プレスリリース

慶應義塾大学

2022 年 6 月 2 日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の罹患後症状に関する国内最大規模調査報告について

ー診断 12 ヵ月後で約 1/3 に一つ以上の症状が残存ー

ー診断 3 ヵ月後に罹患後症状を一つでも有すると、健康に関連した QOL 低下、不安や抑うつ傾向、COVID-19 に対する恐怖感、睡眠障害が増強ー

慶應義塾大学医学部内科学教室（呼吸器）を中心とする研究グループは、同内科学教室（呼吸器）の福永興壱教授、内科学教室（消化器）の金井隆典教授をはじめとする「コロナ制圧タスクフォース」（注 1）での実績をもとに、全国 27 施設において、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）と確定診断され入院加療をうけた 18 歳以上の 1,000 例規模の症例を対象とする多施設共同調査研究を、2020 年 11 月から 2022 年 3 月末日まで実施しました。

本研究では、COVID-19 罹患後によくみられる 24 項目の症状（罹患後症状、注 2）の有無を、入院中、診断 3 ヵ月後、6 ヵ月後及び 12 ヵ月後に渡り各症状の有無について、回答用紙あるいはスマートフォンアプリを用いたアンケート調査を行いました。また国際的に使用されている各種質問票（注 3）を用いて、健康に関連した QOL への影響、不安や抑うつの傾向、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も調査しました。

解析した症例の性別比は、既に報告されている他の研究の COVID-19 入院症例の性別比に概ね合致し、男性が多い構成でした。また、各世代で偏ることなく分布していました。

何らか一つ以上の症状を認めた割合は、時間の経過とともに統計学的有意に経時的に低下していましたが、診断から 12 ヵ月経過後も約 1/3 の方に何らか一つ以上の症状が残存していることが確認されました。また、診断後 3 ヵ月の時点の解析で罹患後症状が 1 つでも存在すると、健康に関連した QOL の低下、不安や抑うつ傾向の増加、新型コロナウイルスに対する恐怖感の増長、睡眠障害の増悪、労働生産性の低下などの影響があることが判明しました。

本研究は、日本における COVID-19 罹患後症状に関するこれまでで最大規模の調査であり、また経時的に、退院までに認めた症状、3 ヵ月後、6 ヵ月後、12 ヵ月後と長期に渡り罹患後症状を検討した初めての報告になります。さらに、各罹患後症状の有症状の比率だけでなく、国際的に確立された各種質問票を用いて調査を行っており、多面的で定量性が高く、比較解析が容易な報告である点でも国内では初めてになります。

今後、本研究グループは、引き続き集計したデータに基づいて詳細な解析を進めることで、日本における COVID-19 罹患後症状の実態を明らかにし、その罹患後症状に対する医学的なアプローチだけでなく、政策にも寄与していきたいと考えています。

1. 研究のポイント

- 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）罹患後に長期に持続する罹患後症状が諸外国から徐々に報告されていますが、日本における COVID-19 罹患後症状の調査の報告は少なく、また内容も罹患後症状の比率（割合）の報告が中心でした。
- 本研究は、日本で初めて 1,000 例規模の症例を対象に、COVID-19 罹患後症状全般に関して実態調査を実施し、さらに健康に関連した QOL への影響、不安や抑うつの傾向、COVID-19 に対する恐怖感、睡眠障害に関して、国際的に確立した各種質問票を用いて、多面的で定量性が高く、比較解析が容易な方法にて国内で初めて行ったものです。
- COVID-19 罹患後に何らか一つ以上の罹患後症状を認めた割合は、診断 3 ヵ月後には 46.3%（433 名/935 名）、診断 6 ヵ月後には 40.5%（350 名/865 名）、診断 12 ヵ月後には 33.0%（239 名/724 名）と、経時的に低下していましたが、罹患後症状が診断 12 ヵ月後も約 1/3 の患者で遷延している（症状が長引いている）ことを国内で初めて示しました。
- 診断 3 ヵ月後に多い罹患後症状は、上位から、疲労感・倦怠感 20.5%、呼吸困難 13.7%、筋力低下 11.9%でした。
- 診断 6 ヵ月後では、多い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%でした。
- 診断 12 ヵ月後では、倦怠感 12.8%、呼吸困難 8.6%、思考力・集中力低下 7.5%、筋力低下 7.5%でした。
- COVID-19 罹患後に何らか一つ以上の罹患後症状を認めた割合は、男女別では 3 ヵ月後に男性が 43.5%に対して女性は 51.2%と高く、男性より女性の比率が高いことがわかりました。女性に多かった罹患後症状としては、咳、脱毛、頭痛、味覚障害、嗅覚障害でした。一方で、12 ヵ月後に何らか一つ以上の罹患後症状を認めた割合は、男性が 32.1%、女性が 34.5%とその差は縮小していました。
- 世代別では、何らか一つ以上の罹患後症状を認めた割合は、診断 3 ヵ月後で、若年者（40 歳以下）43.6%、中年者（41 歳～64 歳）51.9%、高齢者（65 歳以上）40.1%と、中年者に多い傾向が認められ、これは、6 ヵ月、12 ヵ月でも同様でした。
- COVID-19 罹患時の重症度と、何らか一つ以上の罹患後症状を認めた割合の関係は、診断 3 ヵ月後で、酸素吸入を必要とした患者が 50.3% であったのに対し、必要としなかった患者は 44.0%と前者が高い傾向で、6 ヵ月後と 12 ヵ月後も同様の傾向でした（各々6 ヵ月後で 45.7%対 37.7%、12 ヵ月後で 36.1%対 31.8%）。個別の症状では、酸素吸入を必要とした患者で、呼吸困難、筋力低下、記憶障害、思考力・集中力低下、関節痛、筋肉痛が、酸素吸入を必要としなかった患者に比べて高い比率で認められました。
- 罹患後症状が 1 つでも存在することにより、有意に、健康に関連した QOL は低下し、不安や抑うつの傾向が強くなり、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、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）と感じる人が増加し、睡眠障害を自覚している人が増加しました。
- 3 ヵ月後時点で罹患後症状を有するリスクに関して、女性、入院中に咳、味覚障害、嗅覚障害、下痢、悪心・嘔吐を認めた患者で有意に罹患後症状を認める人の割合が多いことがわかりました。また、入院中に細菌感染を併発した患者、入院中に気管挿管や昇圧剤を使用した重症化症例では、有意に罹患後症状を有する割合が高いことがわかりました。

2. 研究の背景と結果の概要

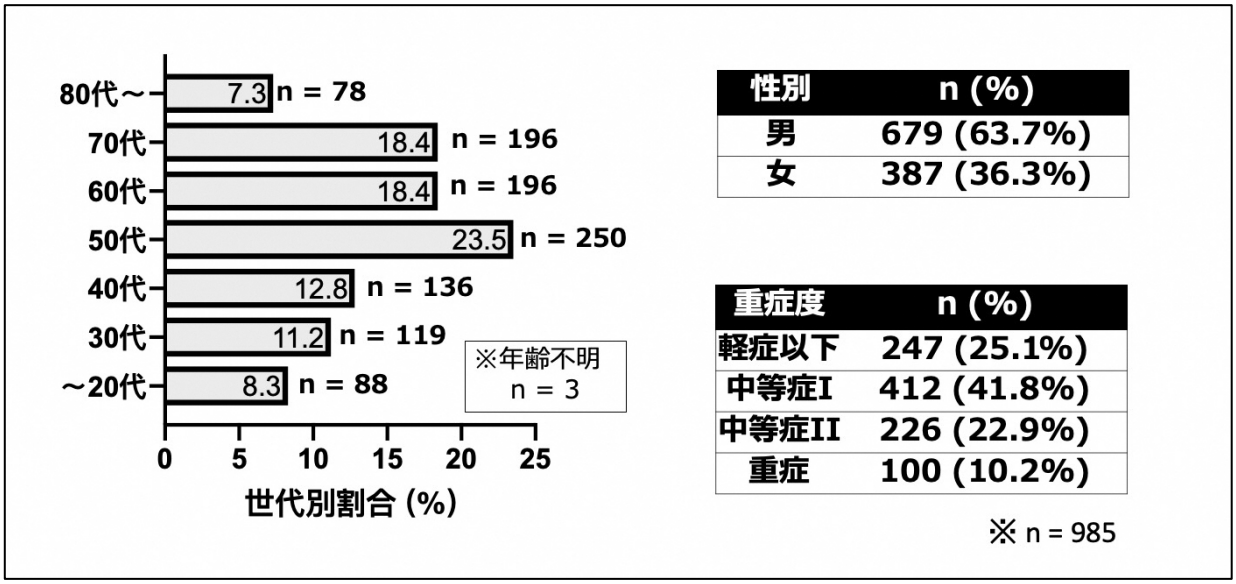
COVID-19 は、コロナウイルス科に属する新興ウイルスによる感染症で、2019 年 12 月に中国武漢で原因不明の肺炎が報告されて以降、瞬く間に日本を含む全世界に感染が拡大しました。ワクチンおよび治療薬が開発され死亡率は下がっているものの、2022 年 5 月 10 日時点で、世界での罹患者は 5 億 1800 万人超、死者は 625 万人を超え、日本での罹患者数は 812 万人超、死者は 2 万 9 千人を超えており、多くの罹患者を日々生み出しています。

2020 年後半から、COVID-19 に罹患し急性期を過ぎた後に、さまざまな全身の症状が遷延することが報告されるようになり、英国では Long COVID、米国では Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection（PASC）、世界保険機関（WHO）では「Post COVID-19 condition（COVID-19 罹患後症状）」と様々な呼び方をされ（注 4）、海外でも大規模調査研究が報告されています。一方で、これまで日本での研究は少なく、和歌山県の 163 例の報告（注 5）や、国立国際医療研究センターの 63 例の報告（注 6）が主でした。

そこで本研究では、全国の参加施設 27 施設に、新型コロナウイルス感染症の確定診断を受けて入院し退院された、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、各施設で原則として一定期間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、診断 3 ヵ月後、診断 6 ヵ月後、診断 12 ヵ月後に、回答用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いました。また同時に各患者の臨床情報（入退院日、年齢、性別、重症度、身体所見、採血データ、治療歴、転帰等）を集積しました。2022 年 3 月末日までに、1,200 例の患者から研究参加の同意を得て、アンケートへの回答を 3 ヵ月目 1,109 例、6 ヵ月目 1,034 例、12 ヵ月目 840 例を回収しており、臨床情報を統合して解析可能な 1,066 例に関して検討しました。

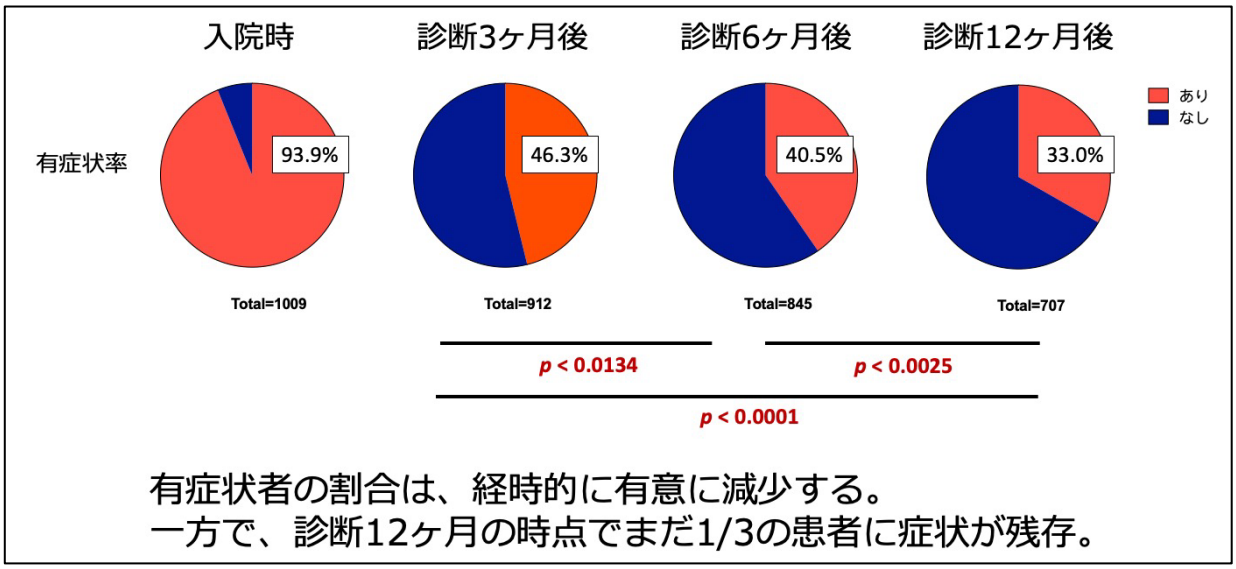
アンケートでは、24 項目の COVID-19 罹患後症状として代表的な症状の有無、発症時期、症状の持続する期間、再発形式を調査しました。また調査の方法として、国際的に使用されている評価尺度（質問票）を用い、健康に関連する QOL（評価：EQ-5D-5L, SF-8）、不安・抑うつ傾向（評価：HADS）、新型コロナウイルスに対する恐怖感（評価：新型コロナウイルス恐怖尺度）、睡眠障害（評価：ピッツバーグ睡眠質問票）、労働生産性（評価：WHO 健康と仕事のパフォーマンスに関する調査票）を評価しました。

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%）で、国立国際医療研究センターによるレジストリ研究（注 7）の 2020 年 12 月 28 日の時点での男女割合、男性 59.4%、女性 40.6%（注 5）と概ね等しく、本中間報告が症例数の限られた中でも解析集団として日本における COVID-19 入院患者を反映していることが示唆されました。また、10 代・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、調査対象も偏ることなく各世代に分散していました（図 1）。



【図 1】研究対象者背景情報

何らか一つ以上の罹患後症状を認めた割合は、診断から退院時までが 93.9%（n = 1,009）、診断 3 ヵ月後には 46.3%（n = 912）、診断 6 ヵ月後には 40.5%（n = 845）、診断 12 ヵ月後には 33.0%（n = 707）と、罹患後症状が診断 12 ヵ月後も約 1/3 の患者で遷延していることがわかりました（図 2）。



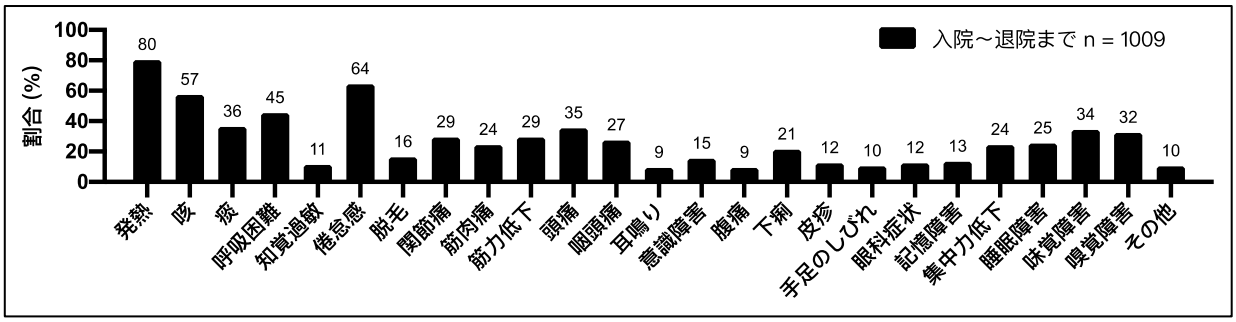
【図 2】一つでも症状を有する被験者の割合、経時変化

認められた罹患後症状は、診断時から退院まででは、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%でした（10%以上のものを抽出）（図 3）。

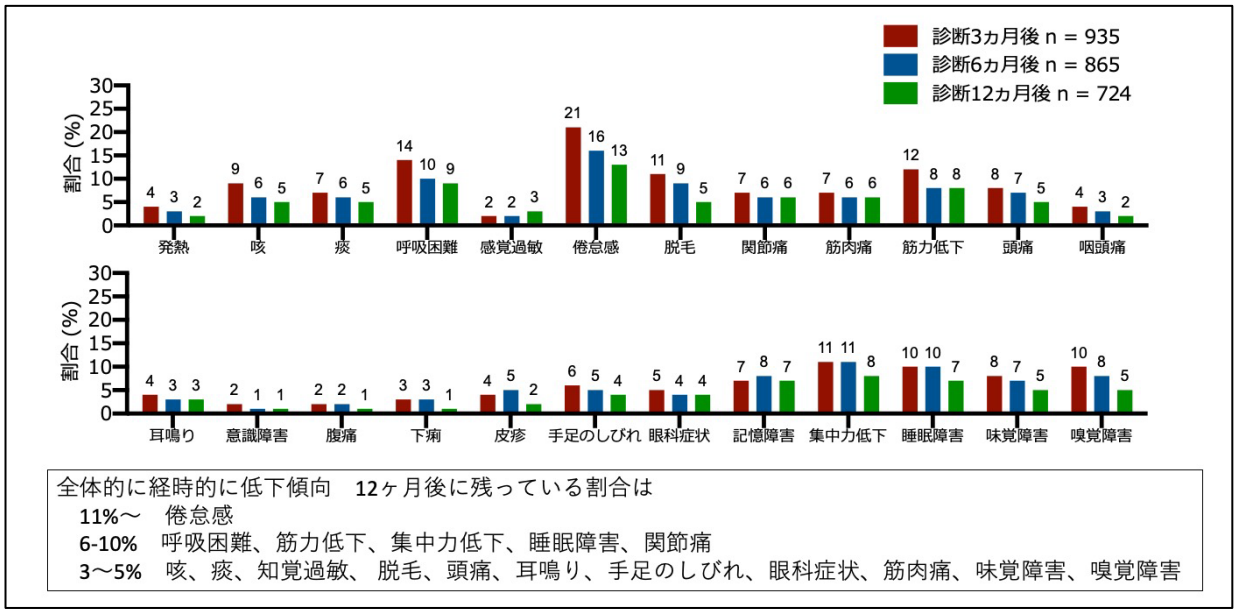
診断 3 ヵ月後では、3%以上残存する罹患後症状は、上位から、倦怠感 20.5%、呼吸困難 13.7%、筋力低下 11.9%、脱毛 11.1%、思考力・集中力低下 10.9%、嗅覚障害 9.9%、睡眠障害 9.6%、咳 8.8%、味覚障害 8.3%、頭痛 8.0%、記憶障害 7.3%、関節痛 6.7%、筋肉痛 6.6%、手足の痺れ 5.5%、熱（37.0 度以上）4.2%、咽頭痛 4.2%、皮疹 4.1%、耳鳴り 3.9%でした（図 4）。

診断 6 ヵ月後では、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%、眼科的症状 4.2%、咽頭痛 3.2%、耳鳴り 3.1%でした（図 4）。

診断 12 ヵ月後では、3%以上残存する罹患後症状は、上位から、疲労感 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%でした（図 4）。



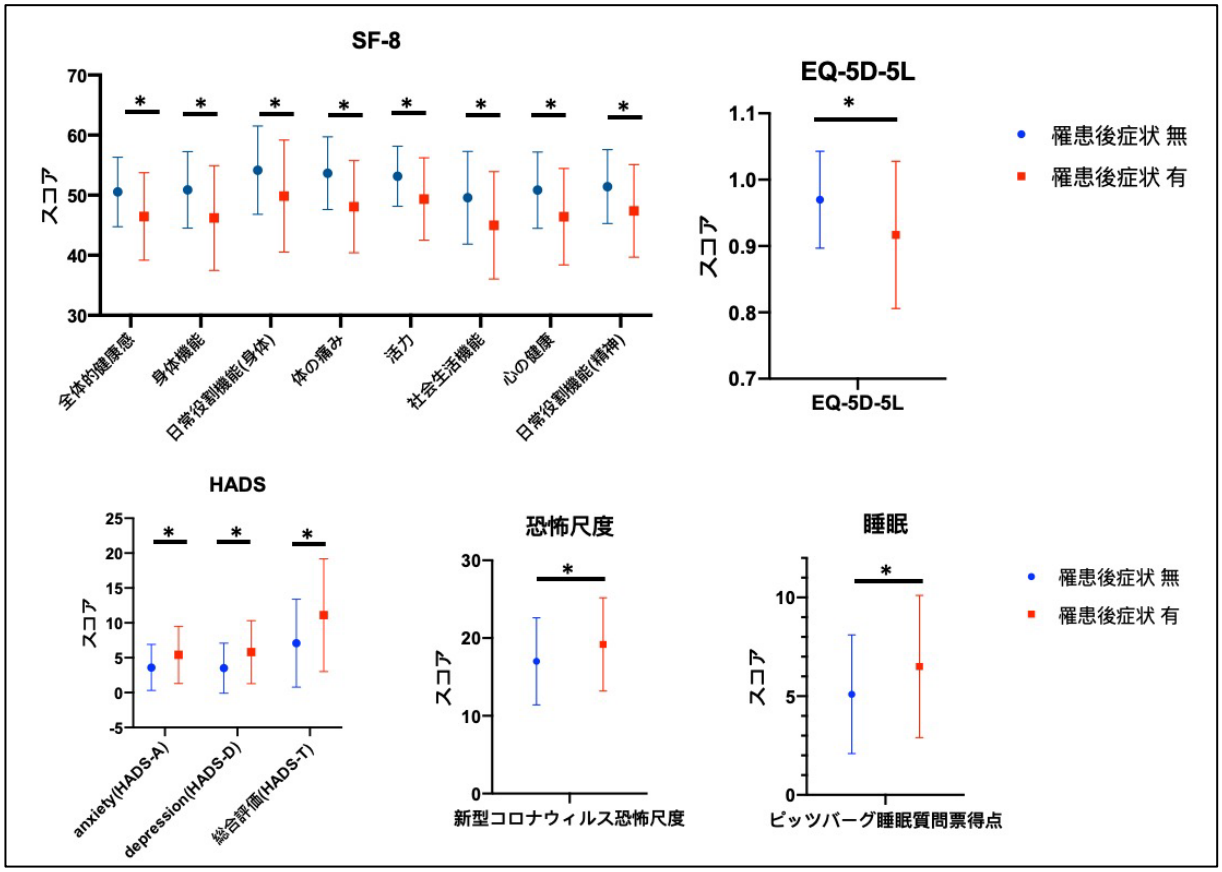
【図 3】入院中の 24 の代表的な症状の割合



【図 4】24 の代表的な症状の割合に関する経時変化

診断 3 ヵ月後の評価で、一つでも残存する罹患後症状がある場合、有意に、健康に関連した QOL は低下し（EQ-5D-5L 及び SF-8 による評価）、不安や抑うつの傾向が強くなり（HADS による評価）、新型コロナウイルスに対する恐怖感が増強（新型コロナウイルス恐怖尺度による評価）、睡眠障害が悪化（ピッツバーグ睡眠質問票による評価）していました（図 5）。

また、労働生産性に関するアンケートの結果においても、罹患後症状が 1 つでも存在することで、有意に、プレゼンティーズムが低下している、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）と感じる人が多いことが判明しました。



【図 5】罹患後症状の有無による QOL スコア、不安や抑うつ、恐怖尺度、睡眠障害の変化（平均値および標準偏差を表示）

一方、診断 3 ヵ月時点で罹患後症状を一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を解析したところ、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患者において、有意に罹患後症状を有する頻度が高いことが判明致しました。

3. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究は、日本において、1,000 例を超える最大規模の症例数で COVID-19 罹患後症状を検討した初めての報告です。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、多面的に定量性高く、他研究との比較解析が可能な形で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ます。

今回の最終報告では、診断 12 ヵ月後に 3%以上残存する罹患後症状は、上位から疲労感・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%などの結果が得られました。また COVID-19 罹患者の 4 割以上で診断 3 ヵ月後および 6 ヵ月後にも罹患後症状は残存し、そして診断 12 ヵ月後の時点では約 1/3 の回復者が何らか一つ以上の罹患後症状を有していることが判明しました。この比率は、これまで海外の中国・武漢市の病院における 1,733 例での報告で、COVID-19 発症半年後に、76%の回復者が何らかの罹患後症状を呈するとする報告（注 8）に比べて低いものの、日本における従来の、発症 4 ヵ月後に 27%の回復者が何らか一つ以上の罹患後の症状を有するとする報告（注 5）に比べて高いことになります。

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、不安や抑うつの傾向が強くなり、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ました。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の低下などの罹患後症状が残存するため、多面的なサポートが必要であると考えられます。

診断 3 ヵ月後の時点で罹患後症状を一つでも有するリスクに関しては、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、入院中の咳、味覚障害、嗅覚障害、下痢、悪心・嘔吐、入院中の細菌感染の併発、入院中の気管内挿管や昇圧薬を要するなどの重症化が、罹患後症状の頻度を高くするリスクと判明しました。

本研究による今回の 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研究の基盤となるものであり、日本における COVID-19 罹患後症状の実態を明らかにし、医学的なアプローチや政策にも寄与する、大変貴重なデータであると考えます。

一方、本研究においては、研究対象者の COVID-19 罹患前のコントロール（対照）データや、COVID-19 に罹患していない一般集団との比較がなく、我が国における COVID-19 の第一波から第三波における罹患症例に関する解析であるなど一定の限界もあることから、結果の解釈に関して留意が必要です。

4. 特記事項

本研究は、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「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」、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（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 変異ウイルスに対する遺伝学的、免疫学的、代謝学的病態解明および治療戦略の策定」、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 学事振興資金の支援により行われました。

本研究のデータ管理及び統計解析は、3H メディソリューション株式会社（代表取締役：安藤 昌）が担当しました。

【用語解説】

（注 1）コロナ制圧タスクフォース：コロナ制圧タスクフォースチーム：新型コロナウイルスから社会を守る時限的な緊急プロジェクトとして立ち上がり、慶應義塾大学、東京医科歯科大学、京都大学、大阪大学、東京大学医科学研究所をはじめ多施設のさまざまな研究分野から科学者が横断的に結集したチーム。（https://www.covid19-taskforce.jp/）

（注 2）24 項目の症状（罹患後症状）：発熱、咳、痰、息苦しさ、音・光・においを過敏に感じる（知覚過敏）、体のだるさ（倦怠感）、脱毛、関節痛、筋肉痛、筋力低下、頭痛、咽頭痛、耳鳴り、意識障害、腹痛、下痢、皮疹、痺れ、目の症状、記憶障害、思考力・集中力低下、睡眠障害、味覚障害、嗅覚障害の 24 項目とその他の自由記載項目で調査を行った。

（注 3）各種質問票：健康に関連した QOL への影響は、EQ-5D-5L（https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/）と SF-8 （https://www.qualitest.jp/qol/sf8.html）を用いて評価した。不安や抑うつの傾向は HADS（https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6880820/）を用いて評価した。新型コロナウイルスに対する恐怖感は新型コロナウイルス恐怖尺度（日本語版）（http://labo-

（wakashima.c.ooco.jp/FCOS_J_original.pdf）を用いて評価した。睡眠障害はピッツバーグ睡眠質問票
（http://www.kanen.ncgm.go.jp/study_download/20111202_02_02.pdf）を用いて評価した。労働生産性は、WHO 健康と仕事のパフォーマンスに関する調査票（短縮版、日本語版）（https://www.hcp.med.harvard.edu/hpq/ftpdir/WMHJ-HPQ-SF_2018.pdf）を用いて評価した。

（注 4）「Long COVID」とは、もともとは英国の患者がソーシャルメディア上で用いた名称で、COVID-19 に罹患した後、急性期を過ぎてもさまざまな全身の症状が遷延し残存する状態の総称として使われている。世界的に期間などの明確な定義は定まっていない。米国では「Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection（PASC）」や「Post-acute COVID-19 syndrome」などともいう。英国国立衛生研究所によれば、Long COVID の病因として、肺や心臓などの臓器のダメージ、集中治療後症候群、ウイルス感染後疲労症候群、急性期の症状の遷延等が指摘されている。
（https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19/）
2021 年 10 月 6 日、WHO は、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染が確認されたか、感染したと考えられる人が、COVID-19 発症から 3 ヵ月の時点で少なくとも 2 ヵ月以上症状が持続し他の診断で説明がつかない場合を「post COVID-19 condition」と定義した。（新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き別冊 罹患後症状のマネジメントでは、こちらを「COVID-19 罹患後症状」と和訳して使用している。）

（注 5）和歌山県の 163 例の報告：和歌山県が、新型コロナウイルス感染症で入院加療し退院し 2 週間以上経過した患者 216 名に対して、管轄の保健所から郵送もしくは聞き取りで調査を行い、回答を得た 163 名（回答率 75.5%）の調査結果を公表している。
（https://www.pref.wakayama.lg.jp/prefg/041200/d00203179_d/fil/kouhyou5.pdf）聞き取りの時点で、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。体調の回復度は、退院後 2 カ月経過しても約 3 割の患者が回復していないと回答し、入院中の重症度が高いほど、回復者の割合が低かった。

（注 6）国立国際医療研究センターの 63 例の報告：国立国際医療研究センターが、2020 年 2 月から 6 月に新型コロナウイルス感染症で入院加療し退院した 78 名を対象として電話での聞き取り調査を行い、回答を得た 63 名（回答率 80.8%）の調査結果。何らかの罹患後症状と思われる症状を認めた割合は、発症 2 ヵ月後で 48%、発症 4 ヵ月後で 27%であった。
（https://www.bousai.metro.tokyo.lg.jp/_res/projects/default_project/_page_/001/012/970/31kai/2021020407.pdf，https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa507）

（注 7）国立国際医療研究センターのレジストリ研究：国立国際医療研究センター　COVID-19 レジストリ研究（COVIREGI-JP）は、我が国最大の患者登録システムであり、2022 年 5 月 9 日までに登録された COVID-19 入院患者は 65,443 例である。（https://covid-registry.ncgm.go.jp/）

（注 8）中国・武漢市からの報告：中国武漢市金銀潭病院に入院加療し退院した COVID-19 患者 1,733 例の、発症 6 ヵ月後の罹患後症状の検討をしたもので、現在までで最大規模の報告。発症 6 ヵ月後に 76%に何らかの罹患後症状を認めたと報告された。ただし対象が壮年（47～65 歳、平均 57 歳）であり、より若年の感染者や、無症状感染者に当てはめることはできない。（https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8）

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。
※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】
慶應義塾大学医学部
内科学教室（呼吸器）　教授　　福永　興壱（ふくなが　こういち）
腫瘍センター　　専任講師　寺井　秀樹（てらい　ひでき）
TEL：03-5363-3793 FAX：03-3353-2502
E-mail：kfukunaga@keio.jp / hidekiterai@keio.jp

【本リリースの発信元】
慶應義塾大学
信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚・奈良
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL：03-5363-3611　FAX：03-5363-3612　E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp
https://www.med.keio.ac.jp/

※本リリースのカラー版をご希望の方は上記までご連絡ください。