

Long COVIDと関連する要素の探索

正箱尚久 (京都大学), 高久玲音 (一橋大学), 仲田泰祐 (東京大学)

研究の目的

- 感染後長期にわたって症状が持続するLong COVID (所謂コロナ後遺症、以後“後遺症”と表記)は今回のパンデミックで多くの者が関心を持ち、重要なテーマである。

後遺症に罹患する人の特徴を検証する観察研究が報告されてきており、ワクチン接種歴^{1,2}や肥満³などが注目されている。その一方就業実態や生活習慣など、ワクチン接種歴以外のパラメータとの相関を見た研究はまだ少ない。

後遺症発症と相関する項目を多面的に検証することが本研究の目的である。

- 本研究は感染経験のある一般市民を対象にした大規模後ろ向き観察研究である。

国内でも後遺症に関する観察研究は複数報告されている⁴⁻⁶が、サンプル数が少なかったり一般社会とやや乖離した環境での報告が多い。従ってより一般社会に近い環境で後遺症の実態を大規模な調査により明らかにする事も本研究の目的であり貢献である。

重要ポイント

● 今回の調査では、全感染者中3カ月以上の後遺症を発症した割合は4.4%であった。

最も多く報告された症状は脱毛（1.5%）、次いで倦怠感（1.4%）であった。

デルタ株期が最も高く（10.6%）、BA5以降のオミクロン期が最も低かった（3.0%）。

● 調査対象期間を通じて、後遺症と正に相関したパラメータは 肥満、基礎疾患、ワクチン非接種、感染後入院 であった。

正に相関する業種、就業内容は今回の調査では見られなかった。

● 逆に負に相関したパラメータは 性別（男性）、同居人の存在、高齢者との同居、業務内容が接客業、ブースト済 であった。

調査の概要

- 実施目的：後遺症発症と相関するパラメータを大規模調査により明らかにする。
- 実施時期：2023年2月7日から同年2月16日
- 実施対象：「2023年時点で仕事をしている」かつ「1回以上新型コロナウイルスの陽性者となった経験がある」20-65歳の東京都内在住者。株式会社クロスマーケティングの登録モニターよりスクリーニング。
- 後遺症の定義：以下の症状が3カ月以上持続 ①発熱②喉の痛み③倦怠感④頭痛⑤味覚・嗅覚障害⑥咳・息苦しさ⑦関節痛⑧記憶障害・記憶力低下⑨睡眠障害⑩脱毛
- 研究デザイン：後ろ向き観察研究
- 統計解析：ロジスティック回帰分析/ STATA ver.18 (株式会社ライトストーン)
- 倫理審査：東京大学倫理審査専門員会 (22-382)



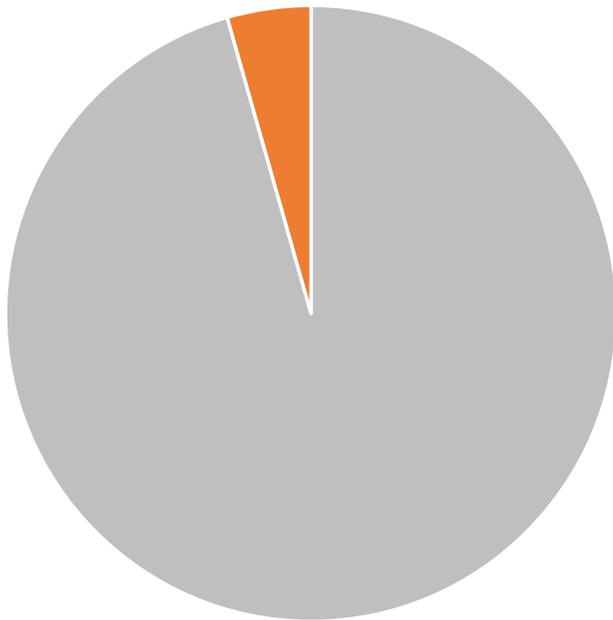
解析結果



後遺症の割合

調査に回答したCOVID感染者のうち、後遺症を発症した割合は今回の定義では4.4%であった。

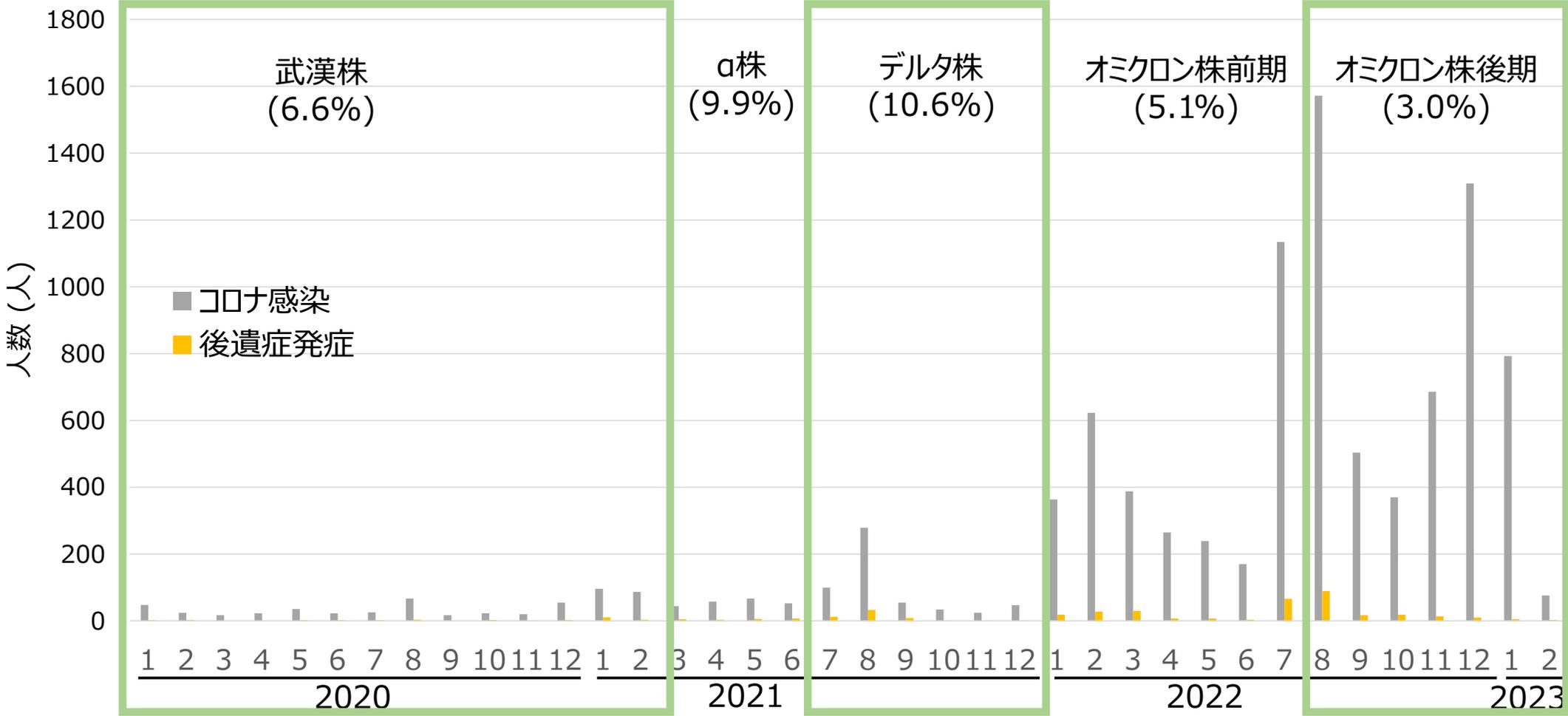
該当：435名（4.4%）



内訳	人数	割合 (%)
発熱	15	0.2
喉の痛み	32	0.3
倦怠感	136	1.4
頭痛	55	0.6
味覚・嗅覚障害	113	1.2
咳・息苦しさ	128	1.3
関節痛	33	0.3
記憶障害・集中力低下	115	1.2
睡眠障害	92	0.9
脱毛	149	1.5

感染時期と後遺症割合

武漢-オミクロン前期の区分は先行研究⁵と同様に設定。オミクロン期はサンプル数、期間共に大きい為中央の2022年8月以降を後期 (BA5以降)とした。



()内は後遺症発症割合

被験者背景および回答一覧

項目	後遺症発症せず n=9381	後遺症 n=435	P value*
年齢(平均±SD)	43.3±11.0	44.3±11.0	0.048
男性比率	50.4	39.3	< 0.001
BMI25以上(肥満)	17.4	21.2	0.043
配偶者やパートナーとの同居	64.0	51.7	P<0.001
高齢者と同居	13.8	12.4	0.414
子どもと生活	41.1	33.3	0.001
基礎疾患あり**	10.5	21.8	< 0.001
飲酒習慣あり	55.2	56.6	0.590
現在喫煙している	19.4	17.2	0.274
学歴 (大卒以上)	79.4	76.1	0.099

年齢以外は全て割合 (%) を記載。年齢は平均値±SD。

*年齢はt検定、それ以外はカイ二乗検定

**悪性新生物、脳血管疾患、呼吸器系疾患、循環器系疾患、消化器系疾患、内分泌系疾患、腎臓疾患、血液系疾患

被験者背景および回答一覧

項目	後遺症発症せず n=9381	後遺症 n=435	P value
年収800万以上	18.3	14.7	0.057
パートナー年収800万以上*	17.8 (1069/6006)	23.6 (53/317)	0.027
勤務先業種			
第一次産業	0.3	0.2	0.550
第二次産業	15.5	16.3	0.626
第三次産業	84.2	83.4	0.656
接客業	14.4	13.1	0.461
医療	11.3	12.2	0.550

*回答人数 6231名 (後遺症なし6006名、後遺症225名)

被験者背景および回答一覧

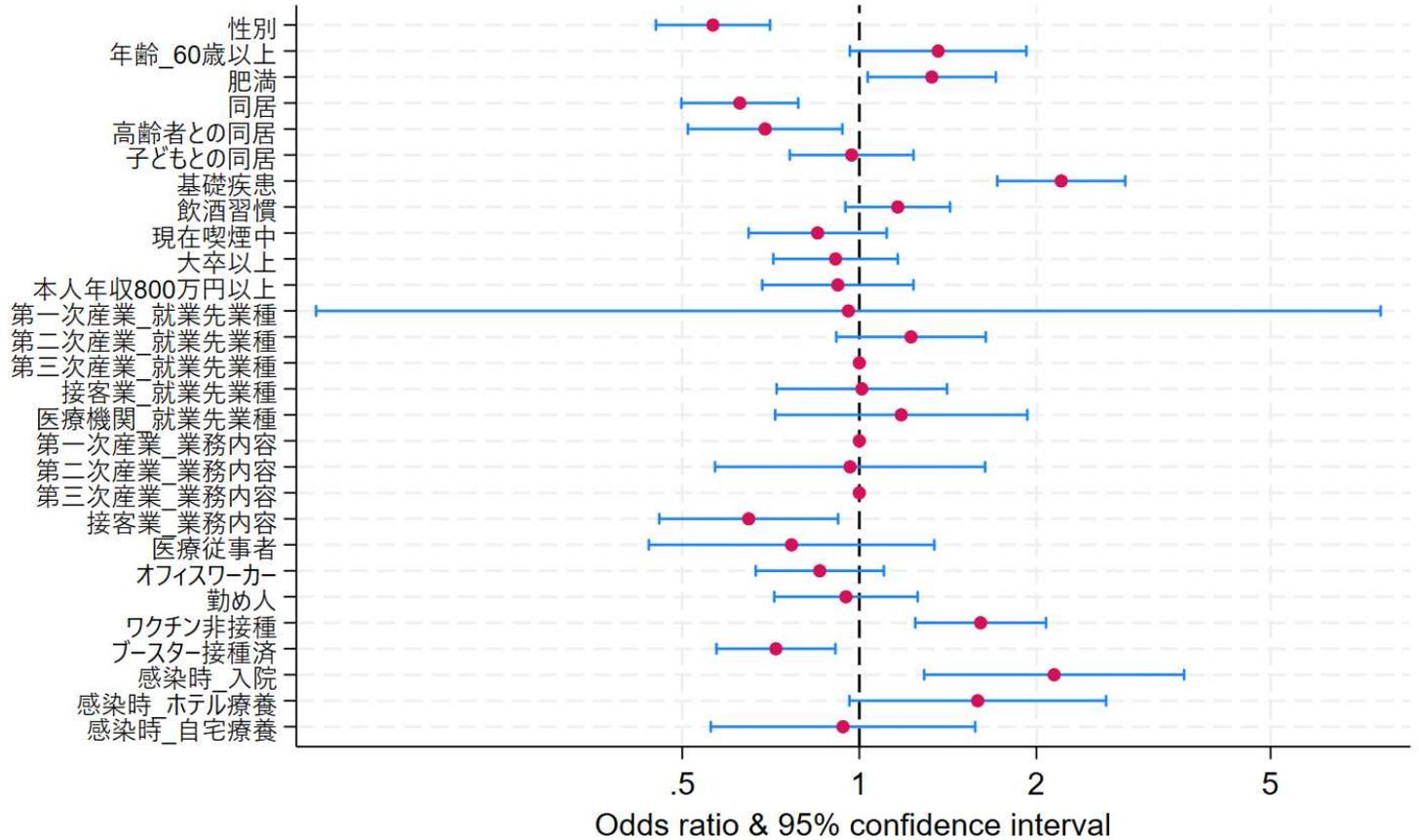
項目	後遺症発症せず n=9381	後遺症 n=435	P value
<u>業務内容</u>			
第一次産業	0.2	0	0.312
第二次産業	3.9	4.6	0.473
第三次産業	95.9	95.4	0.645
接客業	18.1	14.7	0.071
医療従事者	9.1	9.2	0.918
オフィスワーカー	44.2	42.1	0.385
<u>働き方</u>			
勤め人	86.5	83.2	0.054
フルタイム*	75.6	67.4	< 0.001
リモート可*	51.3	47.2	0.135
<u>ワクチン</u>			
非接種	15.7	27.6	< 0.001
ブースト済	50.2	37.0	< 0.001

*回答人数 8473名 (後遺症なし8111名、後遺症362名)

被験者背景および回答一覧

項目	後遺症発症せず n=9381	後遺症 n=435	P value
療養種類			
入院	3.9	9.4	< 0.001
うち 1 週間以上	55.5	94.3	< 0.001
ECMO使用	22.9	17.1	0.394
ホテル療養	8.5	13.1	< 0.001
うち 1 週間以上	55.2	96.2	< 0.001
自宅療養	90.0	81.8	< 0.001
うち 1 週間以上	87.3	92.4	0.004

ロジスティック回帰分析結果

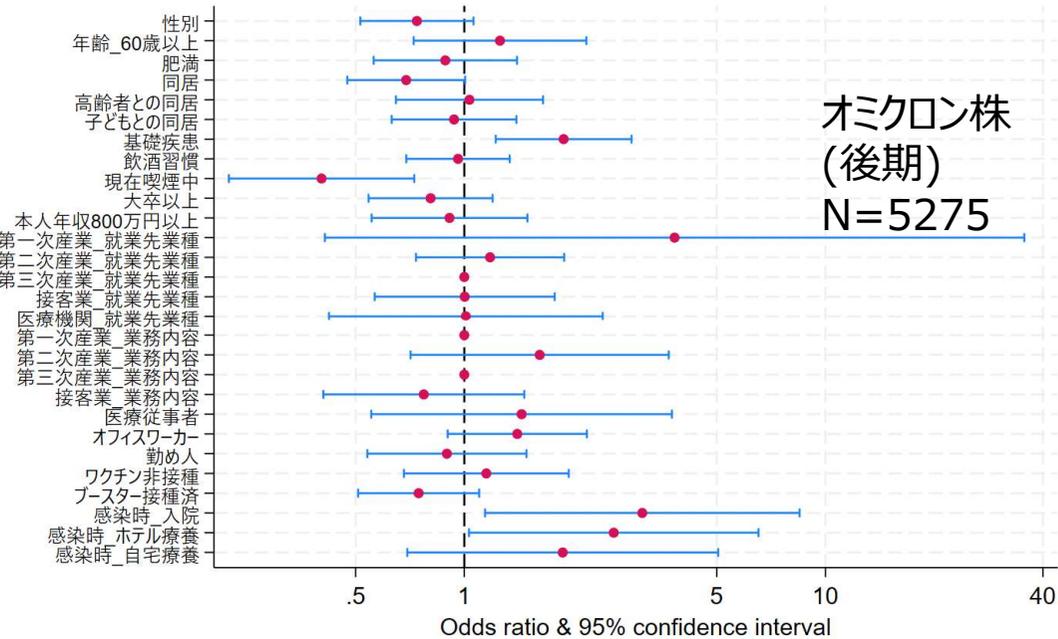
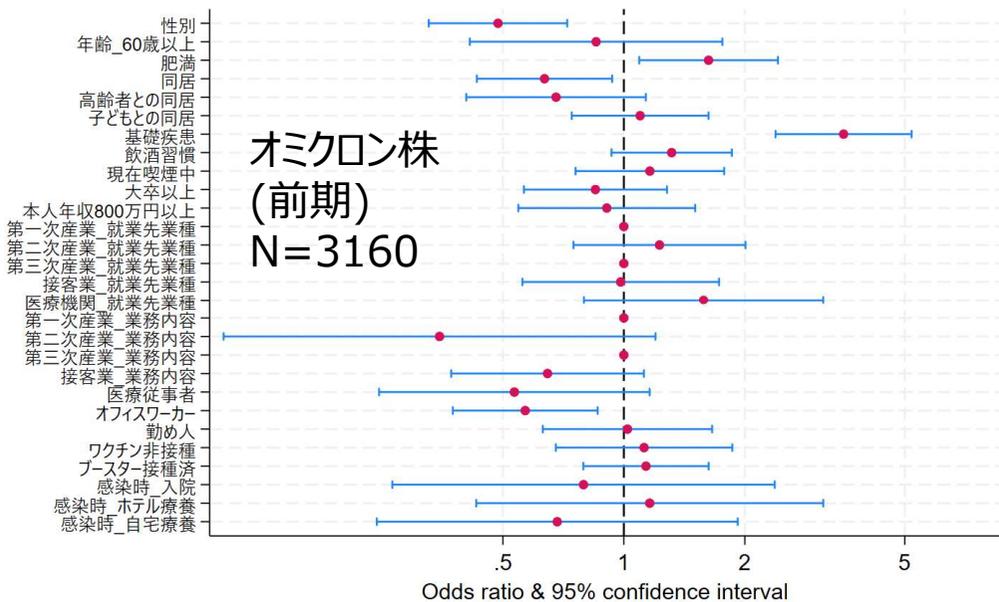
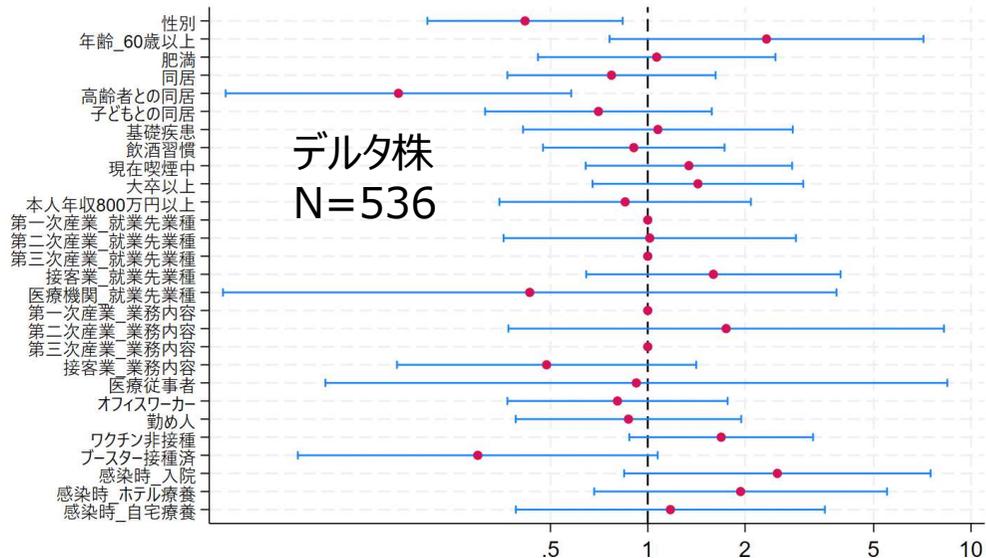
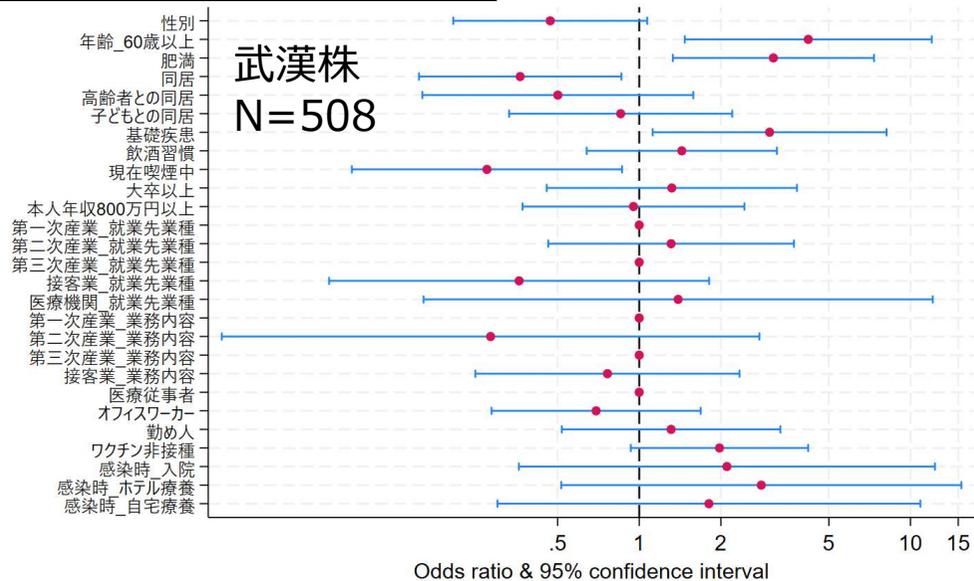


● 後遺症と正の相関：肥満、基礎疾患、ワクチン非接種、感染時入院

● 後遺症と負の相関：性別（男性）、同居、高齢者との同居、業務内容_接客業、ブースター接種済

*性別はOR1.0より左側は女性、右側は男性であることがオッズ比が高いことを示している。
 **未回答者がいたパラメータ“フルタイム勤務か否か”、“リモート可否”、“パートナーの年収”はモデルに含めていない（参考資料2参照）

流行株ごとの層別解析



流行株ごとの層別解析

- α 株期は対象者が少なくモデル構築できず。
- 性別はデルタ、オミクロン前期では相関
- 武漢株期では高齢であることは後遺症発症と正に相関したものの、それ以降は相関しない。
- デルタ株期を除くと基礎疾患はどの期でも後遺症発症と正に相関する。
- オミクロン前期ではオフィスワーカーである事が負に相関した。
- ワクチン非接種、ブースター接種は期間ごとの解析では後遺症発症との相関を見出せなかった。
- 感染時の療養の違いについてはオミクロン後期でのみ、入院が正に相関した。

考察



後遺症について

- 今回の約9700人規模のコロナ感染経験者での調査では、後遺症発症率は4.4%。

国内の先行研究での定義を適用した発症割合は参考資料 1 を参照。

国内先行研究ではLong COVIDまたはPost acute COVIDを一律に“後遺症”と訳している傾向。文献により定義・特に期間について幅が大きいことに留意（次ページ参照）。

いくつかの先行研究では、被験者の募集の仕方によっては症状が重かった人が集まりやすくなる“participation bias”がかかることを指摘する論文もあることに留意^{7,8}。

本研究は一般モニター経由でスクリーニングをしており、病院等で募集する試験より比較的上記バイアスはかかりにくい可能性

先行研究での後遺症の定義

筆頭著者	種類	国	定義
Nath, A. ⁹	Editorial	-	100日以上
Greenhalg ¹⁰ , Datta ¹¹	Review論文		3カ月(12週) 以上
Venkatesan, P., (NICE guideline) ¹²	ガイドライン		4-12週間の進行中の症状/感染後12週間を超える症状
WHO基準 ¹³	ガイドライン		発症から 3カ月後 にも症状が確認され、最低でも2カ月持続する
Wong, A., W., ¹⁴	調査	カナダ	3カ月以上
Sudre, C., H., ¹⁵	調査	英、米、スウェーデン	28, 56 日以上
Bayan, A., H., ¹⁶	調査	パレスチナ	90日以上
Hirahata ⁴	調査	日本	28日以上
Kutsuna, S., ⁵	調査	日本	30日以上
Kinugasa, Y., ⁶	調査	日本	2-12週間

性別について

・今回の調査では女性であることが後遺症と正に相関していた。

12の先行研究を基にしたシステマティックレビュー(4週間以上)¹⁷でも同様の結果となっており、再現性を確認できた形となった。

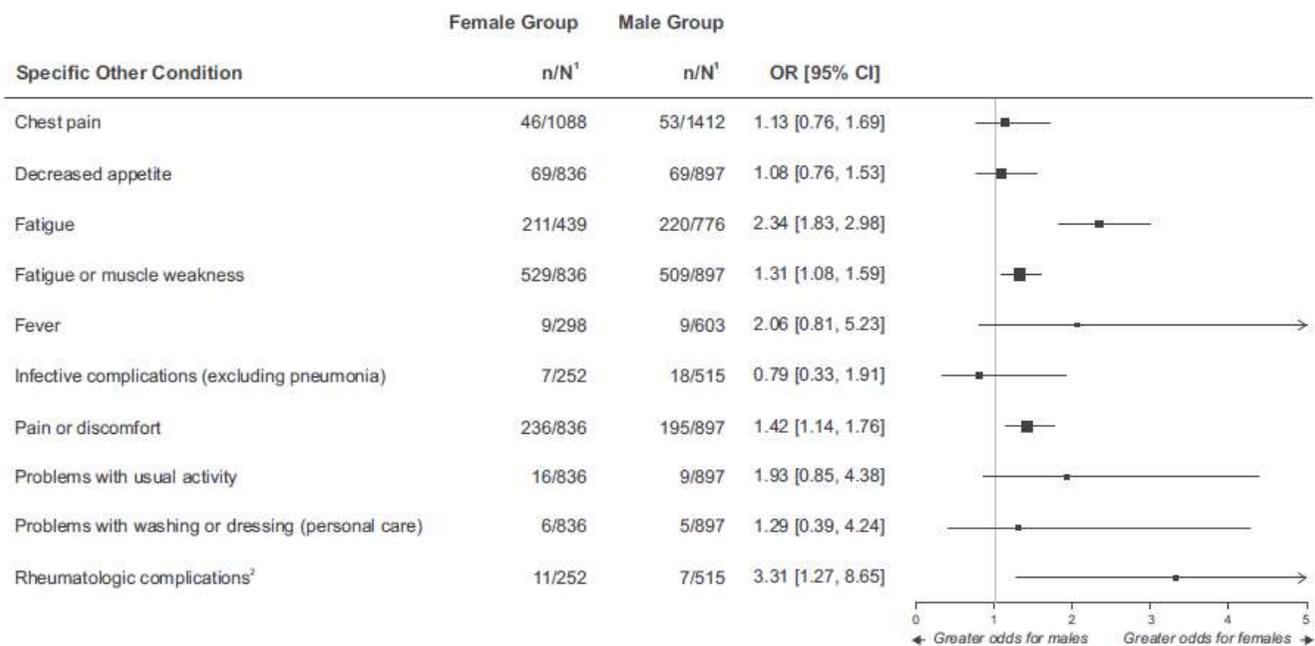


Figure 4. Forest Plot of Odds Ratio for Other Sequelae of Long COVID Syndrome Between Female and Male Patients^{50,51,53,54}.

1. n = number in group with the outcome; N = total number in the group.

2. Rheumatologic complications includes data provided by Venturelli and associates⁵⁴; the data were combined with dermatological complications in their primary report.

Notes: Long COVID syndrome is defined by the persistence of symptoms or development of sequelae and delayed or long-term complications beyond 4 weeks from the onset of acute symptoms of COVID-19.

The size of the squares used for the point estimates is proportional to the weight.

生活習慣に関する事項

●肥満や基礎疾患は後遺症と正に相関していた。

例えば2024年度より開始する第三次健康日本21など、国民の健康増進へ積極介入し肥満や基礎疾患を予防する事はメリットとなるであろう。

オミクロン後期(BA5以降)では肥満が有意で無かったことから、「肥満でないから自分は無関係」とも言い切れない点は特筆すべきである。

●層別解析では現在の喫煙習慣が後遺症発症と負に相関した時期があった。

このような事象は「COVID感染とワインやシャンパンを多量に摂取する習慣」¹⁸でも観察されることがある。

タバコ煙中の成分が感染を抑制する可能性について言及した基礎研究はある¹⁹。

喫煙はCOVIDの重症化に関連する可能性があるという報告もある²⁰。

他の疾患リスクも鑑み、本研究結果をもって積極的な喫煙を推奨する意図はない。

働き方や生活スタイルに関する事項

●同居人の存在は後遺症の発症と負に相関した。

子どもとの同居は感染時の重症化リスクを減らす可能性があるという先行研究はあった²¹が、後遺症と同居の相関の指摘は本研究が初である。

●業務内容が接客業であることは後遺症と負の相関があった。

2020年から2021年にかけての調査では、感染リスクおよび重症化に相関する職種が存在を示唆する先行研究は最近報告された²²。

しかし後遺症に注目した今回の最新の調査では、多くの業種・業務内容において相関が無かったことも特筆すべきことである。

ワクチンに関する事項

●ワクチン非接種は後遺症と正に相関し、ブースター接種は負に相関した。

先行研究では2回のワクチン接種が後遺症抑制と正に相関したという報告がある²³。ブースター接種も重症化²⁴や後遺症抑制²⁵に関与する可能性があるという先行研究があり、今回の調査でも再現性を確認できたと言える。今後のワクチンプロモーションを補助する上で参考になるだろう。

機序の観点^{26,27}から、上記の意義について慎重な解釈を求める意見もある。今後のワクチンプロモーションへの信頼確保の為にもその真偽も含めて積極的な議論や検証、情報発信が重要であると思われる。

感染歴あり被験者のみを対象にした相関関係の調査であることから、普遍的なワクチン/ブースター接種の是非については本研究の対象外である点に注意が必要。

研究の限界

●後遺症については医師の診断ではなく自己申告を基にしている

後遺症として報告している症状がCOVID感染に起因しているかは不明。

本研究参加者にはワクチン接種者が多い。Long COVIDよりも数は少ないだろうとしつつも似た症状を訴える所謂“Long Vax (ワクチン後遺症)”²⁸の可能性も無視すべきではないとの意見もある。

医師の診断や因果関係に依らず、自覚できる症状の有無はwell beingに極めて重要である。一般市民が実感できるレベルでの後遺症の実態を明らかにできたとも言え換えることができる。

●2020年1月から2022年2月までと比較的長期間を対象にした後ろ向き研究である。

リコールバイアスの存在は念頭に置く必要はある。

参考文献

- 1, Azzolini E, Levi R, Sarti R, et al., Association Between BNT162b2 Vaccination and Long COVID After Infections Not Requiring Hospitalization in Health Care Workers. *JAMA*, **328(7)**:676-678 (2022).
- 2, Zisis SN, Durieux JC, Mouchati C, Perez JA, McComsey GA. The Protective Effect of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination on Postacute Sequelae of COVID-19: A Multicenter Study From a Large National Health Research Network. *Open Forum Infect Dis*. 2022 May 7;9(7)
- 3, Vimercati, L., De Maria, L., Quarato, M., et al., Association between Long COVID and Overweight/Obesity. *J. Clin. Med.*, **10**: 4143 (2021).
- 4, Hirahata, K., Nawa, N., and Fujiwara, T., Characteristics of Long COVID: Cases from the First to the Fifth Wave in Greater Tokyo, Japan. *Journal of Clinical Medicine*, **11(21)**:6457 (2022).
- 5, 忽那 賢志, アプリ「VOICE」を活用した新型コロナウイルス感染症 (COVID 19) 罹患後症状いわゆる後遺症 に関する観察研究 ～豊中市における調査結果概要 (案) ～
- 6, Kinugasa, Y., Llamas-Covarrubias, M., A., Ozaki, K., et al, Post-Coronavirus Disease 2019 Syndrome in Japan: An Observational Study Using a Medical Database. *JMA journal*, listed in “Advance publication” (2023)
- 7, Zimmermann, P., Pittet, L.,F., Curtis, N., The Challenge of Studying Long COVID: An Updated Review. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **41(5)**:424-426 (2022).
- 8, Soriano-Arandes, A., Brett, A., Buonsenso, D., et al, Policies on children and schools during the SARS-CoV-2 pandemic in Western Europe. *Front. Public Health*, **11**:1175444 (2023).
- 9, , Nath A. Long-Haul COVID. *Neurology*, **95(13)**: 559–560 (2020).
- 10, Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*, **370**: m3026 (2020).

参考文献

- 11, Datta SD, Talwar A, Lee JT. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA*, **324(22)**:2251–2252 (2020).
- 12, Venkatesan, P., NICE guideline on long COVID'. *The Lancet Respiratory Medicine*, **9(2)**:129 (2021).
- 13, WHO homepage "Post COVID-19 condition (Long COVID)" (7th Dec 2022). <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>
- 14, Wong AW, Shah AS, Johnston JC *et al.*, Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study. *Eur. Respir. J.*, **56(5)**:2003276 (2020).
- 15, Sudre, C.H., Murray, B., Varsavsky, T. *et al.* Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* **27**: 626–631 (2021).
- 16, Abu Hamdh B and Nazzal Z. A prospective cohort study assessing the relationship between long-COVID symptom incidence in COVID-19 patients and COVID-19 vaccination. *Sci Rep.* **25;13(1)**:4896 (2023).
- 17, Shirley, V., S., Rada R., Biankha, C., *et al.*, Sex differences in sequelae from COVID-19 infection and in long COVID syndrome: a review, *Current Medical Research and Opinion*, **38 (8)**: 1391-1399 (2022).
- 18, Dai, X.,-J., Tan, L., Ren, L., *et al.*, COVID-19 Risk Appears to Vary Across Different Alcoholic Beverages. *Front. Nutr.* **8:772700** (2022)
- 19, Tanimoto, K., Hirota, K., Fukazawa, T. *et al.* Inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro by suppressing its receptor, angiotensin-converting enzyme 2, via aryl-hydrocarbon receptor signal. *Sci Rep* **11**, 16629 (2021).
- 20, Vardavas C.,I., and Nikitara K., COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis.* **18**:20 (2020).
- 21, Wood, R., Thomson, E., Galbraith, R., *et al.*, Sharing a household with children and risk of COVID-19: a study of over 300000 adults living in healthcare worker households in Scotland. *Arch Dis Child.* **106(12)**:1212-1217 (2021).

参考文献

- 22, Torén, K., Albin, M., Bergström, T., et al., Occupational risks associated with severe COVID-19 disease and SARS-CoV-2 infection - a Swedish national case-control study conducted from October 2020 to December 2021. *Scand J Work Environ Health*. **49(6)**:386-394 (2023).
- 23, Antonelli, M., Penfold, R., S., Merino, J., et al., Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect. Dis.*, **22(1)**: 43-55 (2022).
- 24, Amir, O., Goldberg, Y., Mandel, M., et al., Protection against Omicron BA.1/BA.2 severe disease 0-7 months after BNT162b2 booster. *Commun Biol*. **6(1)**:315 (2023).
- 25, Azzolini, E., Levi, R., Sarti, R., Association Between BNT162b2 Vaccination and Long COVID After Infections Not Requiring Hospitalization in Health Care Workers. *JAMA*, **328(7)**:676-678 (2022).
- 26, Uversky, V.N., Redwan, E.M., Makis, W., and Rubio-Casillas, A., IgG4 Antibodies Induced by Repeated Vaccination May Generate Immune Tolerance to the SARS-CoV-2 Spike Protein. *Vaccines*. **11(5)**:991 (2023).
- 27, Pascal, I., Juliane, G., Katharina, K., et al., Class switch toward noninflammatory, spike-specific IgG4 antibodies after repeated SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Sci. Immunol.*, **8(79)**: eade2798 (2023).
- 28, Vogel, G., and Couzin-Frankel, J., Studies probe COVID-19 shots' link to rare symptoms. *Science*, **381 (6653)**: 18-19 (2023).

• 參考資料

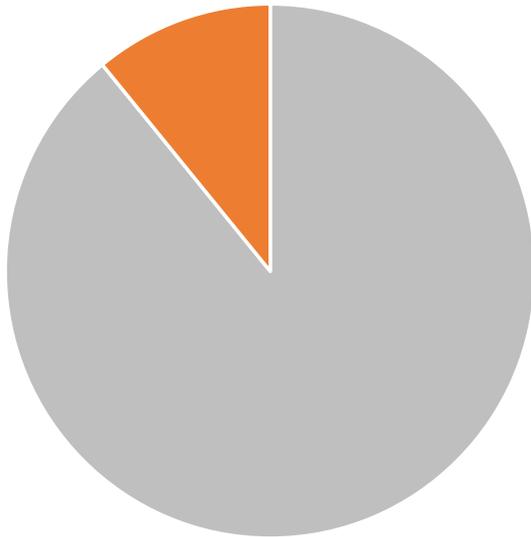


参考資料 1 : 後遺症の割合-国内の先行研究定義を適用した場合-

後遺症を日本国内での先行研究に合わせると割合はどの程度になるのかは下図の通り。

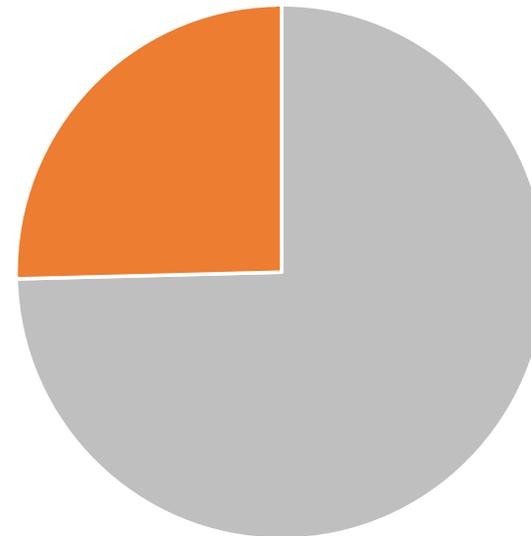
1カ月⁵

12.3% (1073名)

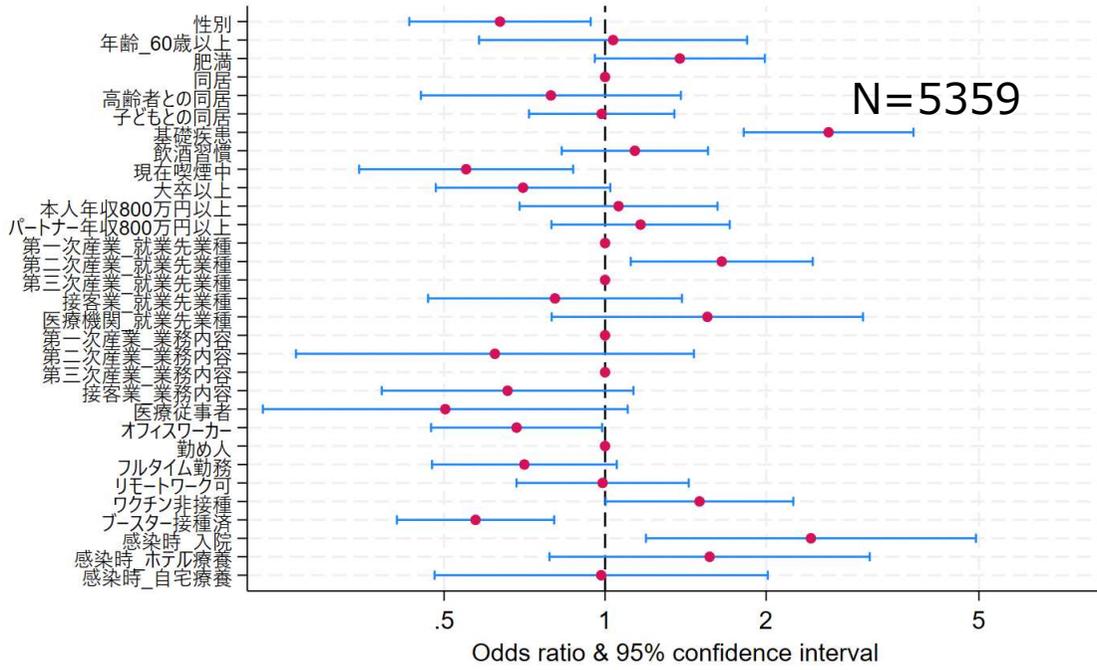
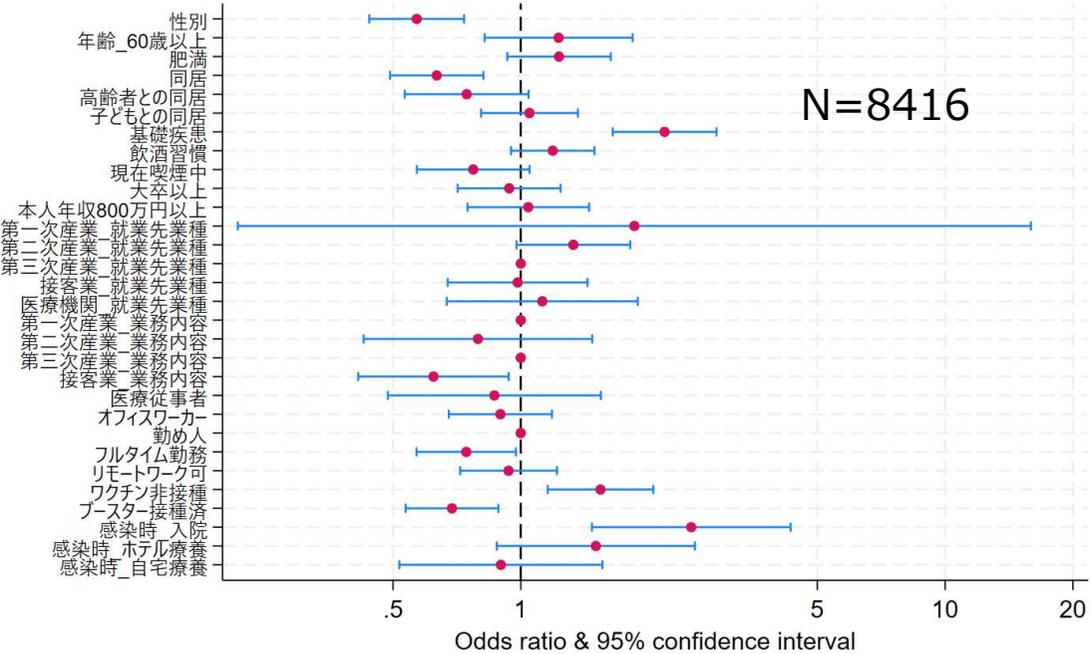


2週間⁶

34.1% (2494名)



参考資料 2 : パラメータを増やしたモデル (全期間)



特筆点

- フルタイム労働は後遺症発症と負の相関
- 肥満やワクチン非接種等相関がなくなるパラメータもある (性別、基礎疾患、ブースター接種、感染時入院はロバストである)