

厚生労働科学研究費補助金(地域医療基盤開発推進研究事業)
「地域の実情に応じた医療提供体制の構築を推進するための政策研究」
分担研究報告書(令和6年度)

65歳以上のCOVID-19患者の1年後の転帰と要介護度の変化：奈良県国保データベース解析

研究協力者	竹本聖 (奈良県立医科大学 公衆衛生学講座)
研究分担者	明神大也 (浜松医科大学医学部 健康社会医学講座)
研究分担者	西岡祐一 (奈良県立医科大学 公衆衛生学講座)
研究分担者	野田龍也 (奈良県立医科大学 公衆衛生学講座)
研究代表者	今村知明 (奈良県立医科大学 公衆衛生学講座)

研究要旨

背景:新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の世界的流行は、高齢者にも深刻な影響を及ぼした。しかし、日本の高齢者におけるCOVID-19罹患後の長期生存や要介護度の変化に関するデータは限られている。本研究は、65歳以上の高齢者におけるCOVID-19罹患後の1年生存率と要介護度の変化を評価することを目的として実施した。

方法: 奈良県国保データベースを使用したコホート研究で実施した。2020年2月から2022年8月までに入院した65歳以上のCOVID-19患者2,175名を対象とした。主要評価項目は1年生存率および要介護度の変化とし、Cox比例ハザードモデル解析により予後関連因子を特定した。

結果: 全体の1年生存率は80.9%であり、年齢による差が顕著であった(65-69歳:93.6%、90歳以上:56.6%)。重症度も生存率に大きく影響し、酸素投与不要群で87.5%、酸素投与群で74.0%、人工呼吸器使用群で49.9%であった。デルタ株およびオミクロン株の流行期では重症例は減少したものの、重症患者の生存率は低値であった。要介護度の追跡調査では、入院前に要介護認定を受けていなかった患者の大多数は自立を維持したが、約23%が新たに要介護を必要とする状態となった。多変量解析により、予後不良因子として高齢、男性、糖尿病、血液透析、悪性腫瘍の既往、および入院前の高い要介護度が特定された。

結論: 本研究により高齢者のCOVID-19罹患後の1年生存の経過と要介護度の変化が明らかとなった。これらの知見は、包括的な患者管理の重要性を示すとともに、COVID-19罹患後に関するさらなる研究の重要性を示唆している。

A. 研究目的

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)による感染症(COVID-19)のパンデミックは、2019年末の発生以来、世界の医療体制および経済に甚大な影響を及ぼしてきた。世界各国がこの未曾有の

公衆衛生上の危機による長期的影響への対応に追われる中、高齢者層は特に脆弱な集団として注目されてきた。世界有数の長寿国であり、急速な高齢化が進行する日本において、COVID-19の高齢者への影響は極めて重要な公衆衛生学的課題となっている。パンデミック発生から

4年が経過した現在、高齢者の COVID-19 罹患後の長期生存率および生活の質に関する詳細なデータの蓄積が求められている。本研究では、奈良県国保データベース（奈良県 KDB）を用いて、65歳以上の COVID-19 入院患者を対象に、1年生存率および要介護度の推移を評価するとともに、長期予後に影響を与える要因を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

奈良県KDBを使用したコホート研究で実施した。対象は2020年2月から2022年8月までの期間に、65歳以上かつ COVID-19 の傷病名コードが確定病名で付与されている入院患者を対象として抽出した。評価項目は COVID-19 の診療開始後1年後の生存率とした。また人工呼吸管理を要した患者を診療行為コードから同定し、1年後の生存率を評価した。生存率は生存時間解析(Kaplan-Meier 法)により算出し、群間比較には Log-rank 検定を使用した。本研究の観察タイムラインを図1に示す。

(倫理面への配慮)

本研究は、奈良県立医科大学医の倫理審査（承認番号：1123）を受けて実施した。また、奈良県 KDB データを用いた分析結果は、奈良県庁の公表前審査を受けて承認された。

C. 研究結果

本研究では、COVID-19 と確定診断された入院患者 2,175 人を対象とした。表 2 に COVID-19 患者のベースライン特性を概説する。全体の 1 年生存率は 80.9% であった。層別化すると、男性は 77.3% と有意に生存率が低かったのに対し、女性は 83.8% であった (HR: 1.45, 95%CI: 1.20-1.75, $p < 0.001$) (図 2A)。年齢は生存成績に有意に影響し、90 歳以上の患者の 1 年生存率は 56.6% であったのに対し、65~69 歳では 93.6%、70~79 歳では 91.2%、80~89 歳では 76.0% であった (図 2B)。COVID-19 の重症度を考慮すると、生存成績は大きく異な

った。1年生存率は軽症から中等症 I で 87.5%、中等症 II で 74.0%、重症では 49.9% に過ぎなかった (図 2C)。SARS-CoV-2 の変異株別の生存率を評価したところ、オミクロン株の全生存率は 79.1% (180 日) で、野生株の 87.3%、アルファ株の 79.3%、デルタ株の 83.2% よりやや低い傾向が見られた (図 3A)。さらに、オミクロン株の重症患者の生存率は 25.0% (180 日) と最も低く、野生株は 58.1%、アルファ株は 48.6%、デルタ株は 40.0% であった (図 3B)。

図 4A では、COVID-19 罹患前後における要介護度の変化を評価した。全ての要介護度の区分で一貫して低下が見られた。全死亡患者の 428 人のうち、最も死亡率が高かったのは、感染前に要介護を有していない患者群であった (29%、 $n=127$) (図 4B)。COVID-19 罹患以前に要介護度が高かった患者の死亡率が最も高く、要介護 2 以上では 35% を超えていた (図 4C)。注目すべきは、要介護を有していなかった患者 1,254 人のうち、971 人の患者が COVID-19 後も自立を維持していたが、約 22.6% (1,254 人から 971 人) が要支援 1~2 から要介護 5 までの新たな要介護が必要になったことである (図 4A)。

Cox 比例ハザードモデルによる解析では、生存率の低下に関連するいくつかの因子が同定された。単変量 Cox 比例ハザードモデル解析で同定された予測因子のうち、多変量 Cox 比例ハザードモデル解析では、年齢 (HR: 1.08, 95%CI: 1.06-1.10, $p < 0.001$)、男性 (HR: 1.98, 95%CI: 1.61-2.43, $p < 0.001$)、糖尿病 (HR: 1.35, 95%CI: 1.10-1.66, $p=0.005$)、血液透析 (HR: 2.32, 95%CI: 1.35-3.97, $p=0.002$)、白血病とリンパ腫を含む悪性腫瘍 (HR: 1.68, 95%CI: 1.12-2.51, $p=0.01$)、転移性固形腫瘍 (HR: 2.53, 95%CI: 1.47-4.35, $p < 0.001$)、リウマチ性疾患 (結合組織病) (HR: 1.89, 95%CI: 1.31-2.73, $p < 0.001$)、要介護 1 (HR: 1.60, 95%CI: 1.10-2.32, $p=0.01$)、要介護 2-3 (HR: 2.17, 95%CI: 1.59-2.95, $p < 0.001$)、要介護 4-5 (HR: 2.72, 95%CI: 1.91-3.87, $p < 0.001$) が予後不良の有意な危険因子であった (表

3)。

D. 考察

本研究では、日本における4つの流行株(野生株、アルファ株、デルタ株、オミクロン株)にまたがる COVID-19 患者の背景特性と長期生存率を比較した。全患者における1年生存率は80.7%であった。年齢層別では、90歳以上の患者の生存率は56.6%で、65-69歳:93.6%、70-79歳:91.2%、80-89歳:76.0%であった。これらの結果から、加齢がやはり最も重要な要因の一つであることが示された。COVID-19の重症度別の1年生存率は重症で49.9%、中等度IIは74.0%または軽度から中等度Iは87.5%であった。さらに重症患者をSARS-CoV-2株の4つの変異株別で1年生存率を比較すると、オミクロン株が他のSARS-CoV-2株と比較して重症患者の生存率が最も低い結果であった。COVID-19の重症度は、オミクロン株以降は低下しているが、一旦重症化した患者では予後不良であることが報告されている。本研究からも重症患者の数は、SARS-CoV-2の流行株の経過を通して減少していることが示されたが、デルタ株とオミクロン株で重症化した患者の予後は中長期的に厳しい結果が示された。

本研究は、奈良県の高齢入院患者におけるCOVID-19が要介護度に及ぼす影響を評価している。特筆すべきは、COVID-19後に死亡した患者は、感染前の要支援1から要介護5まで、全ての区分で見られていたことである。COVID-19罹患後の要介護度の変化では、要介護4と5は著しく増加した(図3A)。これらの変化はCOVID-19の重大な影響を示しており、感染前の身体機能が比較的保たれていた患者であっても、死亡または高度な要介護度に増加したと考えられた。逆に、もともと要介護度3-5に分類されていた患者は、要介護度が低い患者よりも死亡率が高かった。要介護度が改善した患者はごく一部であったが、全体的な傾向として予後は悪化した。高齢者のCOVID-19患者の中長期的な生存率は、重症度、SARS-CoV-2株の変異型、併存疾患、当初の要介護度の影響を受けていると推察するのが妥当である。COVID-19患者の予後不

良に関連する中長期的な危険因子については、年齢、男性、糖尿病、血液透析、白血病やリンパ腫を含む悪性腫瘍、転移性固形腫瘍、リウマチ性疾患(結合組織疾患)が示されていたが、これらの予後不良因子、特に併存疾患は、すでに先行研究で示されたCOVID-19の重症度と短期死亡率に関する因子と同様であることが示された。

E. 結論

本研究は、日本の高齢者COVID-19患者の1年生存率および要介護度の変化に関する報告である。重症患者における予後因子は、高齢者のCOVID-19罹患における治療や時に意思決定、医療資源配分に役立つ可能性が示唆される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

未定

2. 学会発表

竹本聖. 65歳以上のCOVID-19患者の1年後の転帰:奈良県国保データベース解析. 第83回日本公衆衛生学会総会

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

3. その他

なし

表 1. COVID-19 と併存疾患の ICD-10 コード

COVID-19 and Comorbidities	ICD-10
Coronavirus disease 2019 (COVID-19)	U071; U072
Hypertension	I10; I110; I19; I20; I29; I39; I50; I51; I52; I58; I59
Coronary artery disease	I200; I201; I208-I214; I219-I21; I228-I236; I238; I240; I241; I248; I249; I251-I256; I258; I259
Atrial fibrillation	I480-482; I489
Dyslipidemia	E106; E116; E146; E780-786; E788; E789
Peripheral arterial disease	I7020; I7021; I7090; I7091; I731; I738; I739; I771
Chronic pulmonary disease (chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and others)	I278; I279; J40-J47; J60-J67; J684; J701; J703
Rheumatologic disease (connective tissue disease)	M05; M06; M315; M32; M33; M34; M351; M353; M360
Diabetes with chronic complications (diabetes with end-organ damage)	E102-E105; E107; E112-E115; E117; E122-E125; E127; E132-E135; E137; E142-E145; E147
Renal disease (moderate or severe renal disease)	I120; I131; N032-N037; N052-N057; N18; N19; N250; Z490; Z491; Z492; Z940; Z992
Chronic heart failure	I110; I130; I132; I255; I420; I425-I429; I43; I50; P290
Dementia	F00-F03; F051; G30; G311
Mild liver disease	B18; K700-K703; K709; K713-K715; K717; K73; K74; K760; K762-K764; K768; K769; Z944
Moderate or severe liver disease	I850; I859; I864; I882; K704; K711; K721; K729; K765-K767
Any malignancy including leukemia and lymphoma	C00-C26; C30-C34; C37-C41; C43; C45-C58; C60-C76; C81-C85; C88; C90-C97
Metastatic solid tumor	C77-C80
Cerebrovascular disease	G45; G46; H340; 160-169
Hemiplegia or paraplegia	G041; G114; G801; G802; G81; G82; G830-G834; G839

ICD = International Classification of Diseases, COVID-19 = Coronavirus disease 2019

表 2. COVID-19 患者の特徴

	All patients n=2175	Mild to Moderate I n=1293	Moderate II n=784	Severe n=98	P value
Sex and age					
Sex, male	971 (44.6)	527 (40.8)	374 (47.7)	70 (71.4)	<0.001
Age, years (SD)	80.2 (8.3)	79.9 (8.3)	81.2 (8.3)	76.2 (6.2)	<0.001
65–69	206 (9.5)	122 (9.4)	68 (8.7)	16 (16.3)	0.05
70–79	873 (40.1)	550 (42.5)	268 (34.2)	55 (56.1)	<0.001
80–89	753 (34.6)	418 (32.3)	311 (39.7)	24 (24.5)	<0.001
≥90	343 (15.8)	203 (15.7)	130–140	<10	0.001
Comorbidity					
Hypertension	1517 (69.7)	846 (65.4)	586 (74.7)	85 (86.7)	<0.001
Coronary artery disease	616 (28.3)	339 (26.2)	241 (30.7)	36 (36.7)	0.01
Chronic heart failure	730 (33.6)	387 (29.9)	284 (36.2)	59 (60.2)	<0.001
Atrial fibrillation	288 (13.2)	152 (11.8)	113 (14.4)	23 (23.5)	0.002
Chronic pulmonary disease (chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and others)	1072 (49.3)	604 (46.7)	409 (52.2)	59 (60.2)	0.005
Diabetes mellitus	664 (30.5)	308 (23.8)	285 (36.4)	71 (72.4)	<0.001
Dyslipidemia	1020 (46.9)	582 (45.0)	384 (49.0)	54 (55.1)	0.05
Peripheral arterial disease	330 (15.2)	173 (13.4)	139 (17.7)	18 (18.4)	0.02
Renal disease	248 (11.4)	120 (9.3)	114 (14.5)	14 (14.3)	0.001
Hemodialysis	42 (1.9)	10–20	23 (2.9)	<10	<0.001
Liver disease	303 (13.9)	151 (11.7)	129 (16.5)	23 (23.5)	<0.001
Any malignancy including leukemia and lymphoma	132 (6.1)	75 (5.8)	50–60	<10	0.68
Metastatic solid tumor	51 (2.3)	32 (2.5)	10–20	<10	0.73
Rheumatologic disease (connective tissue disease)	107 (4.9)	63 (4.9)	40–50	<10	0.90
Cerebrovascular disease	637 (29.3)	349 (27.0)	260 (33.2)	28 (28.6)	0.01
Hemiplegia or paraplegia	51 (2.3)	28 (2.2)	10–20	<10	0.04
Dementia	382 (17.6)	229 (17.7)	140–150	<10	0.001
Care needs level					
No care needs	1254 (57.7)	759 (58.7)	416 (53.1)	19 (19.4)	<0.001
Support level 1–2	248 (11.4)	147 (11.4)	90–100	<10	0.55
Care needs level 1	177 (8.1)	97 (7.5)	70–80	<10	0.03
Care needs level 2	184 (8.5)	108 (8.4)	70–80	<10	0.41
Care needs level 3	135 (6.2)	74 (5.7)	60–70	<10	0.02
Care needs level 4	111 (5.1)	62 (4.8)	40–50	<10	0.07
Care needs level 5	66 (3.0)	46 (3.6)	10–20	<10	0.17
Respiratory therapy					
Oxygen supplementation	854 (39.3)	N/A	775 (98.9)	80 (81.6)	N/A
Non-invasive positive pressure ventilation	<10	N/A	<10	<10	N/A
High-flow therapy	114 (5.2)	N/A	74 (9.4)	40 (40.8)	N/A
Invasive mechanical ventilation	98 (4.5)	N/A	N/A	98 (100)	N/A
Extracorporeal membrane oxygenation	<10	N/A	N/A	<10	N/A
SARS-CoV-2 strain variant					
Wild-type	565 (26.0)	325 (25.1)	197 (25.1)	43 (43.9)	<0.001
Alpha variant	678 (31.2)	296 (22.9)	345 (44.0)	37 (37.8)	<0.001
Delta variant	364 (16.7)	247 (19.1)	107 (13.6)	10 (10.2)	0.001
Omicron variant	568 (26.1)	425 (32.9)	130–140	<10	<0.001
Medication and Renal replacement therapy					
Hydrocortisone	38 (1.7)	<10	<10	20–30	<0.001
Prednisolone	102 (4.7)	34 (2.6)	51 (6.5)	17 (17.3)	<0.001
Methylprednisolone	101 (4.6)	10 (0.8)	65 (8.3)	26 (26.5)	<0.001
Dexamethasone	773 (35.5)	155 (12.0)	536 (68.4)	82 (83.7)	<0.001
Remdesivir	51 (2.3)	10–20	36 (4.6)	<10	<0.001
Baricitinib	43 (2.0)	10–20	22 (2.8)	<10	<0.001
Heparin	425 (19.5)	61 (4.7)	278 (35.5)	86 (87.8)	<0.001
Any antibiotics	588 (27.0)	186 (14.4)	321 (40.9)	81 (82.7)	<0.001
Renal replacement therapy	72 (3.3)	29 (2.2)	29 (3.7)	14 (14.3)	<0.001
Death	428 (19.7)	164 (12.7)	215 (27.4)	49 (50.0)	<0.001

COVID-19 = Coronavirus disease 2019, SD = Standard deviation, N/A = not applicable

表 3. 1 年生存率の Cox 比例ハザードモデル解析

	Univariate Analysis			Multivariable Analysis		
	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
Age	1.10	1.08–1.11	<0.001	1.08	1.06–1.10	<0.001
Male	1.45	1.20–1.75	<0.001	1.98	1.61–2.43	<0.001
Hypertension	2.09	1.64–2.68	<0.001	1.12	0.85–1.48	0.42
Coronary artery disease	1.70	1.40–2.07	<0.001	0.99	0.79–1.24	0.94
Chronic heart failure	2.29	1.89–2.77	<0.001	1.17	0.93–1.47	0.17
Atrial fibrillation	1.69	1.33–2.15	<0.001	1.21	0.93–1.56	0.15
Chronic pulmonary disease (chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and others)	1.26	1.04–1.52	0.019	1.10	0.90–1.33	0.35
Diabetes mellitus	1.35	1.11–1.65	0.003	1.35	1.10–1.66	0.005
Dyslipidemia	0.86	0.71–1.05	0.131	–	–	–
Peripheral arterial disease	1.72	1.37–2.15	<0.001	1.12	0.87–1.44	0.38
Renal disease (moderate or severe renal disease)	1.90	1.49–2.44	<0.001	1.06	0.80–1.42	0.68
Hemodialysis	2.79	1.74–4.47	<0.001	2.32	1.35–3.97	0.002
Liver disease	1.48	1.16–1.89	0.002	1.17	0.91–1.50	0.22
Any malignancy including leukemia and lymphoma	1.85	1.35–2.53	<0.001	1.68	1.12–2.51	0.01
Metastatic solid tumor	2.58	1.68–3.96	<0.001	2.53	1.47–4.35	<0.001
Rheumatologic disease (connective tissue disease)	1.72	1.21–2.46	0.003	1.89	1.31–2.73	<0.001
Cerebrovascular disease	2.09	1.73–2.53	<0.001	1.15	0.92–1.43	0.22
Hemiplegia or paraplegia	2.67	1.74–4.11	<0.001	1.39	0.88–2.20	0.16
Dementia	2.09	1.69–2.58	<0.001	1.14	0.90–1.45	0.28
No care needs	0.26	0.21–0.32	<0.001		Reference	
Support level 1–2	1.29	0.98–1.70	0.07	1.34	0.95–1.87	0.09
Care needs level 1	1.63	1.21–2.19	0.001	1.60	1.10–2.32	0.01
Care needs level 2–3	2.78	2.10–3.69	<0.001	2.17	1.59–2.95	<0.001
Care needs level 4–5	2.25	1.50–3.38	<0.001	2.72	1.91–3.87	<0.001

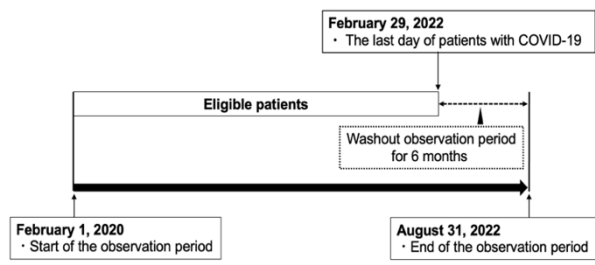
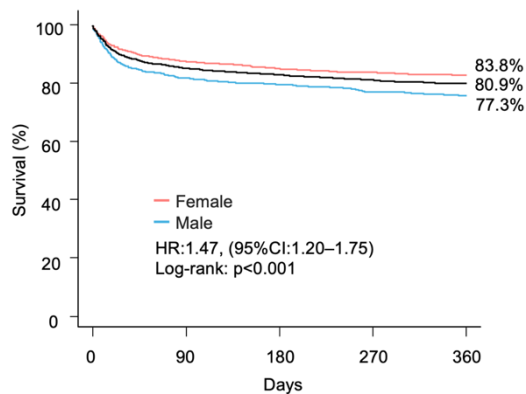


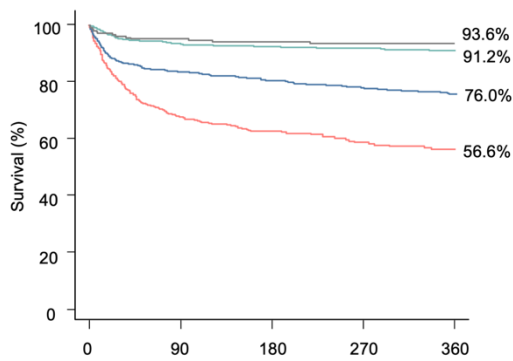
図 1. COVID-19 入院患者の研究の観察タイムライン

(A)



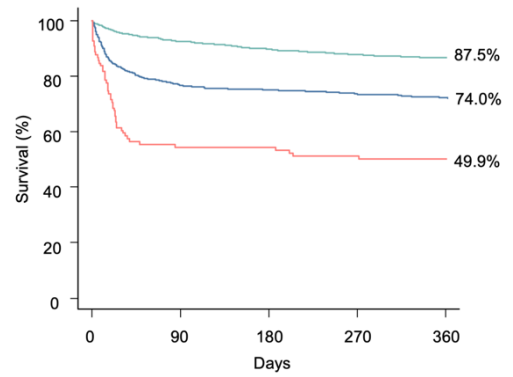
Number at risk	Days	0	90	180	270	360
All patients		2175	1874	1696	1347	1189
Female		1204	1067	957	783	700
Male		971	807	739	564	489

(B)



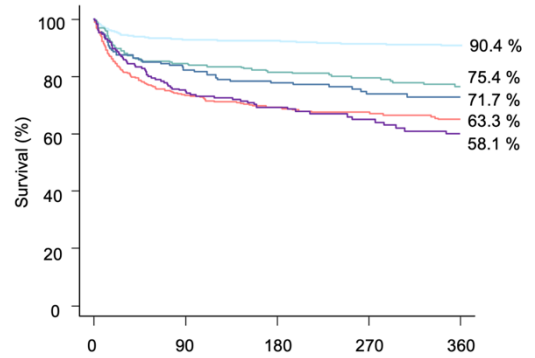
Number at risk	Days	0	90	180	270	360
65-69 years		206	196	182	162	144
70-79 years		873	816	770	642	572
80-89 years		753	629	555	418	360
≥ 90 years		343	233	189	125	113

(C)



Number at risk	Days	0	90	180	270	360
Mild to Moderate I		1287	1192	1054	794	678
Moderate II		760	598	561	483	443
Severe		98	54	54	50	48

(D)

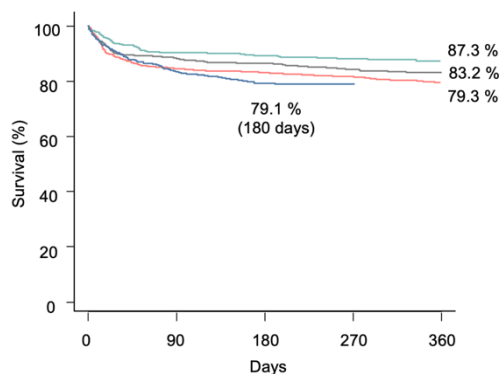


Number at risk	Days	0	90	180	270	360
No care needs		1254	1162	1146	944	877
SL1-2		248	209	188	137	116
CNL1		177	146	127	83	80
CNL2-3		319	231	205	135	120
CNL4-5		177	131	119	63	55

図 2. COVID-19 入院患者の 1 年生存率。(A) 性別ごとに分類した全患者の 1 年生存率。(B) 年齢層別の生存率：65～69 歳、70～79 歳、80～89 歳、90 歳以上(C) 軽症から中等症 I、中等症 II、重症に分類した COVID-19 重症度に基づく生存率の比較(D) 要介護度 (CNL) の区分別の生存率：介護不要、要支援 1～2 (SL1～2)、要介護 1 (CNL1)、要介護 2～3 (CNL2～3)、要介護 4～5 (CNL4～5)

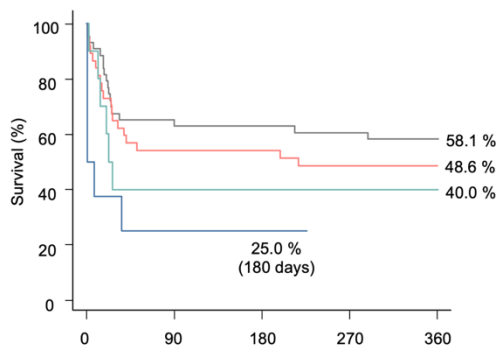
mild to moderate I; 酸素療法なし; moderate II; 呼吸サポート (非侵襲性陽圧換気、高流量療法の有無にかかわらず酸素投与); severe; 体外式膜型人工肺の有無にかかわらず侵襲性機械的人工呼吸器。SL = Support level, CNL = Care Needs level.

(A)



Number at risk	0	90	180	270	360
— Wild type	565	499	488	475	470
— Alpha variant	678	572	564	552	537
— Delta variant	364	329	323	319	182
— Omicron variant	568	474	321	NA	NA

(B)

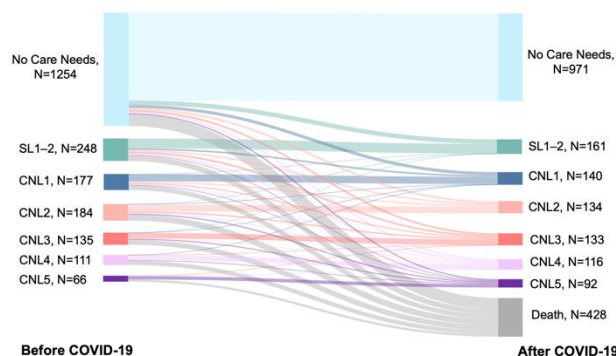


Number at risk	0	90	180	270	360
— Wild type	43	28	28	27	26
— Alpha variant	37	21	21	20	19
— Delta variant	10	<10	<10	<10	<10
— Omicron variant	<10	<10	<10	NA	NA

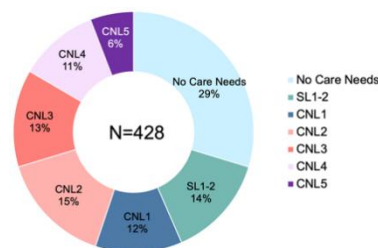
図 3. SARS-CoV-2 変異株別に分類した COVID-19

患者の 1 年生存率。(A) SARS-CoV-2 変異株別に感染した患者の 1 年生存率：野生株 (2020 年 2 月から 2021 年 2 月)、アルファ株 (2021 年 3 月から 2021 年 6 月)、デルタ株 (2021 年 7 月から 2021 年 11 月)、オミクロン株 (2021 年 12 月から 2022 年 3 月)。(B) SARS-CoV-2 変異株別の重症 COVID-19 患者の 1 年生存率の比較。

(A)



(B)



(C)

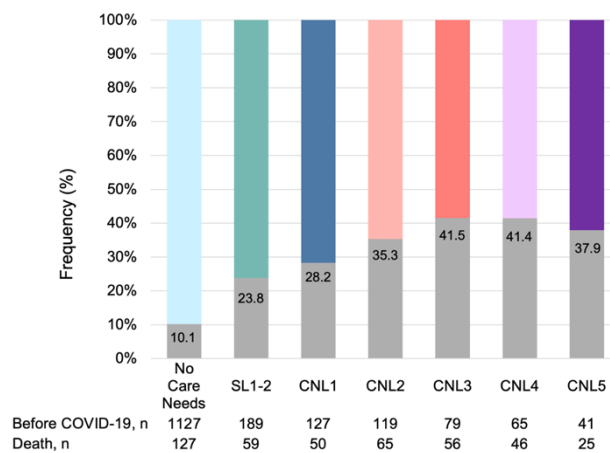


図 4. COVID-19 患者の要介護度の変化と生存の結果。(A) COVID-19 罹患前後の要介護度の変化を示すサンキーダイアグラム。(B) COVID-19 罹患後に死亡した患者の要介護度別の分布。(C) COVID-19

前の各要介護度別に分類した死亡頻度。