

「新型コロナウイルス感染に起因すると考えられる
精神症状に関する疫学的検討と支援策の検討に資する研究」

分担研究者 福田 治久（九州大学大学院医学研究院 准教授）

研究要旨

本研究は、HER-SYS データ、医療レセプトデータと新型コロナウイルスワクチン台帳を個人単位でリンケージし、新型コロナウイルスワクチン接種が COVID-19 罹患後の精神症状の発現状況に及ぼす効果について検証した。2021 年 6 月～2022 年 12 月の間の 3 自治体におけるデータ解析の結果、新型コロナウイルスワクチン接種により COVID-19 罹患後の精神症状を低下させる可能性があることを示した。感染症の流行時期によって効果は異なったが、オミクロン BA.5 期には、器質性精神障害、精神病性障害、気分障害、不眠症のリスクを低下させることが明らかになった。他のバリエーションが出現し優勢になり続けていることから、COVID19 罹患後精神症状の評価は継続的に実施することが重要である。

A.研究目的

本研究は、日本における主要な変異株期間ごとの COVID-19 ワクチン接種と COVID19 感染後の精神障害の発生との関連を明らかにすることを目的とした。

2019 年 12 月に中国武漢で初めて報告された COVID-19 は、急速に全世界的なパンデミックへと発展し、未曾有の健康、社会、経済的危機を引き起こした。COVID-19 から回復した多くの人々が、初期感染後に持続するまたは発生する様々な症状を経験しており、これらの罹患後症状には身体症状の他に、不安、うつ病、ストレス、適応障害、認知機能低下、睡眠障害などの精神症状が含まれる。

COVID-19 ワクチン接種が COVID19 感染後の精神障害に及ぼす効果についての研究も報告されているものの、その結果には一貫性がない。一部の研究 (Al-Aly et al., 2022) では、ワクチン接種を受けた COVID-19 回復者は、未接種の者に比べて精神健康の罹患後症状のリスクが低いことが示されているものの、別の研究 (Taquet et al., 2022) では、ワクチン接種が罹患後症状の不安障害、うつ病、気分障害の 6 か月の発生率を減少させないと報告するものもある。また、COVID19 感染後に発生する精神障害のリスク

は、感染時の主要な流行株によって異なる可能性がある。このような背景から、本研究では、ワクチン接種と COVID19 感染後の精神障害の発生との関連を、異なる主要変異株期間に焦点を当てて検討した。

B.研究方法

本研究では、分担研究者が構築している VENUS Study プロジェクトに参加している 3 つの自治体から、HER-SYS（新型コロナウイルス感染者等情報把握・管理支援システム）データ、医療レセプトデータ、住基台帳データ、VRS（新型コロナウイルスワクチン接種台帳）を個人単位で連結したデータベースを使用した。

HER-SYS データは感染症法の発生届情報に相当することから、各自治体における COVID-19 陽性者に関する情報と当該症例の陽性判定日を把握することができる。また、VENUS Study における医療レセプトデータは、国民健康保険加入者および後期高齢者が含まれ、被保険者の全ての保険診療情報を把握することができる。本研究では、COVID-19 罹患後の精神症状の発現状況を評価するために使用した。VRS からは、新型コロナウイルスワクチンの接種者および接種年月日を判定した。本研究では、COVID-19 罹

患者を対象にし、新型コロナウイルスワクチンの接種有無別に、その後の精神症状の発現率を比較した。

本研究における曝露群は新型コロナウイルスワクチンの接種あり者で、対照群は新型コロナウイルスワクチンの接種なし者である。2021年6月から2022年12月の間のワクチン接種者を対象にした。曝露群はCOVID-19罹患時点から14日間前にワクチン接種している者とした。ワクチン接種者の8割以上はBNT162b2が接種されていた。

本研究で使用したアウトカムは、COVID-19罹患時点から3か月以内に発生した精神障害の有無を使用した。医療レセプトデータに記録された診断情報(ICD-10コード)を用いて、以下の5つの精神症状を分析した：症状性を含む器質性精神障害(F00-F09)、精神作用物質使用による精神及び行動の障害(F20-F29)、気分障害(F30-F39)、神経症性障害、ストレス関連障害及び身体表現性障害(F40-F49)、不眠症(F51.0, G47.0)。それぞれの精神障害のアウトカムを個別に分析した。なお、各分析では、COVID-19罹患時点の6か月前以内に同じ対象アウトカムの診断が記録されていた症例は除外した。

COVID-19ワクチン接種と感染後の精神障害の発生との関連を明らかにするためにロジスティック回帰分析を実施した。共変量には、年齢、性別およびCharlson Comorbidity Indexに含まれる以下の疾患を含めた：心筋梗塞(I21, I22, I25.2)、うっ血性心不全(I50)、末梢血管疾患(I71, I739, I790, R02, Z958, Z959)、脳血管疾患(I60-I69, G450-G452, G454, G458, G459, G46)、認知症(F00-02, F051)、慢性肺疾患(J40-J47, J61-J67)、リウマチ性疾患(M32-M35, M058-M60, M063, M069)、消化性潰瘍病(K25-K28)、軽度肝疾患(K702, K703, K717, K73, K740, K742-K746)、合併症のない糖尿病(E101, E105, E109, E111, E115, E119, E131, E135, E139, E141, E145, E149)、合併症を伴う糖尿病(E102-E104, E112-E114, E132-E134, E142-E144)、半身不随または対麻痺(G041, G81-G822)、腎疾患(N01, N03, N052-N056, N072, N18-N19, N25)、あらゆる悪性腫瘍(C00-C96)、中等度から重度の肝疾患(K721, K729, K766, K767)、転移性固形腫瘍(C77-C80)、HIV/AIDS(B20-B24)。

C.研究結果

研究対象者は、デルタ期間で299人、オミクロン BA.1/BA.2 期間で3,584人、オミクロン BA.5 期間で9,319人で構成されている。これらのうち、ワクチン接種者の数(割合)はデルタ期間で166人(55.5%)、オミクロン BA.1/BA.2 期間で3,255人(90.8%)、オミクロン BA.5 期間で8,662人(92.9%)であった。

COVID-19罹患時点の6か月前に器質性精神障害のない対象者の特性は以下の通りであった：ワクチン未接種者の平均年齢(標準偏差)はデルタ期間で75.6歳(6.7)、オミクロン BA.1/BA.2 期間で78.2歳(8.1)、オミクロン BA.5 期間で78.3歳(8.8)であった。ワクチン接種者の平均年齢(標準偏差)はデルタ期間で76.2歳(7.1)、オミクロン BA.1/BA.2 期間で77.4歳(8.2)、オミクロン BA.5 期間で77.2歳(7.9)であった。ワクチン未接種者の中で、女性の割合はデルタ期間で59.5%、オミクロン BA.1/BA.2 期間で58.0%、オミクロン BA.5 期間で61.3%であった。ワクチン接種者の中で、女性の割合はデルタ期間で51.7%、オミクロン BA.1/BA.2 期間で55.4%、オミクロン BA.5 期間で56.0%であった。

感染後3か月以内に発生した精神障害の発生率を表1に示している。ワクチン未接種者の場合、すべての精神障害の発生割合はデルタ期間中が最も高く(器質性精神障害：9.9%、精神病性障害：9.2%、気分障害：4.8%、不安障害：2.6%、不眠症：13.2%)、オミクロン BA.5 期間中が最も低かった(器質性精神障害：4.8%、精神病性障害：3.2%、気分障害：2.0%、不安障害：1.7%、不眠症：5.9%)。ワクチン接種者の場合、器質性精神障害を除くすべての精神障害の発生率はデルタ期間中が最も高く(器質性精神障害：3.7%、気分障害：3.8%、不安障害：2.1%、不眠症：7.1%)、オミクロン BA.5 期間中が最も低かった(器質性精神障害：2.1%、精神病性障害：1.2%、気分障害：1.1%、不安障害：1.4%、不眠症：3.0%)。

表2は、感染後3か月以内にCOVID-19ワクチン接種と発生精神障害との関連についてのロジスティック回帰分析の結果を要約している。オミクロンBA.5期間中、ワクチン接種者は未接種者に比べて器質性精神障害（調整後OR:0.31, 95%CI:0.19-0.53, P<0.001; リスク差:-1.1/1000人年）および不眠症（調整後OR:0.48, 95%CI:0.32-0.72, P<0.001; リスク差:-0.8/1000人年）の発生のオッズ比が有意に低かった。さらに、デルタ期間中、精神病性障害（調整後OR:0.23, 95%CI:0.06-0.88, P=0.032;

リスク差:-2.0/1000人年）、オミクロンBA.5期間中、器質性精神障害（調整後OR:0.54, 95%CI:0.30-0.95, P=0.033; リスク差:-0.8/1000人年）および気分障害（調整後OR:0.53, 95%CI:0.29-0.99, P=0.046; リスク差:-0.3/1000人年）のオッズが有意に低かった。オミクロンBA.1/BA.2期間中、ワクチン接種者は未接種者に比べてすべての精神障害のオッズが低かったが、これらの関連は統計的に有意ではなかった。

表1. COVID19感染後3か月以内の精神障害の発生率

	Delta 期間				Omicron BA.1/BA.2 期間				Omicron BA.5 期間			
	ワクチン未接種	n (%)	ワクチン接種	n (%)	ワクチン未接種	n (%)	ワクチン接種	n (%)	ワクチン未接種	n (%)	ワクチン接種	n (%)
器質性精神障害	121	12 (9.9)	149	5 (3.4)	264	18 (6.8)	2,699	113 (4.2)	564	27 (4.8)	7,159	153 (2.1)
精神病性障害	131	12 (9.2)	161	6 (3.7)	294	13 (4.4)	3,027	89 (2.9)	602	19 (3.2)	7,988	96 (1.2)
気分障害	126	6 (4.8)	160	6 (3.8)	301	10 (3.3)	2,942	60 (2.0)	605	12 (2.0)	7,910	87 (1.1)
不安障害	114	3 (2.6)	145	3 (2.1)	297	8 (2.7)	2,880	45 (1.6)	596	10 (1.7)	7,657	104 (1.4)
不眠	106	14 (13.2)	126	9 (7.1)	245	16 (6.5)	2,358	121 (5.1)	522	31 (5.9)	6,255	188 (3.0)

表2. COVID-19ワクチン接種とCOVID19感染後3か月以内の精神症状との関連性

	Delta 期間				Omicron BA.1/BA.2 期間				Omicron BA.5 期間			
	調整前		調整後		調整前		調整後		調整前		調整後	
	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value
器質性精神障害	0.32 (0.11-0.92)	0.035	0.32 (0.08-1.27)	0.107	0.60 (0.36-1.00)	0.049	0.59 (0.28-1.22)	0.156	0.43 (0.29-0.66)	<0.001	0.54 (0.30-0.95)	0.033
精神病性障害	0.38 (0.14-1.05)	0.063	0.23 (0.06-0.88)	0.032	0.65 (0.36-1.19)	0.163	0.62 (0.33-1.15)	0.128	0.37 (0.23-0.61)	<0.001	0.31 (0.19-0.53)	<0.001
気分障害	0.78 (0.25-2.48)	0.672	0.64 (0.16-2.66)	0.540	0.61 (0.31-1.20)	0.149	0.59 (0.29-1.17)	0.131	0.55 (0.30-1.01)	0.054	0.53 (0.29-0.99)	0.046
不安障害	0.78 (0.15-3.95)	0.766	0.51 (0.75-3.50)	0.496	0.57 (0.27-1.23)	0.152	0.59 (0.27-1.27)	0.178	0.81 (0.42-1.55)	0.520	0.86 (0.44-1.66)	0.651
不眠	0.51 (0.21-1.22)	0.129	0.53 (0.19-1.51)	0.234	0.77 (0.45-1.33)	0.352	0.73 (0.42-1.27)	0.260	0.49 (0.33-0.73)	<0.001	0.48 (0.32-0.72)	<0.001

OR: オッズ比, CI: 信頼区間

D. 考察

日本において、医療レセプトデータ、HER-SYSデータ、VRSデータを含むマルチソースデータベースを使用して、COVID-19罹患後の精神障害の発生率を評価した。未接種者と比較して、ワクチン接種者はデルタ期間中の精神病性障害の発生オッズが有意に低く、またオミクロンBA.5期間中には器質性精神障害、精神病性障害、気分障害、不眠症の発生オッズが有意に低かった。一方、オミクロンBA.1/BA.2期間中には、ワクチン

接種者と未接種者の間で精神障害の有意な差は認められなかった。私たちの知る限り、本研究はCOVID-19ワクチン接種とCOVID-19罹患後精神症状発生との関連を、主要な流行SARS-CoV-2変異株の期間を考慮して調査した初めての研究である。

本研究では、日本でオミクロンBA.5サブバリエントが優勢である時期に、COVID-19ワクチン接種が、不安障害を除くすべての精神障害の発生率を有意に低下させることが確認された。

これは新たな発見であり、以前の研究ではオミクロン BA.5 期間中のワクチン接種と COVID19 罹患後精神障害との関連は評価されていなかった。ワクチン接種者がオミクロン BA.5 期間中に精神障害の発生リスクが低下したという結果は、このサブバリエーションの COVID19 罹患後症状の発生率の相対的な低下と、急性期間中の重症化に対するワクチン誘導保護の組み合わせの影響によるものが考えられる。一報、比較的大規模な研究対象者数にもかかわらず、ワクチン接種は気分障害および不安障害との間に強い統計的関連を示さなかったことは、不安およびうつ病障害が一般的な COVID19 罹患後症状であるという既存の報告とは対照的であった (Al-Aly et al., 2022)。この違いは、アウトカムの追跡期間の違いによって影響を受けた可能性がある。Al-Aly et al. は 6 か月の追跡期間を使用したものの、本研究は 3 か月の追跡期間を使用している。日本におけるより長い追跡期間を持つさらなる調査が必要かもしれない。

本研究には以下の限界点がある。第 1 に、研究対象者は 3 つの自治体からのみ対象となっているため、本解析結果の一般化可能性が低下している。さらに、研究対象者は国民健康保険または後期高齢者医療制度に加入している人々で構成されている。第 2 に、医療レセプトデータからは、各 COVID-19 症例を感染させた実際の SARS-CoV-2 変異体を特定することができない。そのため、各期間の COVID-19 症例には、非主要変異体によって感染した患者が含まれている可能性がある。第 3 に、研究は医療レセプトデータを使用して実施されたため、診断基準や検査結果などの詳細な臨床情報を含まず、初期感染やその後の精神障害の重症度の違いを検討することができなかった。第 4 に、家庭特性や社会経済的要因がワクチン接種状況や COVID19 罹患後精神障害の発生に与える影響を考慮することができなかった。第 5 に、本研究は 65 歳以上の高齢者に焦点を当てている。したがって、本結果は若年者の関連を示すものではない。さらに、65 歳

以上の人々は複数の共存疾患を持つ可能性が高く、モデルで調整されたもの以外の病状を持つこともある。これらの限界点はあるものの、本研究では、COVID-19 ワクチン接種がデルタ期間中の精神症状の減少、およびオミクロン BA.5 期間中に不安障害を除くすべての精神症状の減少と関連していることを示すことができた。

E. 結論

本研究では、日本におけるデルタ波およびオミクロン波中の COVID19 感染後の 3 か月以内に発生する精神障害と COVID-19 ワクチン接種との関連を評価した。ワクチン接種はデルタ期間中の精神病性障害のリスクを減少させることと関連していたが、オミクロン BA.5 期間中には器質性精神障害、精神病性障害、気分障害、不眠症のリスクを低下させることが観察された。他の変異株が続々と出現し、支配的になる中、これらの関連についての将来の研究は、流行している変異株を考慮して実施されるべきである。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Murata F, Maeda M, Murayama K, Nakao T, Fukuda H. Incidence of post-COVID psychiatric disorders according to the periods of SARS-CoV-2 variant dominance: The LIFE study. *Journal of Psychiatric Research* 2024; 174: 12-18.
2. Murata F, Maeda M, Murayama K, Nakao T, Fukuda H. Associations between COVID-19 vaccination and incident psychiatric disorders after breakthrough SARS-CoV-2 infection: The VENUS Study. *Brain Behavior and Immunity* 2024; 117: 521-528.

2. 学会発表

1. 村田典子, 前田恵, 福田治久. コロナウイルス変異株流行期別における COVID-19 罹患後精神症状の発生率: VENUS Study. 第 34 回日本疫学会学術総会. 2024 年 1 月 31 日~2 月 2 日.

大津.

2. 村田典子, 前田恵, 福田治久. 新型コロナウイルスワクチン接種とコロナウイルス罹患後精神症状発現との関連性: VENUS Study. 第 27 回日本ワクチン学会・第 64 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会. 2023 年 10 月 21 日~22 日. 静岡.
3. 福田治久. 新型コロナウイルス感染症罹患後における精神症状の発生状況. 第 119 回日本精神神経学会学術総会. 2023 年 6 月 22 日~24 日. 横浜.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1.特許取得

該当なし

2 実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし