

「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、LIFE Study の医療レセプトデータと HER-SYS の COVID-19 感染者情報を用い、罹患後に新規発症した精神症状に対する薬物治療の導入時期・使用薬剤・継続期間などの trajectories を記述的に明らかにした。2020 年 5 月～2023 年 4 月に COVID-19 に罹患し、その後 2 か月以上精神症状の治療を受けた患者 205 例のうち、薬物治療を受けたのは 111 例（54.1%）であった。抗精神病薬や抗うつ薬、睡眠薬が使用され、導入時期や継続期間には大きな個人差がみられた。治療は 7 割が病院で開始されており、プライマリ・ケア医での対応を前提とした現行のガイドラインと乖離があることが示唆された。本研究は COVID-19 後精神症状に対する診療実態を可視化し、今後のガイドライン策定やケア体制整備の基盤となる知見を提供するものである。

A.研究目的

本研究の目的は、医療レセプトデータと COVID-19 感染者情報（HER-SYS）を用いて COVID-19 罹患後に新規発症した精神症状の治療パターンを明らかにすることである。具体的には、COVID-19 罹患後 1 年間における初発の精神症状患者について、(1) 治療医療機関の種類（プライマリ・ケア vs. 病院診療）、(2) 実施された薬物治療の内容および、(3) 各薬剤の使用期間・継続期間・処方パターンを明らかにし、得られた知見を既存のマネジメントガイドラインと比較検討する。本研究では、COVID-19 罹患後症状への効果的な介入戦略策定や、臨床現場での適切なケア体制構築について、今後検討する際の参照データを提供することを目指す。

B.研究方法

(1) データベース

本研究は LIFE Study のデータを用いた研究である。LIFE Study は九州大学が実施している多地域コホート研究であり、国民健康保険加入者と後期高齢者医療制度加入者の医療レセプトデータや新型コロナウイルス感染症の感染者に関する情報が含まれる「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（HER-SYS）」が含まれる。HER-SYS とは、主に自治体や医療

機関が利用し、COVID-19 感染者に関わる情報を入力するシステムである。2020 年 5 月末から運用が開始し、2022 年 9 月 25 日の間の全ての COVID-19 感染者の情報が登録されている。しかし 9 月 26 日以降は COVID-19 感染者のうち、高齢者や妊婦など重症化リスクがある者の情報のみが登録されている。

本研究では LIFE Study に参加している 1 自治体の国民健康保険及び後期高齢者医療保険の加入者を対象にしたレセプトデータ及び HER-SYS データを用いて、記述疫学研究を行った。研究対象者は 2020 年 5 月から 2023 年 4 月までの COVID-19 感染者で、COVID-19 発症後少なくとも 2 ヶ月以上継続して精神症状の治療を受けた者を対象とした。精神疾患の発症は、先行研究と同様に、医療レセプトデータの ICD-10 コードにおいて各 F コード（精神及び行動の障害）に該当する診断と不眠症と定義し、以下のように定義した（F0, F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7, F8, F9, 不眠症）。除外基準は、COVID-19 感染日より過去 6 ヶ月以内に各 F コードあるいは不眠症で治療した経験のある者と設定した。例えば、コロナ感染前 6 ヶ月以内に F0 の治療歴のある場合、F0 を評価する際には解析対象者から除外したが、F0 以外の精神疾患を評価する際には F0 の治療歴があったとしても評価対象疾患の治

療歴のない者は解析対象者に含めた。

(2) 評価項目

解析対象者のそれぞれについて、COVID-19 感染月を 0 ヶ月目としてその後 12 ヶ月目までの計 13 ヶ月間を月単位で追跡し、以下の項目を評価した：(1)薬物治療内容、(2)薬物処方医療機関の種別、(3)各薬剤の使用期間。(1)薬物治療内容は、ICD-10 コードの F コードのいずれかで診断されており、かつ治療薬が処方されている月の薬物治療内容を評価した。治療薬は ATC 分類コードを用いて、N05A (抗精神病薬)、N05B (抗不安薬)、N05C (催眠薬および鎮静薬)、N06A (抗うつ薬)、N06B (精神刺激薬、ADHD 治療薬および向知性薬)、N06D (抗認知症薬) に分類した。さらに、漢方薬の処方内容を確認するために、薬効分類コードが 52 で始める薬剤を漢方薬に分類した。(2)薬剤処方医療機関は追跡期間中に病院(総合病院または精神科病院等)もしくは診療所、もしくは病院と診療所の両方で処方されているかを分類した。(3)各薬剤の使用期間は、薬物治療が 13 ヶ月間の間で実際に処方のあった月を「処方あり」と判断した。また、13 ヶ月の間の処方月数の最小値、最大値、平均値をそれぞれ算出した。

C.研究結果

(1) 解析対象者

解析対象となった 1 自治体において、COVID-19 罹患後に新規に精神症状を発現した者は 205 例であった。そのうち薬物治療のなかった者は 94 例(45.9%)であり、薬物治療のあった者は 111 例(54.1%)であった。全体の平均年齢は 68.4 歳であり、男性割合が 45.9%であった。薬物治療のある群の方が平均年齢は高く、男性割合が高い傾向にあった。

(2) Treatment trajectories

F0 (症状性を含む器質性精神障害) の発現例は 60 例に観察され、そのうち薬物治療が実施されていたのは 34 例(56.7%)であった。薬物治療の導入時期は薬剤の種類によってばらつきがみられた。N05B (抗不安薬) の導入時期の中央値は

1 ヶ月(四分位範囲 0~2 ヶ月)と最も早く、N05A (抗精神病薬)および N05C (睡眠薬)はいずれも中央値 2 ヶ月で、四分位範囲はそれぞれ 0~3 ヶ月と 1~4 ヶ月であった。薬物治療の継続期間も使用薬剤間および患者間で大きく異なっていた。N05A は平均 2.6 ヶ月、N05C は平均 3.8 ヶ月であった。治療導入時期の分布をみると、F0 の新規診断月から薬物治療導入が集中する症例は 34 例中 23 例(67.6%)に認められた。医薬品としては、Quetiapine、Risperidone、Tiapride、Trazodone などが良く使用されていた。

F2 (統合失調症、統合失調症型障害及び妄想性障害) の発現例は 25 例に観察され、そのうち薬物治療が実施されていたのは 18 例(66.7%)であった。N05A (抗精神病薬) は全例で使用されており、次いで N05C (睡眠薬) が処方されていた。N05A は新規診断当月から処方開始される症例が大半であり 18 例中 17 例(94.4%)を占めていた。治療期間は平均 4.1 ヶ月であった。N05A は 13 ヶ月間使用継続される症例が認められる一方で、1 ヶ月のみ使用される症例もあり、患者間で大きなばらつきが観察された。医薬品としては、Risperidone や Quetiapine がよく使用されていた。

COVID-19 罹患後に新規発症した F3 (気分障害) 患者は 31 例あり、そのうち、15 例(48.4%)が薬物治療が実施されていた。大半の症例(86.7%)は、N06A (抗うつ薬) が使用されていた。N06A の使用例の全例において、新規診断 3 ヶ月目以内に治療が開始されていた。治療期間の平均は 4.3 ヶ月(範囲 1~13 ヶ月)であった。また、N05C (睡眠薬) とともに処方される傾向を認めた。医薬品としては、Trazodone がよく使用されていた。

F4 (神経症性障害・ストレス関連障害) の傷病名が出現したのは 55 例であったが、薬物治療が行われたのは 19 例(34.5%)であった。N05B (抗不安薬) と N05C (睡眠薬) が約 6 割の症例において使用されていた。平均的な治療期間は N05B において 2.6 ヶ月、N05C において 3.6 ヶ

月であり、N05C の処方期間の方が長かった。医薬品としては、Diazepam がよく使用されていた。

COVID-19 罹患後に 71 例が不眠症を新規発症していたが、そのうち薬物治療がなされていたのは 43 例 (60.6%) であった。薬物治療がなされた症例のうちの 40 例に N05C (睡眠薬) が使用されていた。40 例中 37 例において診断月当月に薬剤が処方されており、薬剤導入は極めて早期に実施されていた。治療期間の平均は 3.5 ヶ月であった。医薬品としては、Eszopiclone や Risperidone がよく使用されていた。

全症状に対して漢方薬が使用される頻度は多くなかったが、一部の症例に対しては、13 ヶ月間通じて処方されている事例も認められた。

(3) 治療開始場所

精神症状に対する治療開始場所は、どの精神症状に対しても、またどの医薬品に対しても、概ね 7 割が病院において処方されており、診療所での処方はおよそ 3 割であった。

D. 考察

本研究は、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 罹患後の精神症状に対する治療 trajectories を明らかにすることを目的とした。医療レセプトデータおよび HER-SYS データを用いた記述疫学研究であり、2020 年 5 月から 2023 年 4 月に COVID-19 に罹患し、その後 2 か月以上にわたり精神症状の治療を受けた患者を対象に実施した。その結果、患者には抑うつ、不安、不眠、統合失調症、神経症性障害などの診断が確認され、治療薬として、抗精神病薬 (N05A)、抗不安薬 (N05B)、催眠鎮静薬 (N05C)、抗うつ薬 (N06A)、抗認知症薬 (N06D) などが使用されていた。治療の継続期間には疾患や患者ごとにばらつきがみられた。本研究の結果は、日本における COVID-19 罹患後の精神症状に対する治療実態を明らかにするものであり、今後の診療指針策定に貢献する可能性がある。

これまでに複数の大規模疫学研究において、

COVID-19 罹患後に抑うつや不安、不眠などの精神症状が有意に増加することが報告されている。例えば、Taquet らは電子カルテ網を用いたコホート研究において、COVID-19 生存者の約 33%が発症 6 か月以内に何らかの精神神経疾患と診断され、そのうち約 13%が初発例であったと報告している。特に不安障害は 17%前後と高頻度であり、気分障害も約 14%に上っていた。また米国退役軍人を対象とした大規模コホート研究でも、COVID-19 罹患後 1 年間の新規不安障害のリスクが非罹患群に比べ 35%増加 (HR=1.35)、抑うつ障害は 39%増加 (HR=1.39) しており、睡眠障害や認知機能低下のリスクも有意に上昇することが示されている。さらにイギリス Biobank データを用いた研究でも、COVID-19 感染者では 1 年後まで精神疾患全般の発症リスクが約 1.5 倍に増加し、抗精神病薬・抗うつ薬・ベンゾジアゼピン系薬剤など向精神薬の処方率も有意に高かったと報告されている。本研究の結果も、COVID-19 罹患後に抑うつや不安症状を呈する症例が認められる点で概ね先行研究と一致していた。しかしながら、COVID-19 後の精神症状が出現した際の治療 trajectories を評価した研究はほとんどなされていない。本研究は、薬剤の開始時期、薬剤の種別、薬剤の治療期間を患者単位で丁寧に記述することで、治療パターンの可視化に成功したといえる。

本研究には以下にあげる限界点が含まれている。第 1 に、本研究は観察研究のデザイン上、COVID-19 感染とその後の精神症状発現との直接的な因果関係を証明することは困難である。また、社会的ストレスや基礎疾患、既存の精神疾患リスクといった交絡因子が両者の関連に影響を及ぼしている可能性も否定できない。実際、COVID-19 感染後の精神科診断リスクを検討した先行研究においても、既知のリスク因子で調整後なお社会経済的要因などによる残存交絡の可能性が指摘されている。第 2 に、本研究の解析対象は特定の 1 自治体の公的医療保険加入者に限られており、日本全国状況を必ずしも反映

していない可能性がある。社会保険加入者や医療機関を受診していない人々はデータに含まれておらず、サンプリングに偏りが生じうる。実際、Taquet らの先行研究では国際的な電子医療記録ネットワーク（主に米国，その他オーストラリア・英国・スペイン・ブルガリア・インド・マレーシア・台湾など）から約 128 万人規模の COVID-19 患者データが収集されており，本研究よりはるかに広範な集団を対象としている。第 3 に，本研究は医療レセプトデータに基づく解析であるため，医師による診断基準のばらつきや ICD-10 コードの付与の違いによって結果が影響を受ける可能性がある。また，医療レセプトデータからは患者の症状の実際の重症度や主観的な苦痛の程度を正確に把握することは難しい。先行研究においても，このような診療記録データ解析の限界が指摘されており，診断コードに基づくアウトカム評価ではミス分類や残存交絡を完全には排除できず，精神症状の重症度評価にも限界があることが報告されている。一方，医療レセプトデータを使用することで処方薬を網羅的に評価できるという強みが挙げられ，本研究では医療レセプトデータを使用することが適切であったと考えている。

以上のような限界点を有するものの，本研究では，日本の厚生労働省が出している COVID-19 罹患後症状マネジメント [罹患後症状マネジメント編集委員会 2025] を補足可能な知見を提示し得る。症状マネジメントでは，急性・亜急性ストレス反応である一過性の不安，抑うつ，睡眠障害（不眠）などに対しては，入院を要するほどの重症例を除いてはプライマリ・ケア医で対応可能との見解が示されているが，実際には病院受診例が 7 割程度を占めていた。また，これまで未経験の症状に対して今後の経過の見通しを患者に伝えることは難易度の高いコミュニケーションであったが，薬物治療の実施割合，薬物治療

の導入時期，薬物治療の使用薬剤，薬物治療の実施期間に関する情報は，今後の精神症状に対する診療において参照可能な有用な知見を提示するものである。

E. 結論

本研究は，新型コロナウイルス感染症（COVID-19）罹患後の精神症状に対する治療 trajectories を医療レセプトデータを用いて明らかにすることができた。未知の感染症が発生した際の，治療方針の策定は臨床現場に混乱をもたらすものであり，診療ガイドラインが定まらない中での診療にあたっては，日本国内の平均的な治療方法に関する情報，臨床医にとって有益なデータとなりえる。このようなデータが速やかに開示されるシステムの構築が重要になると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

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