK) で呼吸器系罹患後症状を予測できるか検討した。SLAKはセレクトインリガンドを有するKL-6

であり、炎症や凝固異常などで上昇することが知られている。重症度毎のSLAKを検討したところ、重症度が高いほど上昇する傾向を認めた（図1 2）。また、SLAKと3か月後の罹患後症状（症状、胸部CT異常、肺機能検査異常）について検討したところ、呼吸器系の罹患後症状に関しては有意差を認めなかったが、肺機能検査と胸部CTに関しては異常がある群は無い群と比べて有意にSLAKが高値であった（図1 3）。呼吸器系の罹患後症状を認める群では入院時のKL-6が有意に高値であった（ $p=0.0452$ ）。SLAKも同様の傾向であったが、症例数が少ないためか有意差は検出されなかった。

図1 2 SLAKと重症度

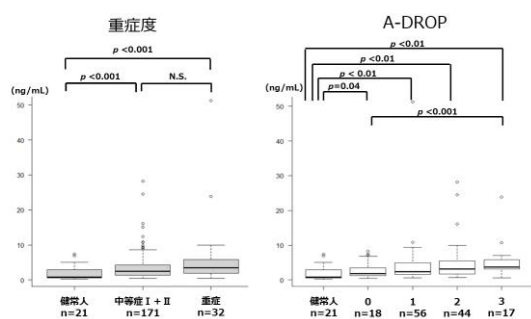
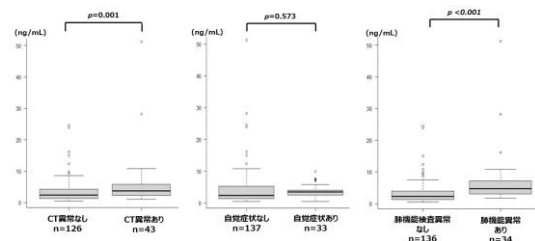


図1 3 SLAKと3か月後の罹患後症状



呼吸器系の罹患後症状に寄与する因子の多変量解析：年齢、性差、基礎疾患、BMI、

血液検査項目を説明変数として呼吸器系の罹患後症状の有無について多変量解析（ロジスティック回帰分析）を行った。結果を表9に示す。重症度と基礎疾患として呼吸器疾患を有する患者は呼吸器系の罹患後症状に寄与する独立した因子であったが、年齢、性別、肥満（BMI 25以上）は呼吸器系の罹患後症状に寄与しなかった。

また同様に、肺機能検査異常に寄与する因子について多変量解析で検討した。（表10）年齢、重症度、SLAKが独立した肺機能検査異常に寄与する因子であったが、性別や肥満や基礎疾患は寄与しなかった。

表9 呼吸器系の罹患後症状に寄与する因子（多変量解析）

症状	OR	95%CI	p値
年齢	0.97	0.93-1.01	0.094
性別	1.62	0.64-4.12	0.31
BMI 25以上	1.15	0.5-2.65	0.74
重症度	2.34	1.12-4.9	0.002
心疾患	0.652	0.21-2.01	0.457
呼吸器疾患	6.72	2.0-22.6	0.002
高血圧	1.15	0.5-2.65	0.74
糖尿病	0.653	0.256-1.66	0.372
脳梗塞	4.58	0.73-28.7	0.14
肝疾患	0.312	0.04-2.06	0.226
悪性腫瘍	3.02	0.47-19.6	0.24
SLAK	1.0	0.88-1.14	0.95

表10 肺機能検査異常に寄与する因子  
(多変量解析)

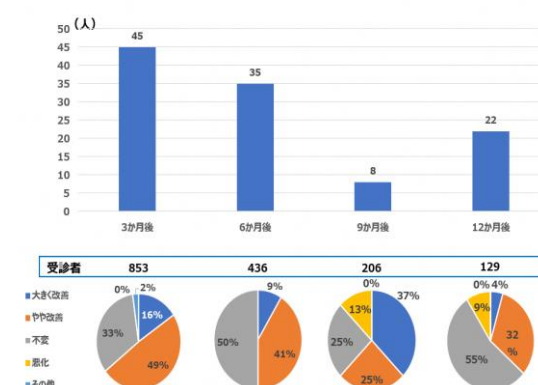
症状	OR	95%CI	p値
年齢	1.11	1.04-1.18	<0.001
性別	0.978	0.299-3.2	0.971
BMI 25以上	1.3	0.42-4.01	0.651
重症度	5.78	1.75-19.1	0.004
心疾患	0.623	0.117-3.3	0.58
呼吸器疾患	1.1	0.259-4.6	0.9
高血圧	0.452	0.144-1.4	0.174
糖尿病	0.772	0.216-2.7	0.69
脳梗塞	2.84	0.32-25.2	0.349
肝疾患	1.03	0.076-13.	0.984
悪性腫瘍	0.162	0.09-2.62	0.2
SLAK*	1.44	1.15-1.8	0.0017

#### 7) リハビリテーション

罹患後症状に対してリハビリテーションを行っている患者は3か月後の時点で全体の5% (45例/853例)にとどまった。リハビリテーションを行った約6割の患者でリハビリテーションにより「大きく改善」(7例/45例)、「やや改善」(22例/45例)と回答しており、9か月後の時点までは約6割の患者がリハビリテーションによる効果を実感していた。12か月後の時点では22例が

リハビリテーションを行っているが、54.5% (12例/22例)が効果は「不変」と回答しており、ある程度長引いた場合はリハビリテーションによる改善効果が減弱する(もしくは症状自体が固定化する)可能性が考えられた。

図14 リハビリテーション



#### D. 考察

本研究は日本人 COVID-19 (中等症以上)の罹患後症状や肺機能検査、胸部 CT 検査を前向き多施設観察研究として行った研究である。

諸外国からの報告(メタアナリシス)では倦怠感(58%)の頻度が多く、頭痛(44%)、注意力障害(27%)、脱毛(25%)、呼吸困難(24%)などとなっており、12か月時点でも倦怠感が最多(28%)となっている。1) 2) 本研究では筋力低下の頻度が高く、倦怠感は3か月の時点で25.6%、12か月で4.9%と諸外国からの報告よりは低い結果であった。諸外国と重症度、死亡率、治療内容などは異なっており、罹患後症状はこれらに影響されている可能

性がある。本邦の感染率や入院例の重症度、死亡率が諸外国より低いことを反映していると推察される。

肺機能に関しては肺の酸素化を反映する肺拡散能(%DLCO)が最も障害されている割合が多かったが、諸外国からの報告においても、横断的な50論文のメタ解析では、肺機能検査では拡散障害が38%、拘束性換気障害は17%で、各論文で検討された時期と頻度の関連は有意ではなかった<sup>3)</sup>。一方、同一コホートの経時的観察においては、時間とともに症状およびこれらの検査所見は軽快してゆくが、1年経過しても残存する例もある<sup>4,5)</sup>。

病態に関して考察すると、肺胞換気量(VA)で除した%DLCO/VAの障害の頻度は低下しており、肺拡散能の低下は肺の炎症にともなう線維化だけでなく肺胞換気量(肺の容積)の低下も寄与しているものと考えられる。また、残気量が増加している割合も3か月の時点で26%と比較的多く認めた。残気量の増加はエアートラップを反映しており、病変として末梢気道病変を示唆しているとの報告がある<sup>6)</sup>。本結果についても同様の病態と考えられる。

胸部CT画像に関しては退院3か月の時点において約50%で異常陰影を認めており、頻度が高い異常所見であった。本研究では未だ画像異常の詳細を検討しておらず、今後の検討課題となっている。海外のシステマティックレビューによれば、特にすりガラス影(ground glass opacity: GGO)の頻度が

高く、線維化を示唆する所見は比較的少なかった<sup>3)</sup>。横断的研究の46論文のメタ解析では、炎症性陰影(GGOなど)は50%にみられ、発症から検討した時期が長いほど有意に軽減する一方、線維化所見は29%に認め、検討された時期が発症から長いほど頻度が低下する傾向があるものの有意ではなかったと報告されている<sup>7)</sup>。一方で、91例のCT画像を経時的に検討した研究では、異常所見は時間とともに改善し、1年後に異常所見がみられた患者の63%では、その6か月前(症状発現6か月後)から所見の改善傾向がなかったと報告されている。驚くべきことに、症状発現1年後に54%において主として胸膜下の網状影やすりガラス影などの異常所見が認められ、多変量解析では、60歳以上、急性期に病態が重篤であったこと、男性の3項目が1年後の異常所見の残存と有意に関連していたと報告されている<sup>7)</sup>。我々の研究では1年後の陰影異常は、主治医判定ではわずか6%程度と少ない。今後、確認のため客観的な異常の有無の判定を行う予定であるが、さらなる本邦のデータの蓄積が必要であろう。

前述のように退院3か月の時点で胸部異常陰影を認める群は肺機能検査値が悪く、筋力低下と呼吸困難の割合も高かった。筋力低下や呼吸困難は重症度と関連した罹患後症状であり、重症度が高い群は肺拡散能などの肺機能障害を認め、炎症の強さを反映し胸部異常陰影を認め、結果として筋力低下や呼吸困難が認められる可能性が高い。

COVID-19 罹患患者の精神的な要因も含めた評価のため、HADS（不安、抑うつ）やピッツバーグ睡眠質問表、SF-8 などを実施した。HADS の不安、抑うつ、SF-8 の精神サマリースコアなどは、一般国民の標準値がなくコントロールがないため評価が難しいものの、重症度などにも依存せず、上昇を認めなかった。睡眠の質を評価するPSQI に関しては以前に実施された「ながはまコホート」<sup>8)</sup> の一般住民の標準値と比べても上昇を認めておらず、COVID-19 罹患による睡眠障害は一般人と同程度と判断される。ただ、SF-8 の身体サマリースコアにおいては重症になるほどスコアは低下しており、身体的な健康状態は重症者で障害されている、もしくは回復まで時間がかかる可能性がある。

3 か月後の呼吸器系の罹患後症状発現あるいは肺機能検査異常に寄与する因子を検討した結果、前者では重症度と呼吸器系の基礎疾患が、後者では年齢、重症度、入院時の SLAK が独立した有意な因子であった。いずれにおいても重症化を防ぐことが呼吸器系の罹患後症状の抑制にも重要であると言える。なお、SLAK はセレクチンをもつ KL-6 で、結果は示していないが、SLAK と KL-6 の相関は乏しいもののどちらを寄与因子として検討しても重症度とは独立した肺機能低下予測因子であった（ただしオッズ比は SLAK の方が高い）。COVID-19 の肺機能低下予測因子となる理由は肺損傷の程度を表す可能性もあるが、SLAK の発

現機序を含め不明な点が多く臨床への応用はまだ難しいが、今後の研究の進展に期待したい。

本研究で罹患後症状として筋力低下、呼吸困難、倦怠感が頻度の多い症状であったが、リハビリテーションを行った患者は 3 か月目の時点で、45 例に留まっていた。本研究は急性期病院や大学病院を中心とした急性期の大病院が中心となっており、退院時にリハビリテーション施設への紹介などがあまりなされていない実態を反映している可能性がある。もしくは本研究の対象は 50 歳代、60 歳代が多いため、仕事の関係でリハビリテーションなどの通院が困難であったかもしれない。海外からの報告では高齢者であっても早期からの運動、呼吸リハビリテーションの介入は DLCO などの肺機能や 6 分間歩行などの運動耐用能を改善させるという報告<sup>9)</sup> がある。前述のように重症度が高い（もしくは入院時の SLAK 高値）や高齢の方は COVID-19 罹患後症状が出やすい可能性があるため、早期からのリハビリテーションの介入は呼吸器系の罹患後症状を減らす可能性があり積極的に導入することが望まれる。

本研究の限界として、上記のように本研究は急性期の大病院を中心としていること、発症時点はワクチン接種がほぼなされていない症例であることなどが挙げられる。現在流行している変異株はより弱毒とされており、またワクチン接種が広くなされており、本研究結果が現在多数となっている患

者の罹患後症状を反映していない可能性にも留意する必要がある。罹患後症状に対して研究開始時には考慮できなかった、変異株による差やワクチン接種あるいは治療薬による影響などは今後の重要な検討課題である。

#### E. 結論

本邦におけるCOVID-19（中等症以上）患者の罹患後症状は欧米の報告よりは頻度が少ないものの、3か月時点ではおよそ半数に認められ、経時的に改善するが、12か月後でも13%の患者で症状あるいは検査異常が残存していた。

#### (参考文献)

- 1) Lopez-Leon S, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis *Sci Rep* 2021;11 : 16144
- 2) Han Q, et al. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms *Pathogens*. 2022; 11: 269
- 3) Fabbri L, et al. Parenchymal lung abnormalities following hospitalisation for COVID-19 and viral pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2022 Mar 25;thoraxjnl-2021-218275. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-218275. Online ahead of print.
- 4) Eberst G, et al. Result of one-year, prospective follow-up of intensive care unit survivors after SARS-CoV-2 pneumonia. *Intensive Care*. 2022 Mar 9;12(1):23.

5) Wu X, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med* 2021 Jul;9(7):747-754.

6) Cho JL, et al. Quantitative chest CT Assessment of Small Airways Disease in Post-Acute SARS-CoV-2 Infection. *Radiology* 2022 Mar 15:212170.

7) Luger AK, et al. Chest CT of lung injury 1 year after COVID-19 Pneumonia: The CovILD Study. *Radiology* 2022 Mar 29:211670. doi: 10.1148/radiol.211670. Online ahead of print.

8) Takahashi N, et al. Correlates of autonomic nervous system function in a general population with special reference to HbA1c: The Nagahama study. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;163:108126

9) Liu K, et al. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study *Complement Ther Clin Pract* 2020 ; 39 : 101166.

#### F. 健康危険情報

安全性を疑う報告はない。

#### G. 研究発表

1. 論文発表 未定
2. 学会発表 日本呼吸器ケアリハビリテーション学会学術総会（2021年11月）、日本呼吸器学会学術総会（2022年4月）にて中間解析の一部報告を行った。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 予定なし
2. 実用新案登録 予定なし



付随研究：COVID-19 関連心臓障害に関する調査研究

研究責任者:佐賀大学循環器内科 野出孝一,  
研究実施担当者:順天堂大学 循環器内科 末永祐哉, 心臓 MRI 解析担当者:横浜市立大学 放射線診断科 加藤真吾, 心エコー解析担当者:国立循環器病研究センター 心臓血管内科 北井豪

#### A. 研究目的

COVID-19 患者において、心筋障害が疑われる患者の心筋障害の有無及びその特徴を心臓 MRI にて記述することを目的とし、日本呼吸器学会が主導する「COVID-19 後遺症に関する実態調査(中等症以上対象)」に対する付随研究として行う。

#### B. 研究方法

(研究デザイン) 多施設共同観察研究

(適格基準) 日本呼吸器学会が主導する主たる研究である「COVID-19 後遺症に関する実態調査(中等症以上対象)」への登録基準を満たし参加の同意が得られた患者のうち、以下の①②③のいずれかを満たし心筋障害が疑われる患者に対して、詳細な心筋の評価を目的として退院 3 か月後に心臓 MRI を行った。

①入院中もしくは退院 3 か月フォローアップ時に一度でも高感度トロポニン陽性が確認されている

②入院中もしくは退院 3 か月後までに記録された高感度トロポニンの値が入院時より

50%以上の上昇(入院時が測定感度以下の場合には測定感度濃度の 150%値以上)が確認されているもの

③入院中もしくは退院 3 か月後までに記録された BNP もしくは NT-proBNP において、 $BNP \geq 100$  pg/mL もしくは  $NT\text{-}proBNP \geq 300$  pg/mL が記録されている

(除外基準) 入院前までに冠動脈疾患(心筋梗塞および狭心症)または心不全の既往が指摘されている患者、及び造影 MRI を行う事が適さない患者(閉所恐怖症、MRI 禁忌の体内金属植え込み後、高度腎機能障害[eGFR<30mL/min/1.73m<sup>2</sup>]、ガドリニウム造影剤に対する重篤な副作用の既往(アナフィラキシー反応)、妊婦)

(主要評価項目) 心臓 MRI にて①遅延造影 MRI における左室および右室いずれかもしくは両方の線維化所見②左心機能低下(LVEF <50%)または右心機能低下(RVEF <45%)③心膜の肥厚や造影効果、のうちいずれかを満たす事で定義される心臓障害の有病率とした。

(副次評価項目) 年齢、性別、および心血管リスク因子をマッチさせたコントロール群と以下の評価項目に関して比較する

・シネ MRI におけるストレイン解析を含む左心機能および右心機能

・遅延造影 MRI において左室および右室心筋に造影効果

・T1 マッピングにおける native T1 異常および ECV

### C. 研究結果

研究期間内に全国の7施設において31人の中等症以上のCOVID-19患者（男性74.2%、年齢62±10歳）から同意を得て心臓MRIが行われた。全患者のCOVID-19の診断日から心臓MRI撮影日までは中央値104日（四分範囲104–121日）であった。

#### 1) COVID-19患者における心臓障害の頻度

表1. COVID-19患者における心臓MRIの異常所見の頻度

	N, (%)
左室の異常造影効果	8/31 (26%)
右室の異常造影効果	0/31 (0%)
左室機能低下（左室駆出率<50%）	4/31 (13%)
右室機能低下（右室駆出率<45%）	6/31 (19%)
心膜の造影効果	0/31(0%)

表1に示す異常所見のいずれか陽性で定義される心臓障害は13/31(42%)で認められた。最も多く認められた所見は左室の異常造影効果（late Gadolinium enhancement: LGE）であった。また、心臓MRIにおける心筋炎の定義として広く用いられているmodified Lake Louise Criteriaを満たす患者も8人（26%）認められた。その他の所

見として、心筋T1値の異常（壊死、線維化）が14/29(48%)、心筋T2値の異常（浮腫）が10/31(32%)に認められた。

#### 2) COVID-19の心筋障害の障害部位、重症度

図1 LGEによる左心室の心筋障害の部位

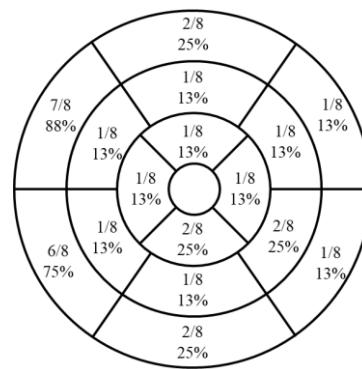


図1にAHA16セグメントモデルにおける左心室の異常造影効果（LGE）の部位を示す。

本研究で左心室にLGEを認めた8例の中で、100%(8/8)の症例で心筋中層もしくは外膜側にLGEが存在した（非虚血性パターン）の心筋障害）。1例(13%)では心内膜下にもLGEが存在した（梗塞の合併の可能性）。LGEの体積を計算し、正常の心筋の体積に対する割合(%LGE)を計算すると15.1±13.1%と計算された。COVID-19の心筋障害は心室中隔の心筋中層や外膜側で多く認められた。

#### 3) COVID-19における心筋ストレインの異常

心筋ストレインは心筋の収縮やねじれの直接的な指標である。COVID-19 患者ではコントロールと比較し、左室心筋の短軸方向の収縮 (global radial strain) が有意に低下していた。(43.4 +/- 11.4 vs.53.7 +/- 10.3, p=0.0017)一方、左室心筋の円周方向の収縮 (global circumferential strain)、長軸方向の収縮 (global longitudinal strain)、右室心筋の長軸方向の収縮 (global longitudinal strain) には両群間に有意差は認められなかった。

#### D. 考察

本研究は日本人 COVID-19 患者における心臓障害の有病率を初めて示した前向き多施設観察研究である。心臓 MRI が実施されたのは診断後およそ 4 か月後とかなり遠隔期であったにも関わらず、4 割以上の患者の心筋に異常所見を認めた。

これまでに COVID-19 の心臓 MRI の異常所見に関する研究は欧州を中心に多数報告されている。最近のメタ解析によると心臓 MRI での異常の頻度は最近の左室の LGE が 27.5%、心膜の造影効果は 11.9%、T1 値の異常は 39.5%、T2 値の異常は 38.0%であった (Kato,S Heart Vessels. 2022 Mar 16;1-13. doi: 10.1007/s00380-022-02055-6.)。本研究の結果と比較すると、左室の造影効果、T1 値の異常、T2 値の異常はメタ解析の結果と類似していた。一方、心膜の造影はメタ解析よりも低い頻度であった。

COVID-19 心筋炎においては、基部中隔や基部の下側壁の LGE の頻度が高いと報告されている (Fronza et al.Radiology.2022;212559 doi: 10.1148/radiol.212559. Online ahead of print.)。本研究では基部中隔に LGE の頻度が多く、先行研究に矛盾しなかった。また、%LGE については本研究では平均 15.1%であった。最近、Poland で行われた多施設共同研究では 150 名の COVID-19 心筋炎の患者の %LGE は 7.2 +/- 17.1%であり、ウイルス性心筋炎と比較して有意に低いと報告された。(9.6 +/- 8.1%; P < 0.01),(Haberka M et al. JACC Cardiovasc Imaging.2022;15:705-707.)。本研究の患者群における %LGE は、この報告よりもやや高い値であった。

心筋ストレインに関しては、COVID-19 では短軸方向のストレインの有意な低下を認めた。先行研究においても COVID-19 の心筋ストレイン低下が指摘されており (Wang H et al. J Cardiovasc Magn Reson . 2021;23:14.)、本研究の結果に矛盾しないものと考えられる。

今回の対象患者は COVID-19 罹患患者で入院中または退院後 3 か月以内で高感度トロポニン値が陽性か、BNP 100pg/mL 以上、NT-proBNP 300pg/mL 以上を対象とした。従って無症状とはいえ COVID-19 感染以前から潜在的に心不全が合併していた症例があることは否定できず、実際の COVID-19 感染のみによる慢性期の MRI の異常所見

の陽性率は 42%よりも低い可能性がある。現時点で COVID-19 における、心臓 MRI での異常所見が予後に与える影響についてははっきりした見解が確立していない。しかし、ウイルス性心筋炎においては、心臓 MRI における心筋の異常造影効果は、強力な予後規定因子であることが報告されている (Georgiopoulos G et al. *Circ Cardiovasc Imaging* 2021;14:e011492.)。そのため、COVID-19 患者における心臓 MRI の異常所見と予後との関連性については今後のさらなる研究結果の報告が待たれる。

厚生労働省から発行されている COVID-19 診療の手引き、遷延症状のマネジメントでは、COVID-19 罹患後 BNP 100pg/ml 以上、あるいは NT-ProBNP 400pg/ml 以上では、循環器専門医コンサルトをすること、症状が無くとも年に 1 度は BNP あるいは NT-ProBNP を測定することが推奨されている。本研究結果はその指針の妥当性を示している。COVID-19 の遷延症状の不定愁訴の一部に心不全によることも考えられるが、潜在的な心不全を評価することが、高齢者等の高リスク患者では重要と考えられる。

本研究結果は第 7 回循環器病対策推進協議会で報告した。

#### E. 結論

COVID-19 に罹患し、血液検査で軽度の心筋障害が疑われる患者を退院 3 か月後の遠

隔期において心臓 MRI で評価した結果、42%の患者で心臓障害を認めた。心筋障害の頻度、部位、パターンは先行研究とおおよそ矛盾しない結果であった。

本研究は COVID-19 罹患後の慢性期の心機能評価を MRI で評価した本邦で初めての研究である。心筋障害を呈した患者の長期的な予後に関しては、今後も注視する必要があり、デルタ株やオミクロン株による感染の影響の差異も含めて日本人のデータの蓄積が必要である。

#### F. 健康危険情報

安全性を疑う報告はない。

#### G. 研究発表

1. 論文発表 未定
2. 学会発表 未定

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 予定なし
2. 実用新案登録 予定なし
3. その他 予定なし

#### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

今後、本研究結果を医学雑誌に投稿する予定である。