

別紙 3

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
総括研究報告書

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の長期合併症の実態把握と
病態生理解明に向けた基盤研究

研究代表者 福永 興壱 慶應義塾大学医学部内科学（呼吸器）教授

研究要旨 目的：新型コロナウイルス感染症（以下、COVID-19）罹患後に長期に持続する罹患後症状が諸外国から報告されているが、日本におけるいわゆる COVID-19 患者の後遺症（COVID-19 罹患後症状）の調査の報告はほとんどなく、また内容も罹患後症状の割合の報告が中心であることから、日本における罹患後症状の実態を明らかにするために、1000 例規模の大規模調査を行った。対象と方法：参加 27 施設に、2020 年 1 月から 2021 年 2 月末日までに COVID-19 の確定診断（SARS-CoV-2 に対する PCR 検査もしくは抗原検査陽性）で入院し退院した、18 歳以上の軽症・中等症・重症の患者に関して、前向き及び後ろ向き観察研究を行なった。基本的には各施設で一定期間内の全入院患者に対して研究案内を郵送し、同意を得た患者に対して、診断 3 ヶ月後、診断 6 ヶ月後、診断 12 ヶ月後に、紙あるいはスマートフォンアプリを用いてアンケートを行った。結果：COVID-19 により入院した約 1000 症例からアンケートを回収すると共に、各入院施設から診療情報を収集した。罹患後症状を 1 つでも有する割合は、診断 3 ヶ月後、6 ヶ月後、12 ヶ月後と低下傾向であるものの、診断 12 ヶ月後にも約 1/3 の患者が罹患後症状を有していた。男性と女性では、女性の方が罹患後症状の頻度が高かった。入院中に酸素需要のなかった患者とあった患者で、罹患後症状の頻度を比較したところ、酸素需要のあった患者で罹患後症状の頻度は高かった。若年者（40 歳以下）、中年者（41-64 歳）、高齢者（65 歳以上）を比較した場合、中年者で最も罹患後症状の頻度が高かった。罹患後症状を一つでも有する被験者は、QOL のスコア（EQ-5D-5L, SF-8）が低く、不安や抑うつ（HADS）、新型コロナウイルスに対する恐怖尺度、睡眠障害のスコアが有意に高い数値を示し、出勤はするものの労働パフォーマンスが低下している（労働生産性の低下）と感じる人が多いことが判明した。今後、引き続き、収集したデータに関する詳細な解析を進めると共に、24 ヶ月後の罹患後症状やワクチン接種に伴う症状の変化などに関しても情報収集、解析を進めていく予定である。

研究分担者

金井 隆典・慶應義塾大学・教授
佐藤 俊朗・慶應義塾大学・教授
宮野 悟・東京医科歯科大学・教授
小川 誠司・京都大学・教授

井元 清哉・東京大学・教授
岡田 随象・大阪大学・教授
木村 彰方・東京医科歯科大学・教授
小池 竜司・東京医科歯科大学・教授
熊ノ郷 淳・大阪大学・教授

長谷川 直樹・慶應義塾大学・教授
北川 雄光・慶應義塾大学・教授
徳永 勝士・国立国際医療研究センター・プロジェクト長
藍 真澄・東京医科歯科大学・准教授
石井 誠・慶應義塾大学・准教授

A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症（以下、COVID-19）罹患後に長期に持続する罹患後症状が諸外国から報告されているが、日本におけるいわゆる COVID-19 患者の後遺症（COVID-19 罹患後症状）の調査の報告はほとんどなく、また内容も罹患後症状の割合の報告が中心でありその実態は明らかになっていない。そこで本研究は、日本で初めて 1000 例規模の COVID-19 罹患後症状に関して実態調査を行い、さらに健康に関連した QOL への影響、不安や抑うつ傾向、新型コロナウイルスに対する恐怖感、睡眠障害等に関して、国際的に確立した各種質問票を用いて、多面的かつ高精度の調査研究を行い、日本における COVID-19 罹患後症状全般の実態を明らかにすることを目的として実施された。

B. 研究方法

全国の参加施設 27 施設（別添 1）に、2020 年 1 月から 2021 年 2 月末日までに新型コロナウイルス感染症（以下、COVID-19）の確定診断（SARS-CoV-2 に対する PCR 検査もしくは抗原検査が陽性）で入院し退院した、18 歳以上の軽症・中等症・重症の患者に関して、計 1,000 例を目標に、前向き及び後ろ向き観察研究を行なった。

基本的には各施設で一定期間内の全入院

患者に対して研究案内を郵送し、同意を得た患者に対して、診断後 3 ヶ月、診断後 6 ヶ月、診断後 12 ヶ月に、紙あるいはスマートフォンアプリを用いてアンケートを行った。

本研究では、COVID-19 罹患後症状で認めるとされる、せき（咳）、たん（痰）、息苦しさ（呼吸困難）、音、光、においを過敏に感じる（感覚過敏）、体のだるさ（疲労感、倦怠感）、毛が多く抜ける（脱毛）、関節の痛み、筋肉の痛み、力が入りづらい（筋力低下）、頭の痛み（頭痛）、のどの痛み、耳鳴り、意識がもうろうとする（意識障害）、お腹の痛み（腹痛）、下痢、皮膚にぶつぶつや赤みが出る（皮疹）、手足のしびれ、目に関連した症状（目の痛み、かゆみ、異物感、充血、涙目、目やに）、物忘れや言葉が出ない（記憶障害）、思考力・集中力の低下、睡眠による重要が十分に取れていない（睡眠障害）、味の感じ方が普段と比べておかしい（味覚障害）、においの感じ方が普段と比べておかしい（嗅覚障害）の 24 項目の代表的症状に加えて、その他として自由記載欄を設け、罹患後症状の頻度を調査した。

入院中、診断後 3 ヶ月、6 ヶ月及び 12 ヶ月の時点で、各症状の有無について、また国際的に使用されている各種質問票（別添 2）を用いて、健康に関連した QOL への影響、不安や抑うつ傾向、新型コロナウイルスに対する恐怖感、睡眠障害、労働生産性に関して調査を行なった。

これらアンケートに関しては、被験者の選択で紙媒体でのアンケート調査（paper patient reported outcome (pPRO)）もしくはスマートフォンアプリを用いたアンケート調査（electronic patient reported outcome

(ePRO)) のいずれかの形式で調査を行なった。

同時に各参加施設で診療の際に収集された、以下の 168 項目にわたる匿名化された診療情報 (別添 3) について、electronic data capture (EDC) システムを用いてインターネットを介して収集した。

1) 被験者背景

- ・ 人口統計学情報：生年月日、性別、国籍、人種、職業
- ・ 生活習慣・嗜好：喫煙歴、飲酒歴
- ・ 病歴：既往歴、併存症、アレルギー、常用薬、妊娠の有無、推定される感染経路

2) 身体所見

- ・ バイタルサイン：体温、血圧、脈拍、呼吸数、酸素飽和度
- ・ 身長・体重
- ・ 臨床症状（発熱、咳、喀痰、咽頭痛、鼻汁、呼吸困難、下痢、嘔吐、倦怠感、嗅覚障害、味覚障害など）

（倫理面への配慮）

本研究に携わるすべての者は、人を対象とする全ての医学研究が準拠すべき「世界医師会ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省）の内容を熟読し理解した上で遵守した。各研究参加施設から、COVID-19 にて入院していた、研究協力者候補に本研究に関する説明文書と参加・協力の意思を示す返信用封筒を郵送した。

なお、研究開始当初は COVID-19 に関して社会からの反応が特に過敏であった時期的な背景もあり、レターパック（赤）を使用

し、原則本人確認の上で、研究協力者候補へ届くようにするなど種々の配慮を行った。

本研究への協力に同意した研究協力者からの返信用封筒を返信することによって同意を確認した。

COVID-19 では集中的な治療を受けている場合を含め、認知機能が十分に維持されず、また必ずしも回復が見通せない重篤な身体状況にある場合があるが、いずれの例も罹患後症状の実態把握において重要な症例と考えられるため、提供者の協力が得られることが有益と考えられ、本研究への協力に同意した代諾者から返信用葉書もしくはアプリ上で参加・協力の意志を確認することによっても同意取得可能とした。

本研究は、慶應義塾大学医学部倫理審査委員会（慶應義塾大学医学部倫理委員会承認番号 20200243）ならびに各分担機関（研究参加施設）の倫理委員会、もしくは一部施設では特定非営利活動法人 全国臨床研究協議会（JCCR）での審査承認後に各施設での実施許可を得た後に実施された。

本研究は令和 2 年度の厚生労働科学研究費補助金、厚生労働科学特別研究事業 福永班、「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の長期合併症の実態把握と病態生理解明に向けた基盤研究」を中心として実施された。なお、発展的な一部解析部分などに関しては以下の研究費に基づいて実施された。AMED「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業（新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する疫学調査等の推進に関する研究）」、公益財団法人日本呼吸器財団 COVID-19 関連研究助成、2021 年度慶應義塾 学事振興資金

C. 研究結果

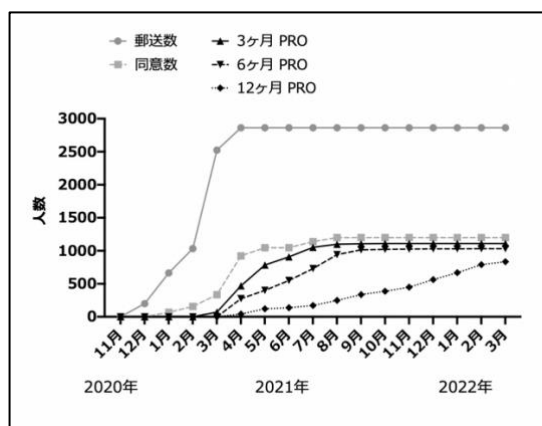
1) 調査期間：令和 2 年 11 月 6 日～令和 4 年 3 月 31 日

初回の研究協力者候補への研究説明文書および同意書の郵送を、令和 2 年 12 月 29 日より研究代表施設である慶應義塾大学病院から開始した。以後、倫理審査委員会承認および実施許可が得られた参加施設から逐次郵送を行い、最終的に 2923 例へ研究案内の郵送を行った。

2923 例のうち、1200 例から最終的に同意を取得した。1078 例から患者診療情報を参加施設から取得し、アンケートとしては、ePRO と pPRO を合算して、診断後 3 ヶ月後 1109 例、6 ヶ月後 1034 例、12 ヶ月後 840 例から回答を得た。患者診療情報と診断後 3 ヶ月 PRO に関して回答が得られた 1066 例を解析対象症例とした。

郵送およびアンケート回収の速度に関しては図 1 の通りとなっている。

図 1 研究案内発送数と同意取得、アンケート回収数の経時的変化



2) 調査施設

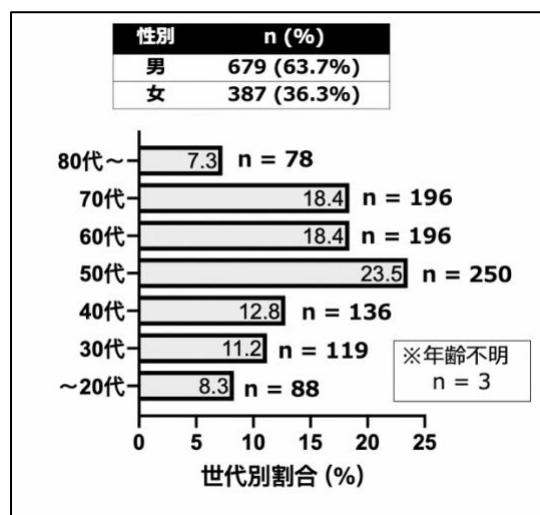
別添 1 参照

3) 被験者背景

解析を行った 1,066 例の内訳は、男性 679 例 (63.7%)、女性 387 例 (36.3%) 出あった。

また、10 代及び 20 代が 8.3%、30 代が 11.2%、40 代が 12.8%、50 代が 23.5%、60 代が 18.4%、70 代が 18.4%、80 代以上が 7.3%であり、調査対象が偏ることなく各世代に分散していた (図 2)。

図 2 被験者の性別と年齢分布



また、入院中の重症度を評価可能であった 985 例においては、無症状 39 例 (4.0%)、軽症 208 例 (21.1%)、中等症 I 412 例 (41.8%)、中等症 II 226 例 (22.9%)、重症 100 例 (10.2%) と軽症から重症まで幅広く網羅されていた。(表 1)

表 1 被験者の重症度割合

重症度	n (%)
無症状	39 (4.0%)
軽症 (何らかの症状あり)	208 (21.1%)
中等症I (肺炎像あり、酸素需要無)	412 (41.8%)
中等症II (酸素需要有)	226 (22.9%)
重症 (挿管もしくはICU入室)	100 (10.2%)

※ n = 985

さらに、詳細な患者背景としては、喫煙歴、併存症に関して表 2 にまとめている。現喫煙者が 10.9%、喫煙歴のある被験者は 24.6%、併存症としては、高血圧が最も多く 31.9%、次に糖尿病が 16.5%、高尿酸血症 10.0%、悪性腫瘍が 6.6%、冠動脈疾患が 6.3%、喘息が 5.1%となっていた。

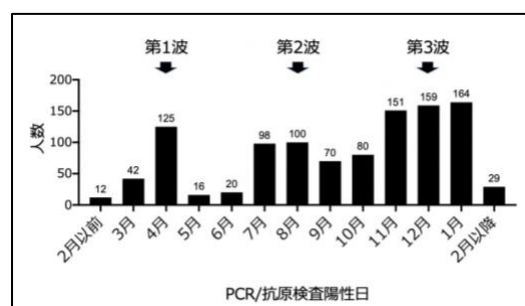
表 2 患者背景 (n = 1066)

喫煙歴	n	割合
喫煙歴なし	558	51.8
現喫煙	118	10.9
喫煙歴あり	265	24.6
不明	125	11.6
併存症		
高血圧	344	31.9
糖尿病	178	16.5
冠動脈疾患	68	6.3
悪性腫瘍	71	6.6
COPD	32	3.0
慢性腎機能障害	46	4.3
自己免疫性疾患	19	1.8
喘息	55	5.1
高尿酸血症	108	10.0
慢性肝臓病	35	3.2

次に被験者の背景情報を理解するために、PCR もしくは抗原検査で陽性となった日付（診断日）に応じた分類を行なった。日本における COVID-19 の第 1 波、第 2 波、第 3 波に関してコンセンサスの得られた基準はないものの、第 1 波 2020/1/29-6/13、第 2

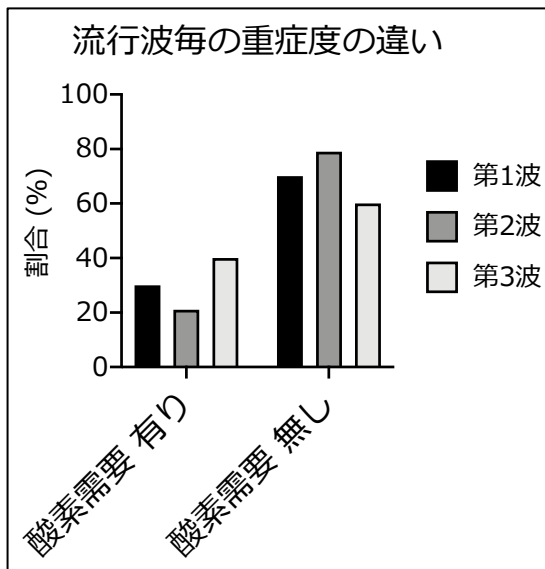
波 2020/6/14-10/9、第 3 波 2020/10/10-2/28 と定義する報告 (ref 1) を参考にして解析を行なった。それぞれの流行波時期の入院患者数は、1066 人中、第 1 波 206 人、第 2 波 301 人、第 3 波 559 人と各流行波の時期において幅広く被験者を偏りなくリクルートできていた (図 3)。

図 3 SARS-CoV-2 陽性 診断日の分布



また第 1 波から第 3 波までの重症度の偏りに関して確認をしたところ、入院中に酸素を必要とした割合は、第 1 波 30.2% (61 例/202 例)、第 2 波 21.2% (62 例/293 例)、第 3 波 40.4% (220 例/545 例) と第 3 波が最も重症度が高い被験者集団となっていたことが判明した (図 4)。

図 4 流行波毎の入院中に酸素需要のあった被験者の割合

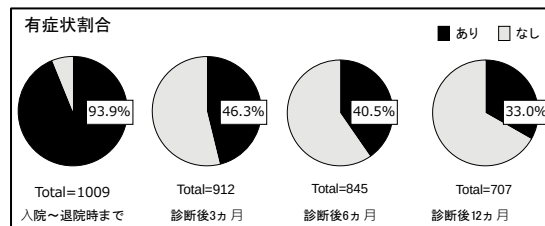


4) 症状発生頻度

何らかの症状を有した患者は、診断後から退院までに 93.9% (947 名/1009 名)、診断 3 ヶ月後には 46.3% (433 名/935 名)、6 ヶ月には 40.5% (350 名/865 名)、12 ヶ月後 33.0% (239 名/724 名) と、統計学的有意に経時的に低下していたが、12 ヶ月の時点でも約 1/3 で残存していた (3 ヶ月 vs 6 ヶ月: $p = 0.0134$ 、6 ヶ月 vs 12 ヶ月: $p = 0.0025$)。

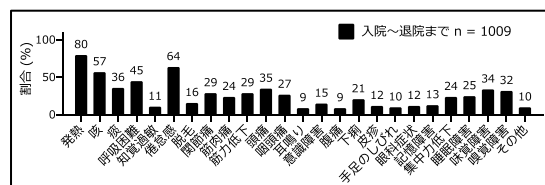
この罹患後症状残存頻度に関しては、国内からの罹患後症状に関する報告 (ref 2, 3) と比べて頻度が同程度かやや高くなっているものの、同時期の海外からの罹患後症状に関する頻度 (ref 4, 5) と比べると頻度としてやや低いもしくは大きく変わらないものであった (図 5)。

図 5 一つでも症状を有する被験者の割合、経時変化



診断時～退院までで認めた症状は、上位から、熱(37 度以上)80.2%、倦怠感 64.2%、咳 57.0%、呼吸困難 45.2%、痰 35.5%、頭痛 34.5%、味覚障害 34.0%、嗅覚障害 31.5%、筋力低下 28.9%、関節痛 28.6%、咽頭痛 27.4%、睡眠障害 25.2%、思考力・集中力低下 24.3%、筋肉痛 23.6%、下痢 21.0%、脱毛 16.1%、意識障害 15.2%、記憶障害 12.5%、眼科症状 11.6%、皮疹 11.6%、感覚過敏 11.4%、手足のしびれ 10.3%であった (10% 以上のものを抽出) (図 6)。

図 6 代表的な 24 症状の入院中から退院時までの有症状割合



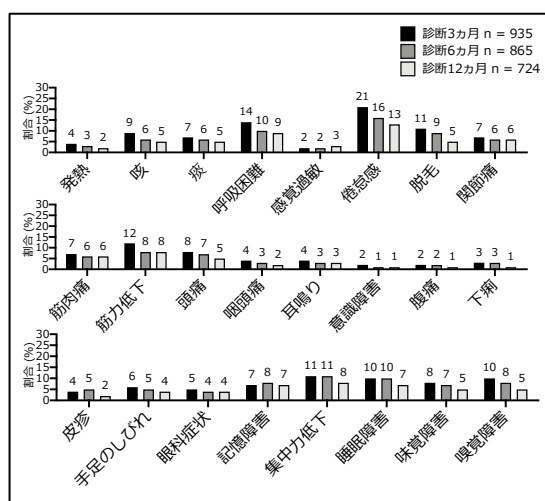
診断後 3 ヶ月の時点で認めた症状の中で、3%以上の頻度の罹患後症状としては、上位から、倦怠感 20.5%、呼吸困難 13.7%、筋力低下 11.9%、脱毛 11.1%、思考力・集中力低下 10.9%、嗅覚障害 9.9%、睡眠障害 9.6%、咳 8.8%、味覚障害 8.3%、頭痛 8.0%、記憶障害 7.3%、関節痛 6.7%、筋肉痛 6.6%、手足の痺れ 5.5%、熱 (37.0 度以上) 4.2%、咽頭痛 4.2%、皮疹 4.1%、耳鳴り 3.9%であった

(図 7)。

診断後 6 ヶ月時点では、3%以上残存する罹患後症状は、上位から、倦怠感 16.0%、思考力・集中力低下 11.2%、呼吸困難 10.3%、睡眠障害 9.7%、脱毛 8.6%、嗅覚障害 7.9%、記憶障害 7.7%、筋力低下 7.6%、頭痛 6.8%、味覚障害 6.7%、関節痛 6.1%、痰 5.8%、咳 5.8%、筋肉痛 5.7%、手足のしびれ 4.9%、皮疹 4.5%、眼科症状 4.2%、咽頭痛 3.2%、耳鳴り 3.1%であった (図 7)。

診断後 12 ヶ月時点では、3%以上残存する罹患後症状は、上位から、倦怠感 12.8%、呼吸困難 8.6%、筋力低下 7.5%、思考力・集中力低下 7.5%、記憶障害 7.2%、睡眠障害 7.0%、関節痛 6.4%、筋肉痛 5.5%、嗅覚障害 5.4%、痰 5.2%、脱毛 5.1%、頭痛 5.0%、味覚障害 4.7%、咳 4.6%、手足のしびれ 3.9%、眼科症状 3.6%であった (図 7)。

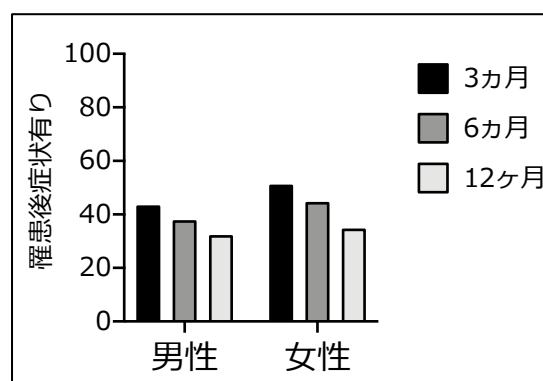
図 7 代表的な 24 症状を有する割合の経時的な変化



罹患後症状に関する男女別の検討では、診断後 3 ヶ月時点で男性に 43.5% (259 名

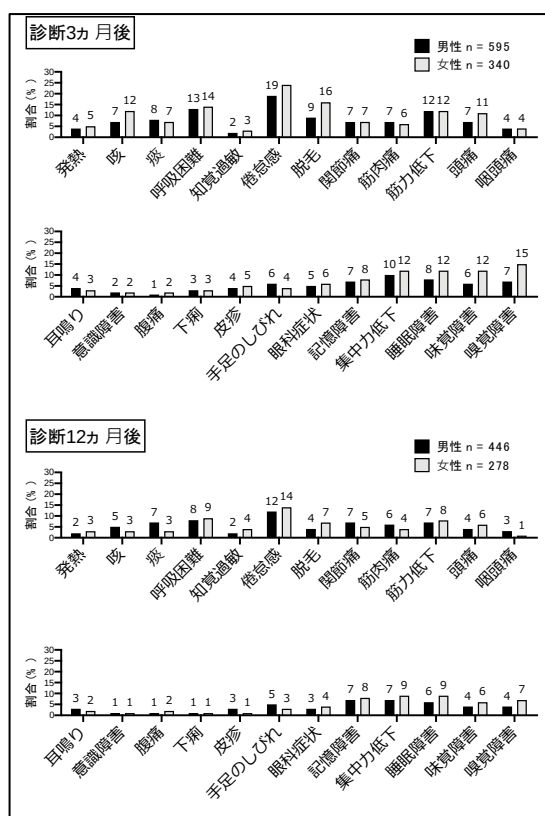
/595 名)、女性に 51.2% (174 名/340 名)、診断後 6 ヶ月時点で男性に 38.0% (209 名/550 名)、女性に 44.8% (141 名/315 名)、診断後 12 ヶ月時点で男性に 32.1% (143 名/446 名)、女性に 34.5% (96 名/278 名) といずれの時点でも罹患後症状を一つでも有する割合は女性に多かった。(3 ヶ月時点では有意差あり、 $p=0.0247$) (図 8)

図 8 性別の罹患後症状割合



診断後 3 ヶ月の時点では、咳、倦怠感、脱毛、頭痛、集中力低下、睡眠障害、味覚障害、嗅覚障害を含む様々な症状において女性の方で有症状率が高く、診断後 12 ヶ月時点では、咳、痰、関節痛、筋肉痛、皮疹、手足のしびれにおいて男性の方が割合が高くなり、3 ヶ月時点に比較して 12 ヶ月時点では 1 つでも罹患後症状を有する割合は男性と女性で均衡していると考えられる。(図 9)

図 9 代表的な 24 症状の有症状率に関する男女差

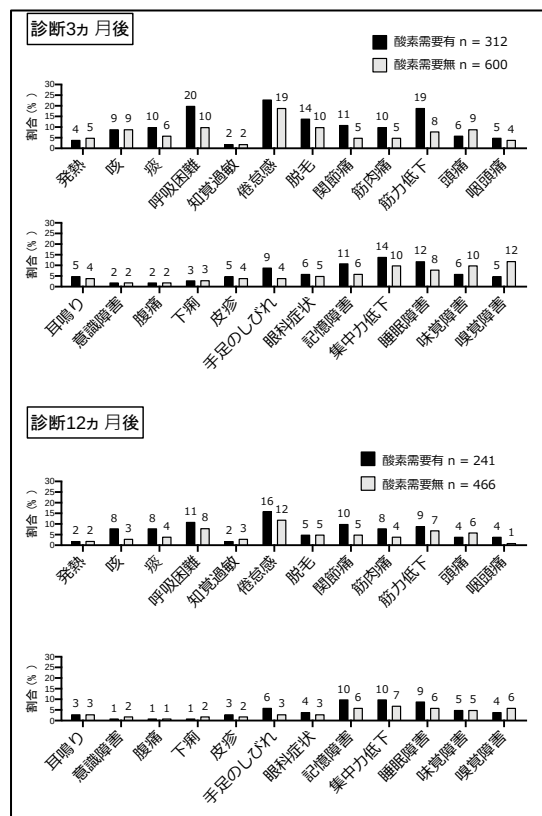


入院中の重症度が罹患後症状に与える影響について解析したところ、入院中に酸素需要のなかった患者（無症状、軽症、中等症 I）と酸素需要のあった患者（中等症 II、重症）とで分類して検討したところ、何らかの罹患後症状を診断後 3 ヶ月→6 ヶ月→12 ヶ月時点で認めた割合は酸素が不要であった患者で、44.0%（264 名/600 名）→ 37.7%（214 名/567 名）→ 31.8%（148 名/466 名）、酸素を要した患者で 50.3%（155 名/312 名）→ 45.7%（127 名/278 名）→ 36.1%（87 名/241 名）、とそれぞれ酸素需要があった患者の方いずれのタイミングでも、5%前後罹患後症状を訴える患者割合が高かった。

個別の症状の比較では、酸素需要のあった患者で、咳、痰、呼吸困難、関節痛、筋肉痛、筋力低下、手足のしびれ、記憶障害、睡眠障害が多くみられていた。一方で、酸素需

要のなかった患者では、軽症患者の特徴とされる味覚障害や嗅覚障害の頻度が高かった。（図 10）

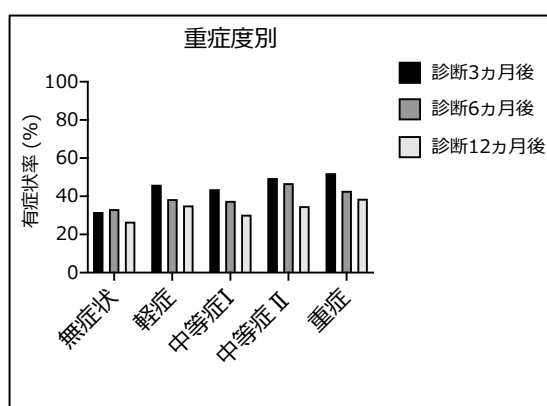
図 10 入院中の酸素需要別 代表的な 24 症状の有症状率の違い 診断 3 ヶ月と 12 ヶ月の比較



なお、さらに詳細に無症状、軽症以下、中等症 I、中等症 II、重症と分類して解析を行うと、罹患後症状を 1 つでも有する割合に関しては、診断 3 ヶ月時点、6 ヶ月時点、12 ヶ月時点で、それぞれ無症状で 31.8%（7 名/22 名）、33.3%（7 名/21 名）、26.7%（4 名/15 名）、軽症で 46.0%（87 名/189 名）、38.5%（69 名/179 名）、35.2%（50 名/142 名）、中等症 I で 43.7%（170 名/389 名）、37.6%（138 名/367 名）、30.4%（94 名/309 名）、中等症 II で 49.5%（107 名/216 名）、

46.9% (91 名/194 名)、34.9% (58 名/166 名)、重症で 52.1% (50 名/96 名)、42.9% (36 名/84 名)、38.7% (29 名/75 名) と、無症状症例に関しては症例数が十分ではないものの、重症度が上がる毎に罹患後症状が増える傾向が認められた (図 11)。

図 11 重症度別、罹患後症状の有症状率の経時的変化



世代別の検討では、若年者 (40 歳以下)、中年者 (41 歳～64 歳)、高齢者 (65 歳以上) と分類した場合に、罹患後症状を一つでも有した割合は若年者、中年者、高齢者の順で、診断後 3 ヶ月時点で 43.6% (75 名/172 名)、51.9% (219 名/422 名)、40.1% (127 名/317 名)、診断後 6 ヶ月時点で 39.0% (62 名/159 名)、45.4% (181 名/399 名)、34.1% (98 名/287 名)、診断後 12 ヶ月時点で 32.4% (36 名/111 名) 37.7% (124 名/329 名)、28.2% (75 名/266 名) と、いずれも中年者で罹患後症状を認める割合が高かった。(図 12)。また、被験者を 10 歳毎に区切って解析を行った結果としても、概ね中年患者付近に罹患後症状の有症状率に関してピークがくることが分かった (図 13)。

図 12 世代別の罹患後症状割合

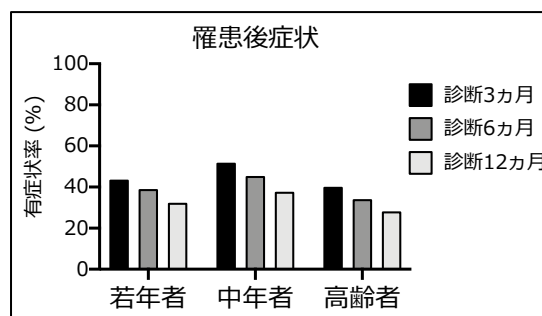
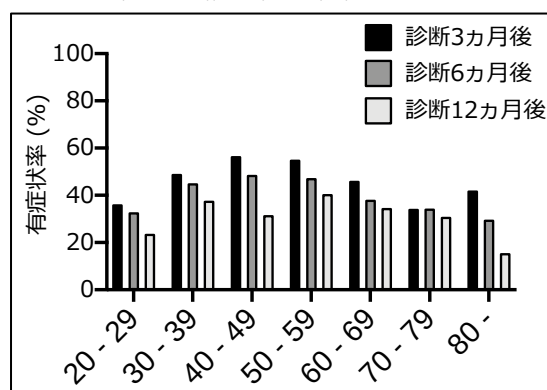
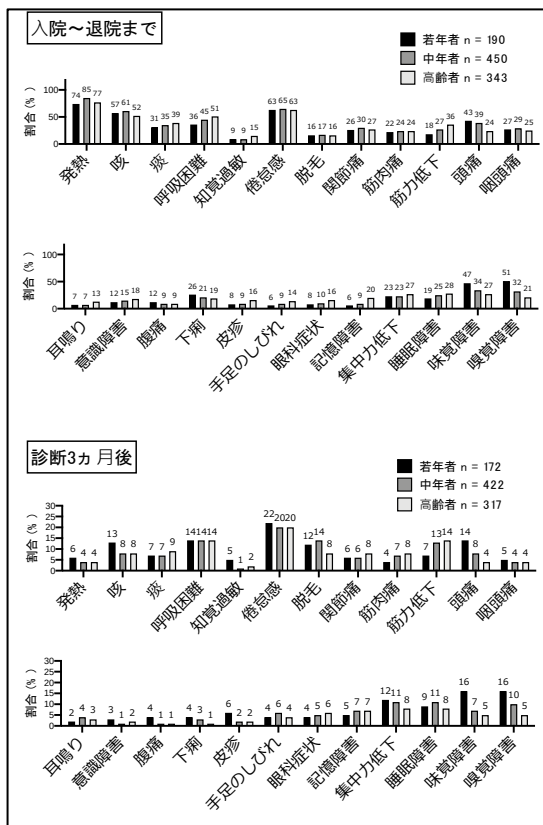


図 13 世代別の罹患後症状割合



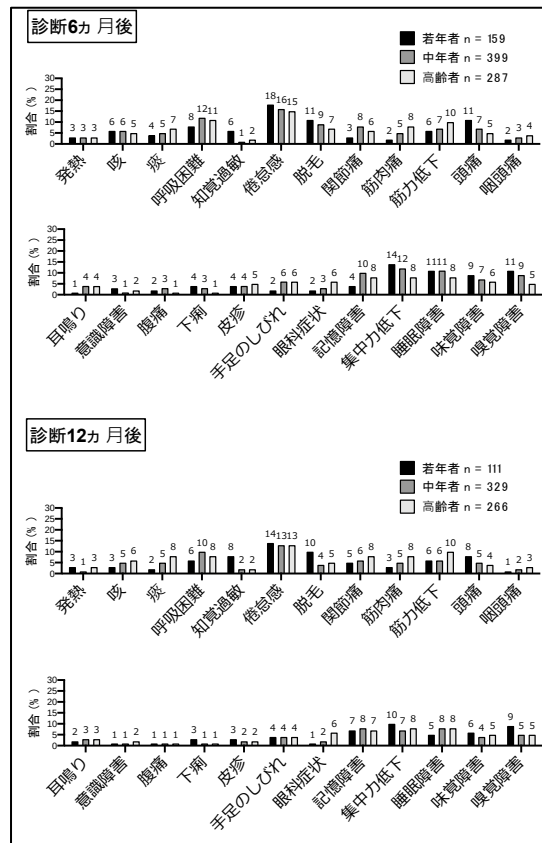
また、診断後 3 ヶ月時点で個々の罹患後症状に関して確認したところ、若年者で感覚過敏、頭痛、嗅覚障害、味覚障害の頻度が高く、中年者と高齢者では、関節痛、筋肉痛、筋力低下の頻度が高かった。(図 14)

図 14 代表的な 24 の症状経時的変化 (世代別) 入院～退院まで、診断 3 ヶ月後



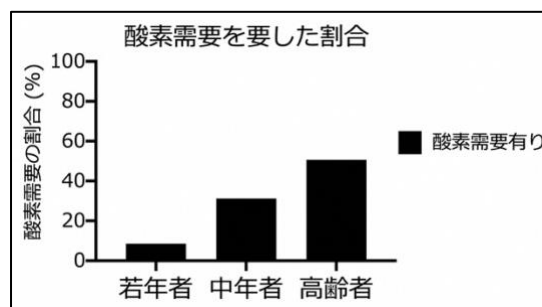
診断後 12 ヶ月時点では、若年者で感覚過敏、脱毛、頭痛、集中力低下、味覚障害、嗅覚障害が多く、中年者と高齢者では、咳、痰、関節痛、筋肉痛、眼科症状を多く認めた。（図 15）

図 15 代表的な 24 の症状経時的変化（世代別）診断 6 ヶ月後、12 ヶ月後



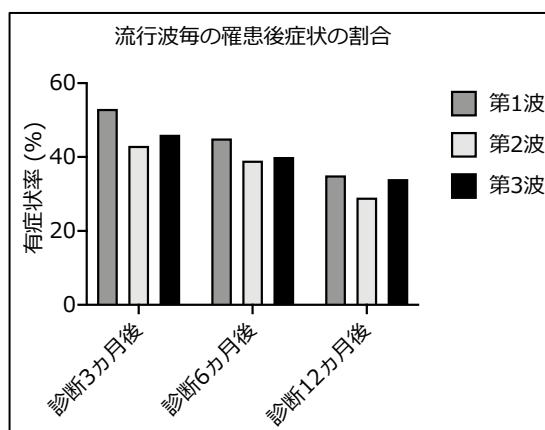
なお、これら、世代毎の罹患後症状の差異に関しては、世代毎の重症度の違いにも影響を受けていることが考えられる。酸素需要のあった症例の割合は、若年者、中年者、高齢者とそれぞれ 8.5%（18 名/213 名）、31.2%（149 名/477 名）、50.6%（176 名/348 名）と高齢になるほど、重症度が高い傾向が認められた。（図 16）

図 16 酸素需要の有無に関する世代間の差



続いて、COVID-19 の診断に至った日付に応じた第1波-第3波の分類に応じて解析を行なった。1 つでも罹患後症状を認める被験者の割合に関して、流行波毎に、診断後3ヵ月→診断後6ヵ月→診断後12ヵ月と比較を行った。第1波では、52.7% (88 例/167 例) → 44.9% (71 例/87 例) → 35.2% (51 例/145 例)、第2波では、43.0% (108 例/251 例) → 39.0% (89 例/228 例) → 29.4% (60 例/204 例)、第3波では、45.8% (237 例/517 例) → 39.7% (190 例/479 例) → 34.1% (128 例/375 例) と第1波で最も罹患後症状を有する頻度が高いという結果であった。(図 17)

図 17 流行波毎の罹患後症状の割合(%)

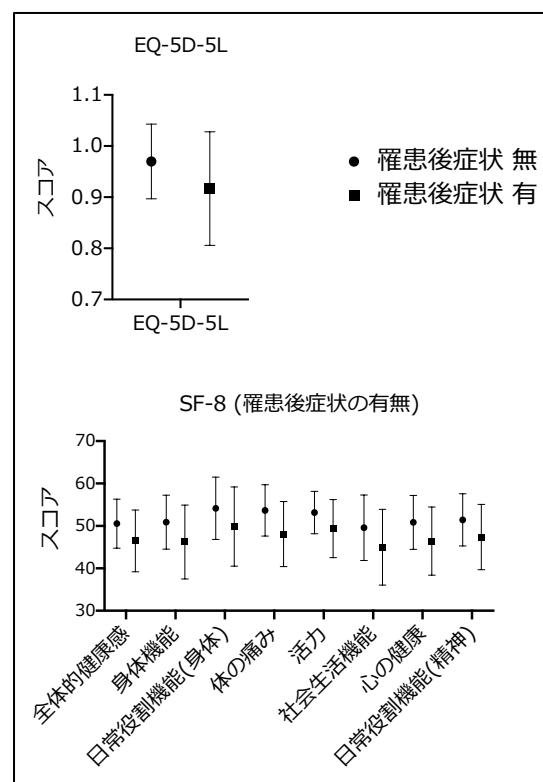


5) QOL 関連スコアの解析

診断3ヵ月時点のCOVID-19罹患後症状が1つでも残存する場合を「罹患後症状 有」として、罹患後症状を1つも有していない「罹患後症状 無し」の被験者と比較したところ、罹患後症状が1つでも存在することで、統計学的に有意に、健康に関連したQOLが低下していた。まず、EQ-5D-5Lのスコアは、罹患後症状有りで平均0.970、罹患後症状無しで平均0.917となり有意に罹

患後症状の有る被験者のスコアが低下していた ($p < 0.001$)。次に、SF-8による評価では、罹患後症状無し vs 罹患後症状有り毎に平均スコアを示していくと、全体的健康観 (50.392 vs 46.535)、身体機能 (50.894 vs 46.219)、日常役割機能(身体) (54.174 vs 49.912)、体の痛み (53.712 vs 48.250)、活力 (53.230 vs 49.465)、社会生活機能 (49.737 vs 45.103)、心の健康 (50.919 vs 46.553)、日常役割機能(精神) (51.498 vs 47.503) と、いずれの項目においても罹患後症状の有る被験者でスコアが統計学的に有意に低い結果となった ($p < 0.001$)。(図 18)

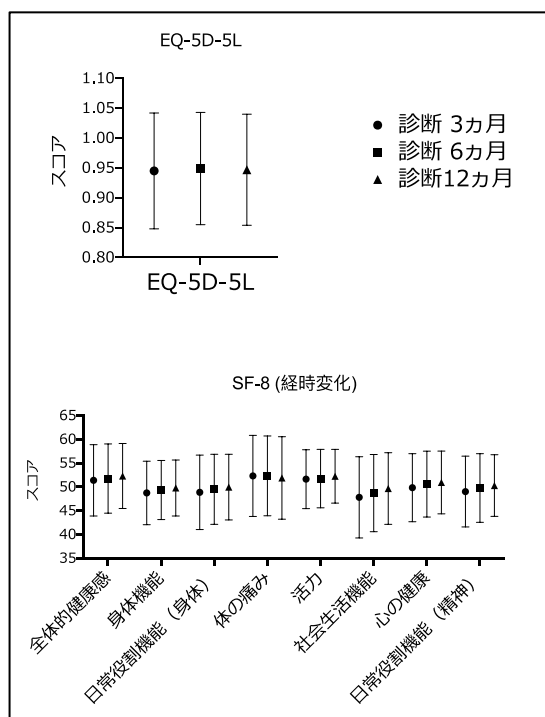
図 18 罹患後症状の有無に伴う QOL 関連スコアの差異 (Mean ± SD)



次に、QOLに関連したスコアに関して経時的な評価を行った。EQ-5D-5Lスコアの

平均値は、診断 3 ヶ月後 (n=995) 0.945、診断 6 ヶ月後 (n=925) 0.949、診断 12 ヶ月後 (n=740) 0.947 と経時的な変化は明らかではなかった。SF-8 のスコアに関しては、診断後 3 ヶ月 (n=986) → 診断後 6 ヶ月 (n=934) → 診断後 12 ヶ月 (n=798)、の順でスコアの平均値として、全体的健康観: 51.420→51.784→52.321、身体機能: 48.763→49.376→49.802、日常役割機能 (身体): 48.884→49.522→49.985、体の痛み: 52.340→52.349→51.906、活力: 51.658→51.769→52.252、社会生活機能: 47.826→48.730→49.677、心の健康: 49.860→50.619→50.956、日常役割機能 (精神): 49.043→49.796→50.316、身体的サマリースコア: 49.335→49.570→49.741、精神的サマリースコア: 48.544→49.332→49.987 であった。(図 19)

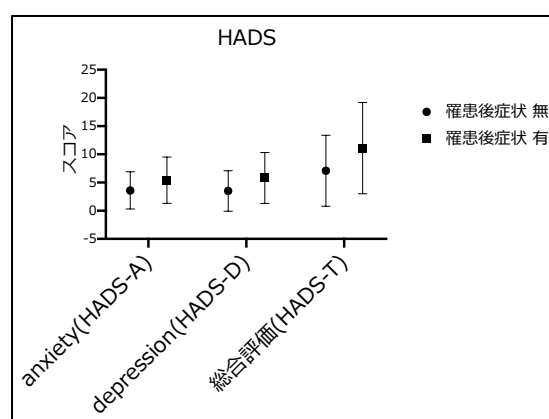
図 19 QOL 関連スコアの経時的変化 (Mean ± SD)



5) 不安、抑うつ、恐怖、睡眠に関するスコアの解析

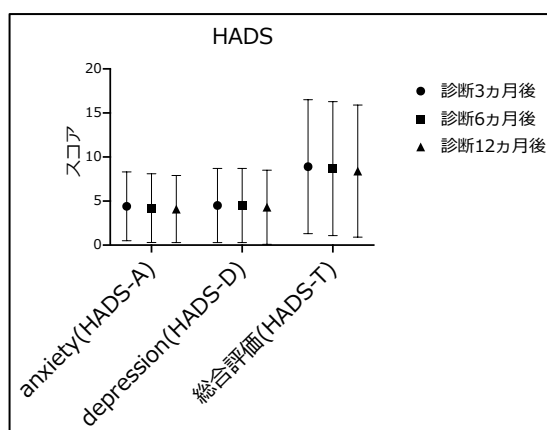
また、罹患後症状有無が不安、抑うつに与える影響に関して、HADS による評価を行ったところ、診断後 3 ヶ月時点の罹患後症状の無い被験者 (n=474) vs 有る被験者 (n=415) の順で不安 anxiety (HADS-A) 3.6 vs 5.4、抑うつ depression (HADS-D) 3.5 vs 5.8、総合評価 (HADS-T) 5.8 vs 7.1 と統計学的に有意に罹患後症状の有る被験者において、不安と抑うつが高まっていた ($p < 0.001$)。 (図 20)

図 20 罹患後症状の有無に伴う HADS の差異 (Mean ± SD)



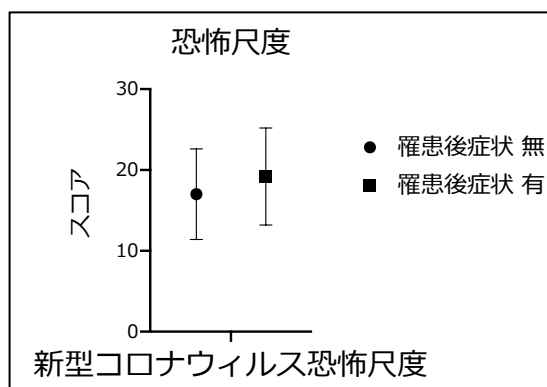
経時的な変化としては、診断後 3 ヶ月 (n=1010 例) → 診断後 6 ヶ月 (n=917 例) → 診断後 12 ヶ月 (n=726 例) の順で HADS-A 4.4→4.2→4.1、HADS-D 4.5→4.5→4.3、HDAS-T 8.9→8.7→8.4 と軽度低下傾向ではあるものの、統計学的に有意な差は認められなかった。(図 21)

図 21 HADS の経時的変化 (Mean ± SD)



罹患後症状の有無に伴った新型コロナウイルス恐怖尺度を用いた評価によると、新型コロナウイルスに対する恐怖感に関しては、罹患後症状無し群 (n=473 例) と比較して罹患後症状有り群 (n=418) で恐怖感が統計学的に有意に増強 (17.0 vs 19.2) していた ($p < 0.001$) (図 22)。

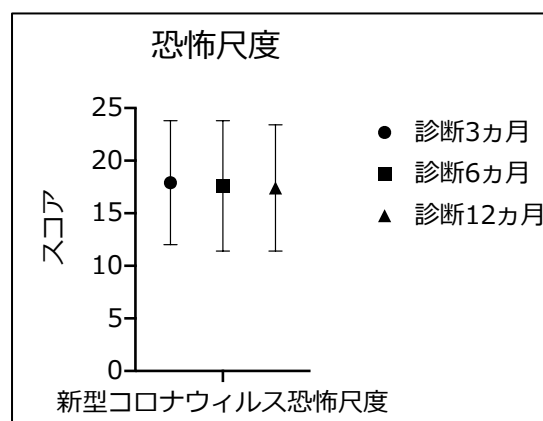
図 22 罹患後症状の有無による新型コロナウイルス恐怖尺度の差異 (Mean ± SD)



こちらの新型コロナウイルス恐怖尺度に関しての経時的変化を確認すると、診断後 3 ヶ月 (n=988 例) → 診断後 6 ヶ月 (n=913 例) → 診断後 12 ヶ月 (n=729 例) の順で平均 17.9 → 17.6 → 17.4 と統計学的に有意ではないものの経時的に低下傾向であった。(図

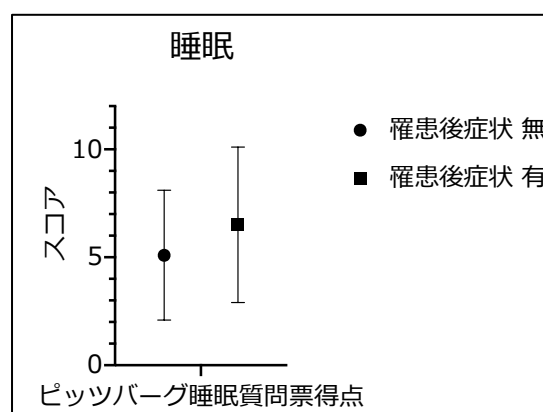
23)

図 23 新型コロナウイルス恐怖尺度の経時的変化 (Mean ± SD)



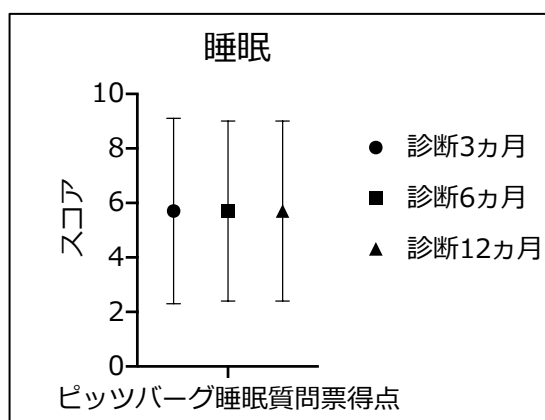
次に睡眠に関して、ピッツバーグ睡眠質問票を用いて評価を行った。診断 3 ヶ月時点の罹患後症状の有無に関して、睡眠についての評価を行ったところ、罹患後症状無しの被験者 (n=424 例) の平均スコア 5.1 に対して罹患後症状有りの被験者 (n=328 例) の平均スコアは 6.5 と罹患後症状の有る被験者は統計学的有意に睡眠の質が低下していることが示された ($p < 0.001$) (図 24)。

図 24 罹患後症状の有無によるピッツバーグ睡眠質問票スコアの差異 (Mean ± SD)



睡眠に関する症状の経時的変化に関しては、診断後 3 ヶ月 (n=846 例) → 診断後 6 ヶ月 (n=787 例) → 診断後 12 ヶ月 (n=635 例) の順に比較したところ、スコアの平均値は 5.7→5.7→5.7 と明らかな変化を認めなかった。(図 25)

図 25 ピッツバーグ睡眠質問票スコアの経時的変化 (Mean±SD)



6) COVID-19 罹患後症状が労働に与える影響

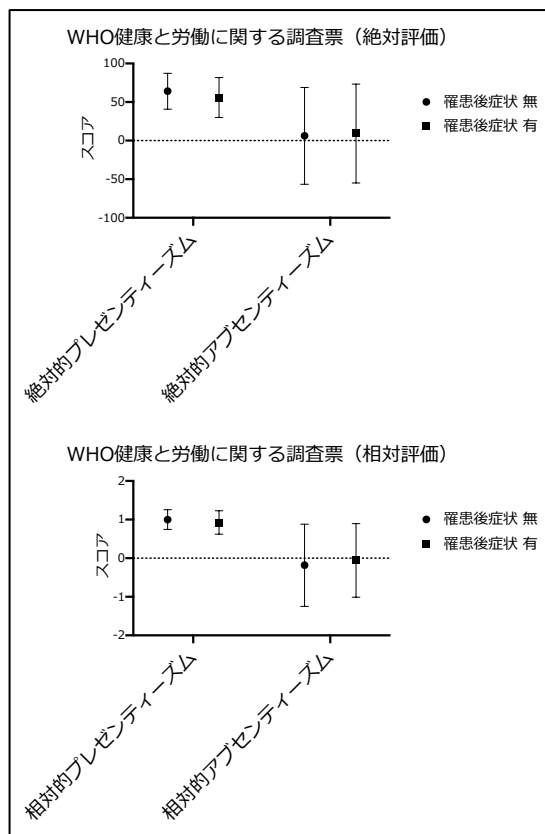
次に COVID-19 への罹患が与える社会経済への影響を評価するために、WHO 健康と労働に関する調査票のアンケート結果について検討を行った (図 23)

まず、プレゼンティーズムとは、出勤しているにもかかわらず心身の健康上の問題でパフォーマンスが上がらない状態を表すものであり、健康リスクとの相関を見るための「絶対的プレゼンティーズム」、パフォーマンスが下がったことによる損失コストを計算する「相対的プレゼンティーズム」の 2 種類がある。罹患後症状が 1 つでも存在することで、統計学的に有意に、このプレゼンティーズムが絶対的にも相対的にも低下し

ていることが判明した。(絶対的プレゼンティーズム平均値 罹患後症状無し (n=370 例) 64.0 vs 罹患後症状有り (n=342 例) 55.9 ($p < 0.001$)、相対的プレゼンティーズム平均値 罹患後症状無し (n=368 例) 0.999 vs 罹患後症状有り (n=342 例) 0.924 ($p < 0.001$)) つまり、出勤はするものの労働パフォーマンスが低下している (労働生産性の低下) と感じる人が罹患後症状を認めることで増加していることが判明した。

一方で、アブセンティーズムは、心身の健康上の問題による遅刻や早退、就労が困難な欠勤や休職など、業務自体が行えない状態を表すものであり、やはり健康リスクとの相関を見るための「絶対的アブセンティーズム」、欠勤などによる損失コストをみる「相対的アブセンティーズム」がある。アブセンティーズムに関しては、罹患後症状の有無に関わらず低下する傾向がみられ、罹患後症状の有無で統計学的な有意差は認めなかった。(絶対的アブセンティーズム平均値 罹患後症状無し (n=364) 6.18 vs 罹患後症状有り (n=345) 9.19、相対的アブセンティーズム平均値 罹患後症状無し (n=309 例) -0.182 vs 罹患後症状有り (n=292) -0.059、いずれも有意差なし) (図 26)

図 26 罹患後症状の有無による健康と労働に関する調査票のスコアの差異



また、診断 3 ヶ月時点での罹患後症状を 1 つでも有するリスクに関して、被験者診療情報から得られた患者背景情報と入院中の症状や治療経過に関して、単変量ロジスティック回帰分析を用いて探索したところ、女性、入院中に咳、味覚障害、嗅覚障害、下痢、悪心・嘔吐を認めた患者、入院中に細菌感染を併発した患者、入院中に気管内挿管や昇圧薬を要するなど重症であったこと、が有意に罹患後症状を有するリスクとなっていた。

D. 考察

これまで日本で大規模な新型コロナウイルス感染症罹患後症状の研究はなく、本研究は、1,000 例を超えて最大規模の症例数で検討した初めての報告となっている。また

健康関連 QOL、不安・抑うつ、恐怖感、睡眠障害、労働生産性に関して、国際的に確立された質問票を用い、多面的に検討した点でも新規性があり、新たな知見を得ることができたと考えている。

今回の報告では、罹患後症状が、診断 3 ヶ月後、診断 6 ヶ月後にも残存し、そして診断 12 ヶ月後には約 1/3 の回復者が何らかの症状を有しており、日本においても諸外国同様に罹患後症状を認めていることが判明した。この比率は、これまで海外でイタリアから、2020 年 4-5 月にかけ、143 人の COVID-19 罹患後の患者が登録され、発症から平均 60 日経過した時点で、COVID-19 の症状を完全に認めなくなっていたのは、18 人 (13%) のみで 8 割以上の患者で症状が遷延していたとの報告 (ref 4) や、中国武漢市の病院の 1,733 例での報告で、COVID-19 発症半年後に、76%の回復者に何らかの罹患後症状を呈するとする報告 (ref 5) に比べて低い傾向にあった。一方で、日本からの報告と比較すると、発症 4 ヶ月後に、27%の回復者に何らかの罹患後症状を有するとの国立国際医療センターからの報告 (ref 2) や和歌山県からの退院後 2 週間以上経過した患者 216 名 (うち 163 名が回答) への聞き取り調査で、罹患後症状と考えられる何らかの症状を有する患者が約半数いたとする調査結果 (ref 3) に比べやや高いか同程度ということとなった。また、英国の約 51 万人の地域住民調査 (REACT-2 試験) では、有症状の COVID-19 罹患者約 7 万 6,000 人のうち、12 週間以上遷延する何らかの症状を認めた患者は 37.7% (ただし、その後の約 10 万人の地域住民の検討では 21.6% に減少した) であったと報告している (ref

6)。

また、すでに海外から報告されているシステマティックレビュー (ref 7) と比較した場合に、個々の症状に関しては概ね海外での報告と同程度かやや低い程度に収まっていることから、我が国における特有の罹患後症状については明らかになっていないと言える。

流行波毎に行った検討では、重症度の違いはあるものの、第 1 波に関して罹患後症状が持続する割合が高く、同時期の海外からの報告と合致している点を踏まえると、ウィルス株毎の変化に罹患後症状の頻度が影響される可能性に関して、検討の余地がある。

また本研究では、国際的に確立した評価尺度 (質問票) を用いることで、罹患後症状が 1 つでも存在することで、有意に、健康に関連した QOL が低下し、不安や抑うつ傾向が強くなり、新型コロナウイルスに対する恐怖感が増強し、睡眠障害が増強していること、労働パフォーマンスが低下していることを明らかにした。

COVID-19 患者に対しては、急性期の治療のみならず、その回復者には罹患後症状が残存することで、健康関連 QOL の低下や不安・抑うつ・恐怖感の増強や睡眠の質の低下などを認めるため、多面的なサポートが必要であると考えられる。

一方で、対象とした症例における COVID-19 罹患前のデータや、COVID-19 に罹患していない一般集団のコントロールがないことから、指標が低下している患者群において、真の意味で罹患後症状があることにより指標が低下しているのかどうかに関しては、慎重な判断が必要である。

また、3 ヶ月時点で罹患後症状を一つでも有するリスクに関して、患者診療情報を用いて単変量ロジスティック回帰分析を用いて探索したところ、女性、入院中に咳、味覚障害、嗅覚障害、下痢、悪心・嘔吐を認めた患者、入院中に細菌感染を併発した患者、入院中に気管内挿管や昇圧薬を要するなど重症であったこと、が罹患後症状のリスクとなっていることが判明した。重症度毎に罹患後症状の頻度は変わらないとするもの、変わらないとするもの様々報告されているものの、我々の研究結果からは、性別としては女性で、若年者や高齢者に比べて中年者で、軽症者よりも重症者で、流行波としては第 2 波や第 3 波よりも、第 1 波での感染で罹患後症状を認めるリスクが高い傾向にあった。一方で、性別、年齢、重症度によってそれぞれ、個々の罹患後症状の頻度は異なる傾向があることから、罹患後症状を 1 つでも有する割合としては、それぞれの集団で大きな差異を認めずとも、例えば若年者、軽症者では味覚障害、嗅覚障害を認めやすいといった報告があるように、個々の症状に注目した解析が今後重要となってくると考えている。

今回の 1,000 例を超える症例を集積したデータは、日本における罹患後症状の基盤となるものである。研究結果からは、第 1 - 3 波までの国内罹患後症状の経時的推移が明らかになった、同時期の罹患患者を対象とした海外の報告と大きな差はないと思われる。

ただし、対象患者が今回は入院患者で軽症、中等症、重症とある程度均等であったが、対象患者が自宅療養者であったり、回復者血漿採取に訪れた比較的元気な臨床試験に参

加希望でおとずれた患者をリクルートされたり、いわゆる後遺症外来に自ら望んでオンラインで受診された患者等で（オンラインでの診療ができる比較的若い患者）、結果は全く異なりうるので、調査対象集団がどのような集団かは注意深く見る必要があると考える。

さらに、今回は被験者が第 1-3 波の患者となっており、第 4 波以降は含まれていない。調査期間中に並行して各種新規治療薬が開発され、またワクチン接種が進み、特にワクチンにより罹患後症状が減少する可能性も指摘されている。今回は実態調査であるが、メカニズムの検討は今後の課題と考える。

また、英国などでは 50 万人規模のコントロール含めた対照研究がされているが、今回の研究は確定診断された罹患患者のみを対象としており、コントロール集団をおいた臨床研究が本来必要（たとえば、倦怠感は罹患後の症状として認めるのか、あるいはコロナ禍で一般対象集団にも少なからず影響が生じていることから、コロナ禍であること自体が影響している可能性あり）となってくる。

今後、Long COVID の病態解明を目指す研究（患者検体を用いた基礎的研究）を進めることで（ワクチン以外で）治療戦略につなげていくことが必要と考える。

本研究結果は、日本における COVID-19 の罹患後症状の実態を明らかにし、医学的・社会政策的な出口戦略策定にも寄与する大変貴重なデータが得られたと考える。

（参考文献）

Ref 1 第 60 回大阪府新型コロナウイルス対策本部会議 資料 1-2 第 1 波から第 5 波までの感染・療養状況について（令和 3 年 10 月 21 日）

Ref 2 Miyazato Y, Morioka S, Tsuzuki S, et al. Prolonged and Late-Onset Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(11):ofaa507.

Ref 3 新型コロナウイルス感染症の後遺症等のアンケート調査の結果について（和歌山県）2020 年 11 月. Abairable from: https://www.pref.wakayama.lg.jp/prefg/041200/d00203179_d/fil/kouhyou5.pdf.

Ref 4 Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?. *ERJ Open Res.* 6(4):00542-2020, 2020.

Ref 5 Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 397(10270):220-232, 2021.

Ref 6 Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, et al. Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. *Nat Commun.* 13(1):1957, 2022.

Ref 7) Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 4(10):e2128568, 2021.

Ref 7) Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 4(10):e2128568, 2021.

E. 結論

本研究成果から、我が国における新型コロナウイルス第 1 波から第 3 波における罹患後症状の頻度、症状毎の分布について、

性別、世代別、重症度別に網羅的に情報を収集することができ、国民に広く周知することで、今後の我が国における罹患後症状研究の基盤となるデータを構築することができた。

今後、本研究成果をより詳細に解析することで、個々の罹患後症状の性質を明らかにするとともに、各罹患後症状のリスクとなる因子を解明していく。また、QOL 低下、不安や抑うつ、睡眠障害などに繋がっている症状を抽出し、社会経済学的な解析と合わせて解析することで、罹患後症状に対する予測、対応方法、さらには社会資源投入を介する出口戦略に繋がる情報が得られると考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Long COVID に立ち向かう コロナ後遺症を知り, All Japan での対応を 対談・座談会
2021 年 12 月 20 日 週刊医学界新聞 (通常号) : 第 3450 号

下畑 享良, 高尾 昌樹, 石井 誠

BMJ Open Respir Res.
2021;8(1):e001015. Nakagawara K,
Namkoong H, Terai H, et al.
Comprehensive and long-term surveys of
COVID-19 sequelae in Japan, an
ambidirectional multicentre cohort study:
study protocol.

2. 学会発表

第 62 回、日本呼吸器学会、会長シンポジウム (日本循環器学会, 日本耳鼻咽喉科頭頸部

外科学会との共同企画) COVID-19 のいわゆる後遺症に関するシンポジウム

PS1-2. わが国における新型コロナウイルス感染症の遷延症状について Post-COVID conditions in Japan 寺井 秀樹、南宮 湖、石井 誠、福永 興壺、2022 年 4 月 23 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし