

## COVID-19 回復者の後遺症に関する横断研究（アンケート送付による調査） — 大阪市立大学による多施設共同研究 —

大阪公立大学（旧大阪市立大学）大学院医学研究科 臨床感染制御学  
井本 和紀

### 1. 諸言

新型コロナウイルス感染症（以下 COVID-19 [corona virus disease 2019]）は、急性期には無症状から重症の肺炎まで多彩な病態を呈し、合併症として急性呼吸窮迫症候群や血栓塞栓症、その他の感染症の合併、心疾患などが報告されている<sup>1-9)</sup>。一方で、長期的にさまざまな症状を残すことが知られており、post-acute COVID-19 や post-COVID-19、Long COVID や新型コロナウイルス後遺症などと呼ばれる<sup>10-13)</sup>。Long COVID の症状は、倦怠感、息切れ、関節痛、咳嗽、嗅覚障害、味覚障害、頭痛、喀痰増加、下痢など、多岐にわたることが知られており<sup>14-19)</sup>、これまでの報告では実に COVID-19 の発症後 6 ヶ月目までで 35～87% の患者が Long COVID を経験していた<sup>14-17)</sup>。しかし、Long COVID のリスク因子や日常生活へ与える影響についての研究は十分ではない。そこでわれわれは、日本における Long COVID の実態、リスク因子および日常生活に与える影響について、多施設共同研究でアンケートを用いた横断研究を行うこととした。

### 2. 方法

アンケートを用いた横断研究を行った。2020 年 1 月から 2020 年 12 月までの間に、大阪公立大学（旧大阪市立大学）、大阪市立十三市民病院、阪和第二病院、大野記念病院、ベルランド総合病院において COVID-19 と診断された患者を対象とし、症状に関するアンケートを送付した。電話で参加意思確認を行い、同意が得られた患者にアンケートを送付し、アンケートの返送があった患者に関して電子カルテより入院時のデータを収集した。同意が得られなかった患者、連絡が取れなかった患者、死亡していた患者は除外した。アンケートでは基礎疾患のほか、身長・体重、飲酒や喫煙歴、身体的活動度、COVID-19 の診断前・急性期およびアンケート記入時の各種身体症状について調査した。身体症状については、以下の重症度で評価を依頼した。0：まったくない、1：時折もしくは断続的にあるが治療の必要はない、2：中等度。時に調子が悪い日があり、症状のため日常生活に支障がでることがある、3：しばしばひどい症状があり、日常生活動作や物事への集中力に支障をきたす、

4：常に症状があり、他のことを考えることができない。電子カルテからは、COVID-19 発症時の重症度<sup>20-21)</sup>、血液検査データについて収集した。無症状および軽症を軽症群、中等症I/IIおよび重症を重症群として2つの群に分けて統計学的解析を行った。

研究については、大阪公立大学（旧大阪市立大学）大学院医学研究科倫理委員会による承認（No. 2020-270）および各参加病院の倫理委員会の承認を受けて実施した。研究参加者からは電話での口頭同意の後、アンケートとともに書面にて同意を取得した。

### 3.結果

5 病院から 1,150 人の研究対象者が抽出され、そのうち 76 人が死亡しており、572 人は連絡を取ることができなかった。62 人は研究への参加同意が得られず、440 人に対してアンケートを送付した。アンケートを送付した患者のうち、155 人からの返送がなく、最終的に 1,150 人の対象者のうち 285 人から有効な回答が得られた（図 1）。

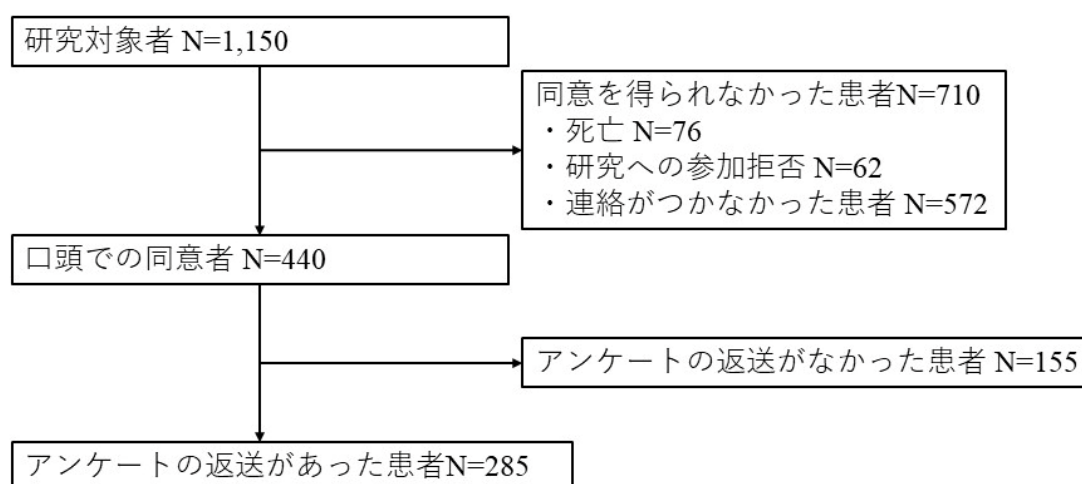


図 1 対象者の選定

年齢中央値は 60 歳、57.2%が男性であった。急性期時の重症度としては、2.1%が無症状、22.2%が軽症、48.8%が中等症I、18.6%が中等症II、7.7%が重症であった。また、もっとも多い基礎疾患としては高血圧症があり、COVID-19 発症からアンケート記入までの期間の中央値は 357 日間であった（表 1）。アンケート回答者のうち、56.1%もの患者が少なくとも 1 つ以上の後遺症状を有していた。軽症群と重症群に分けても、前者で 52.9%、後者で 57.5%が 1 つ以上の後遺症状を残していることが判明した（表 2）。次に COVID-19 発症初期とアンケート実施時の症状および症状の程度を図 2 に示す。急性期には倦怠感が 60%以上、咳嗽および呼吸困難感、食欲低下が 50%以上の患者でみられた。一方でアンケート実施時には急性期同様倦怠感がもっとも頻度の高い症状で 20%にみられた。その他後遺症状として多く見られたのは脱毛（16%）集中力の障害（16%）、記憶力の障害（19%）

が挙げられる。

表 1 参加者の特徴

全患者 (n=285)

	中央値(IQR) or 人数(%)	欠損値
COVID-19 発症からアンケートまでの		
期間	357.00 (299.00–400.00)	0
年齢 (歳)	60.00 (46.00–76.00)	0
男性	163 (57.2%)	0
女性	122 (42.8%)	0
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.44 [21.45–26.37]	3
喫煙者	134 (48.2%)	7
飲酒	210 (74.7%)	4
COVID-19 重症度		
無症状	6 (2.1%)	0
軽症	64 (22.5%)	0
中等症 I	139 (48.8%)	0
中等症 II	53 (18.6%)	0
重症	22 (7.7%)	0

重症度不明	1 (0.4%)	0
-------	----------	---

#### 基礎疾患

高血圧症	84 (29.5%)	0
------	------------	---

糖尿病	51 (17.9%)	0
-----	------------	---

脂質異常症	43 (15.1%)	0
-------	------------	---

慢性心不全	13 (4.6%)	0
-------	-----------	---

呼吸器疾患	14 (4.9%)	0
-------	-----------	---

心血管障害	10 (3.5%)	0
-------	-----------	---

固形悪性腫瘍	4 (1.4%)	0
--------	----------	---

血液悪性腫瘍	2 (0.7%)	0
--------	----------	---

膠原病	3 (1.1%)	0
-----	----------	---

HIV/AIDS	2 (0.7%)	0
----------	----------	---

末梢血管障害	4 (1.4%)	0
--------	----------	---

#### 血液検査所見

WBC (/ $\mu$ L)	5170.00 (3840.00–7120.00)	46
-----------------	---------------------------	----

Lymp (/ $\mu$ L)	1047.50 (734.75–1336.45)	47
------------------	--------------------------	----

PLAT ( $\times 10^4$ / $\mu$ L)	20.00 (15.20–24.95)	46
---------------------------------	---------------------	----

Hb (g/dL)	13.80 (12.60–15.00)	46
Alb (g/dL)	3.70 (3.40–3.98)	47
AST (U/L)	30.00 (22.00–47.00)	46
ALT (U/L)	24.00 (17.00–42.50)	46
Cre (mg/dL)	0.77 (0.61–0.94)	47
LDH (U/L)	242.00 (192.00–315.50)	46
CK (U/L)	72.00 (43.00–124.00)	50
CK-MB (ng/mL)	5.00 (4.25–6.50)	279
CRP (mg/dL)	2.59 (0.58–6.50)	46
Na (mEq/L)	138.00 (136.00–140.00)	46
K (mEq/L)	3.90 (3.60–4.20)	47
D-dimer (μg/mL)	0.80 (0.60–1.27)	77
FDP (μg/mL)	4.30 (3.73–6.28)	263
Ferritin (ng/mL)	490.00 (180.00–942.00)	92
PCT (ng/mL)	0.04 (0.03–0.07)	154
KL-6 (U/mL)	247.00 (191.50–356.50)	154
PT (seconds)	10.60 (10.30–11.10)	116

---

略語 : IQR, interquartile range; COVID-19, coronavirus disease 2019; HIV, human

immunodeficiency virus; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HIV, human immunodeficiency virus; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; WBC, white blood cell; Lymph, lymphocytes; PLAT, platelet; Hb, hemoglobin; Alb, albumin; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; Cre, creatinine; LDH, lactate dehydrogenase; CK, creatine kinase; CRP, C-reactive protein; Na, natrium; K, kalium; FDP, fibrin degradation product; PCT, procalcitonin; PT, prothrombin time.

表 2 1つ以上の後遺症状を有していた患者数

	% (人数)	95% CI
<b>全患者(N = 285)</b>		
1つ以上の後遺症状を有していた患者(急性期)	85.26% (234)	80.6–89.2%
1つ以上の後遺症状を有していた患者(アンケート時)	56.1% (160)	50.2–62.0%
<b>軽症群(N = 70)</b>		
1つ以上の後遺症状を有していた患者(急性期)	85.71% (60)	75.3–92.9%
1つ以上の後遺症状を有していた患者(アンケート時)	52.9% (37)	40.6–64.9%
<b>重症群(N = 214)</b>		
1つ以上の後遺症状を有していた患者(急性期)	85.05% (182)	79.6–89.5%
1つ以上の後遺症状を有していた患者(アンケート時)	57.5% (123)	50.6–64.2%

略語 : CI, confidence interval; COVID-19, coronavirus disease 2019.

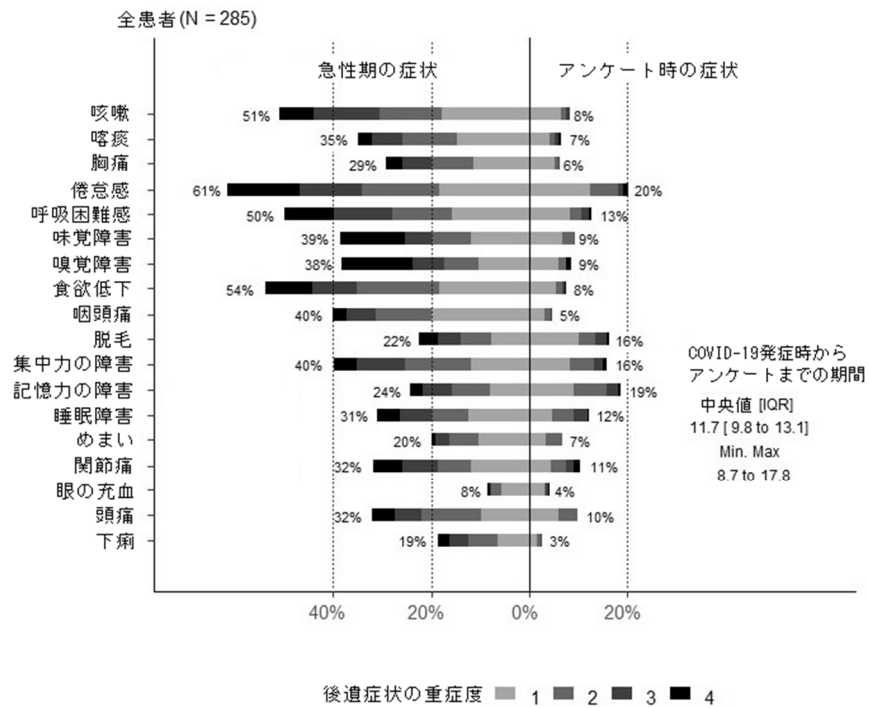


図2 急性期およびアンケート実施時の各後遺症状の分布

次にそれぞれの後遺症のリスク因子について回帰分析を行った (図3)。特に強い関連性 (オッズ比 [OR]  $\geq 4$ ) がみられた因子と症状として、年齢と咳嗽、COVID-19 急性期の重症度と喀痰、胸痛、呼吸困難感、咽頭痛、下痢、高血圧と咽頭痛、脂質異常症と充血であった。逆に、COVID-19 急性期の重症度と倦怠感、味覚障害、嗅覚障害、脱毛、不眠については関連性が認められなかった。

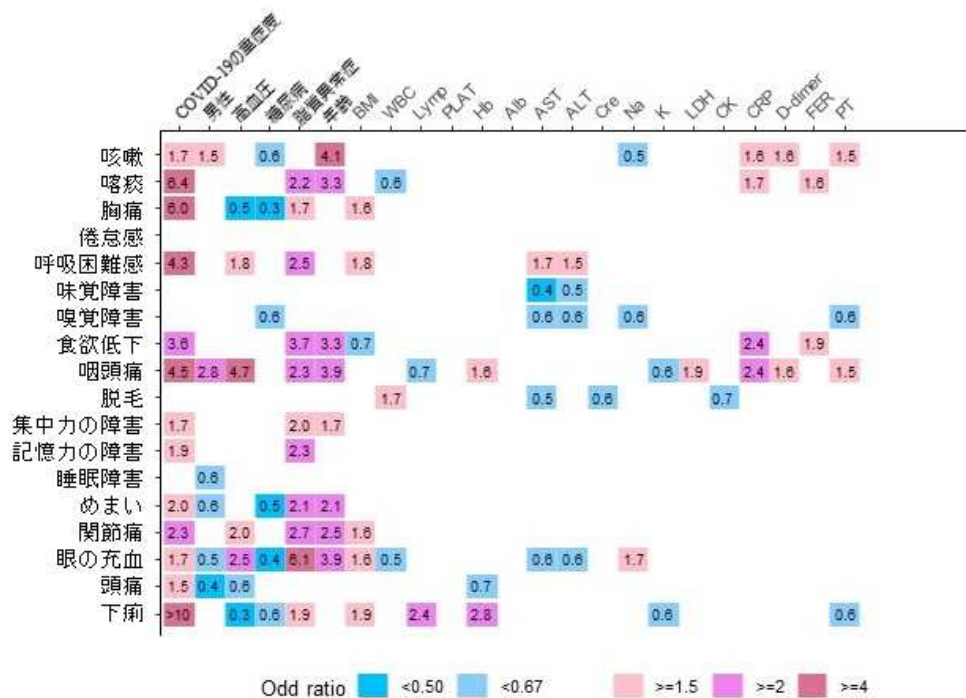


図3 後遺症状とリスク因子の関連性に関する回帰分析

#### 4.考察

これまでの海外からの Long COVID の罹患率の報告では、罹患後 2 ヶ月時点で 87.4%<sup>16)</sup>、6 ヶ月時点で 76%<sup>18)</sup>の患者が何らかの後遺症状を有していた。今回のわれわれの研究では、これらの既報よりも時間が経過した後の Long COVID の調査であり、有症状者の割合が 56.1%というのは妥当な結果であると考えられる。そして、後遺症状の重症度を考慮しなければ、COVID-19 自体の重症度が軽症であっても重症であっても後遺症の有病率に大きな差は認められなかった。アンケート実施時の後遺症状の分布についてみると、倦怠感・脱毛・集中力の障害・記憶力の障害・睡眠障害・関節痛・頭痛が各分類で 10%以上の患者で認められた。既報では、COVID-19 発症後 2~3 週間後では 30%以上の患者で倦怠感・咳嗽・眼の充血・呼吸困難感がみられ<sup>15)</sup>、同様に COVID-19 発症後 4~8 週間後の研究では倦怠感・呼吸困難感・精神的な問題・集中力の問題が 30%以上の患者でみられた<sup>17)</sup>。さらには発症後 6 ヶ月後の患者を対象とした研究では、倦怠感は 60%を超える患者で残存していた<sup>18)</sup>。今回の日本人を対象とした研究でも、もっとも多くみられた後遺症状は倦怠感であり、これも海外からの研究と一致していたことがわかった。その他の症状については有病率が研究によって大きく異なっており、研究を行った時期、発症からの時間、SARS-CoV-2 の流行株によって異なっている可能性がある。

後遺症状の重症度、つまり日常生活への影響について考慮すると、今回の調査で重症度



3~4 がもっとも日常生活への影響が大きいと考えられる。脱毛・集中力の障害・記憶力の障害・不眠・関節痛で重症度 3~4 である割合が高かった (図 2)。

Moreno-Pérez らによって COVID-19 後遺症のリスク因子について検討された研究が報告されているが、有意なリスク因子を検出できていなかった<sup>22)</sup>。これは、残っていた症状にかかわらず後遺症の有無に関してのリスク因子を検討していたことが理由として考えられる。各症状の原因が同一であるとは考えにくく、われわれは各症状に分けてリスク因子について検討することとした。その結果、後遺症状と関連の強いリスク因子について検出することができた (図 3)。喀痰や呼吸困難感には COVID-19 の重症度と強い関連性がみられ、OR は高くないものの喀痰にも COVID-19 の重症度との関連性がみられた。仮説として、COVID-19 の重症度が高ければ肺の器質的な障害が起りやすく、呼吸器に関連した後遺症状を残しやすいのかもしれない。これまでの報告でも、COVID-19 の重症度が高いと呼吸機能の障害が残りやすいことが報告されている<sup>18)</sup>。また、これらの呼吸器症状と同様に、胸痛・咽頭痛・下痢の後遺症状についても急性期の COVID-19 の重症度がリスク因子となっていた。COVID-19 患者における消化器症状は、消化管の免疫機構や腸内細菌叢のバランスの変化が原因である可能性が指摘されている<sup>23)</sup>。さらに COVID-19 と下痢との関連性についての報告もあり<sup>24)</sup>、COVID-19 の重症度が高かった患者では長期的な免疫機構や腸内細菌叢の破綻が下痢の原因となっているのかもしれない。胸痛については、COVID-19 罹患後 71 日まで心筋の炎症が残存しており、それが長期的な胸痛に関与している可能性が挙げられている<sup>25)</sup>が、これについては今後も検討が必要である。咽頭痛と COVID-19 との重症度の関連については、まったくわかっていないのが現状である。

一方で、倦怠感、味覚／嗅覚障害、脱毛、睡眠障害に関しては COVID-19 の重症度との関連性を認めなかった。倦怠感と COVID-19 の重症度に関連性がないことはこれまでにも報告されており<sup>26)</sup>、若年者やワクチン接種者、またすでに COVID-19 罹患歴があるなど COVID-19 発症時重症化リスクが低い人であっても、COVID-19 を発症することで後遺症状を残す可能性が十分にあることが示唆された。

本研究では後遺症状からの回復期間についても調査しているが、多くの患者でみられた倦怠感・脱毛・睡眠障害では 1 年を経過しても改善していないことが多かった (表 3)。これらの症状については、COVID-19 の重症度と関連がなかった症状、軽症者でも残しうる症状であることも注目すべき点だと思われる。

われわれの研究にはいくつかの限界がある。第一に、横断研究であることから COVID-19 の罹患から調査までの期間が一定ではなく、感染した SARS-CoV-2 の株も異なっている可能性がある。第二は、選択バイアスと想起バイアスの可能性である<sup>27)</sup>。Long COVID に苦しんでいる患者では今回行ったような研究への参加意欲が強く、後遺症状の残らなかった患者では研究に興味をもたなかった可能性があり、後遺症の有病率を多く見積もっている可能性がある。また、急性期や経過中の症状をどこまで正確に思い出せるかは、

個人差があることは否定できない。最後に、今回の調査で Long COVID のリスク因子を明らかにできたものの、後遺症を防ぐには感染予防に努めるしかなく、治療法については検討できていない。

## 5.結語

われわれの研究から、COVID-19 罹患後 1 年間が経過しても、多くの人が Long COVID、COVID-19 の後遺症に苦しんでいることが明らかとなった。COVID-19 の後遺症状としての倦怠感・嗅覚障害・味覚障害・脱毛・睡眠障害は、日常生活への影響も大きく、急性期に無症状や軽症であっても長期的に残る可能性のある症状である。COVID-19 重症化リスクのない人であっても感染予防に努めることは重要である。

## 6.文献

- 1) Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a Report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323: 1239-1242.
- 2) Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS? *Crit Care*. 2020; 24: 198.
- 3) Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75: 295073.
- 4) Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020; 46: 1089-1098.
- 5) Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020; 191: 145-147.
- 6) Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin. Infect Dis*. 2020; 71: 2459-2468.
- 7) Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020; 81: 266-275.
- 8) Long B, Brady WJ, Koefman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020; 38: 1504-1507.
- 9) Linschoten M, Peters S, van Smeden M, Jewbali LS, Schaap J, Siebelink HM, et al. Cardiac complications in patients hospitalized with COVID-19. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020; 9:

817-823.

- 10) Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020; 370: m3026.
- 11) Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021; 372: n136.
- 12) Mahase E. Covid-19: what do we know about “long covid”? *BMJ*. 2020; 370: m2815.
- 13) Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med*. 2021; 268: 113426.
- 14) Wang X, Xu H, Jiang H, Wang L, Lu C, Wei X, et al. Clinical features and outcomes of discharged coronavirus disease 2019 patients: a prospective cohort study. *QJM*. 2020; 113: 657-665.
- 15) Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Rose EB, Shapiro NI, Files DC, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network-united states, March–June 2020. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69: 993-998.
- 16) Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324: 603-605.
- 17) Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, Mclean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J. Med Virol*. 2021; 93: 1013-1022.
- 18) Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397: 220-232.
- 19) Miyazato Y, Morioka S, Tsuzuki S, Akashi M, Osanai Y, Tanaka K, et al. Prolonged and late-onset symptoms of coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020; 7: ofaa507.
- 20) Ministry of Health, Labour and Welfare. Guide for Coronavirus Disease 2019. <https://www.mhlw.go.jp/content/000904149.pdf>. Accessed March 23, 2022.
- 21) National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines, clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>. Accessed March 23, 2022.
- 22) Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J. Infect*. 2021; 82, 378-383.
- 23) Silva Andrade BS, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, Dos Santos Freitas A, et al. Long-COVID and post-COVID health complications: an up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. *Viruses*. 2021; 13: 700.
- 24) Wan Y, Li J, Shen L, Zou Y, Hou L, Zhu L, et al. Enteric involvement in hospitalized patients with COVID-19 outside Wuhan. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5: 534-535.

25) Akbarialiabad H, Taghrir MH, Abdollahi A, Ghahramani N, Kumar M, Paydar S, et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection*. 2021; 49: 1163-1186.

26) Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLOS ONE*. 2020; 15: e0240784.

27) Wang X, Cheng Z. Cross-sectional studies: strengths, weaknesses, and recommendations. *Chest*. 2020; 158: S65-S71.

## 7.成果発表

### 学会発表

・井本和紀、山田康一、掛屋弘. Long COVID の実態とリスク因子に関する多施設共同研究. 第 70 回日本化学療法学会西日本支部総会. 長崎. 2022.

### 雑誌論文

・ Imoto W, Yamada K, Kawai R, Imai T, Kawamoto K, Uji M, Kanda H, Takada M, Ohno Y, Ohtani H, Kono M, Hikiishi A, Eguchi Y, Namikawa H, Kawaguchi T, Takeya H. A cross-sectional, multicenter survey of the prevalence and risk factors for Long COVID. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 22413.