会長		担当理事		会計	

日医発第1411号（健Ⅱ）
令和４年10月17日

都道府県医師会
感染症危機管理担当理事　殿

日本医師会感染症危機管理対策室長
釜　萢　　敏

「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（第2.0版）」の周知について

「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（第1.1版）」につきましては、令和４年６月１７日付（日医発第586号）をもってご連絡申し上げました。

本手引きは、COVID-19の診療のアプローチやフォローアップ方法について、医療従事者等の助けとすることを目的に、専門家が知見をとりまとめている「診療の手引き」の別冊として、罹患後症状についてとりまとめたものです。

今般、最新の国内外の研究結果を盛り込み、第2.0版として下記のとおり改訂され、厚生労働省より各都道府県等衛生主管部（局）あて別添の事務連絡がなされ、本会宛周知依頼がありましたのでご連絡いたします。

つきましては、貴会におかれましても本件についてご了知のうえ、郡市区医師会及び関係医療機関に対する情報提供についてご高配のほどお願い申し上げます。

記

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（第2.0版）の改定の概要（第1.1版から第2.0版への改訂箇所）

- 第１章の３.罹患後症状の特徴：国内外の最新の知見を追加（p.7-p.9）
- 第３～12章の２．科学的知見：国内外の最新の知見を追加
- 代表的な症状やキーワードの索引を増設（p.61）

高知八潮医師会
収受
4.10.18
第7779号

事　務　連　絡
令和４年 10 月 14 日

公益社団法人　日本医師会　御中

厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部

「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（第 2.0 版）」の周知について

平素より、新型コロナウイルス感染症対策にご尽力頂きありがとうございます。

本日、「一類感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究」（令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）において、「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」が改訂されました。本手引きは、COVID-19 の罹患後症状に関する診療のアプローチ・フォローアップ方法などについて、医療従事者等の助けとすることを目的に、「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き」の別冊として、罹患後症状についての専門家の知見をとりまとめたものです。令和３年 12 月 1 日に暫定版、令和４年４月 28 日に第 1.0 版、同年６月 17 日に第 1.1 版を作成しましたが、今般、最新の国内外の研究の結果を盛り込み、改訂致しましたので、内容について御了知の上、貴会会員へ、幅広く周知の程、よろしく御願い申し上げます。なお、各都道府県衛生主管部（局）等には、周知済みであることを申し添えます。

改定の概要は、下記をご参照下さい。

記

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（第 2.0 版）の改定の概要

第 1.1 版から第 2.0 版への改訂箇所：

- 第１章の３．罹患後症状の特徴：国内外の最新の知見を追加
- 第３～12 章の２．科学的知見： 国内外の最新の知見を追加
- 代表的な症状やキーワードの索引を増設

事　務　連　絡
令和４年 10 月 14 日

各 ［都道府県／保健所設置市／特別区］ 衛生主管部（局）　御中

厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部

「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（第 2.0 版）」の周知について

平素より、新型コロナウイルス感染症対策にご尽力頂きありがとうございます。

本日、「一類感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究」（令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）において、「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」が改訂されました。本手引きは、COVID-19 の罹患後症状に関する診療のアプローチ・フォローアップ方法などについて、医療従事者等の助けとすることを目的に、「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き」の別冊として、罹患後症状についての専門家の知見をとりまとめたものです。令和３年 12 月 1 日に暫定版、令和４年４月 28 日に第 1.0 版、同年６月 17 日に第 1.1 版を作成しましたが、今般、最新の国内外の研究の結果を盛り込み、改訂致しましたので、内容について御了知の上、関係各所へ周知の程、御願い申し上げます。

改定の概要は、下記をご参照下さい。

記

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（第 2.0 版）の改定の概要

第 1.1 版から第 2.0 版への改訂箇所：

- 第１章の３．罹患後症状の特徴：国内外の最新の知見を追加
- 第３～12 章の２．科学的知見： 国内外の最新の知見を追加
- 代表的な症状やキーワードの索引を増設

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

第 2.0 版

Oct 2022

＊本別冊（第 2.0 版）は，2022 年 9 月の情報を基に作成しました．今後の知見に応じて，内容に修正が必要となる場合があります．厚生労働省，国立感染症研究所等のホームページから常に最新の情報を得るようにしてください．

【新型コロナウイルス感染症　診療の手引き
別冊 罹患後症状のマネジメント 編集委員会（五十音順）】

牛田　享宏　（愛知医科大学医学部　疼痛医学／疼痛緩和外科・いたみセンター）
岡部　信彦　（川崎市健康安全研究所）
加藤　康幸　（国際福祉医療大学医学部　感染症学）
釜萢　敏　（日本医師会）
喜多村　祐里　（大阪市こころの健康センター）
忽那　賢志　（大阪大学大学院医学系研究科　感染制御学）
下畑　享良　（岐阜大学大学院医学系研究科　脳神経内科学）
高尾　昌樹　（国立精神・神経医療研究センター病院　臨床検査部／総合内科）
高橋　晶　（筑波大学医学医療系　災害・地域精神医学／茨城県立こころの医療センター）
辻本　哲士　（滋賀県立精神保健福祉センター／精神医療センター）
野出　孝一　（佐賀大学医学部　循環器内科学）
福永　興壱　（慶應義塾大学医学部　呼吸器内科学）
三輪　高喜　（金沢医科大学医学部　耳鼻咽喉科学）
向野　雅彦　（北海道大学病院　リハビリテーション科）
森内　浩幸　（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科　小児科学）
横山　彰仁　（高知大学医学部　呼吸器・アレルギー内科学）
吉川　徹　（労働者健康安全機構　労働安全衛生総合研究所）
渡辺　大輔　（愛知医科大学医学部　皮膚科学）
渡辺　宏久　（藤田医科大学医学部　脳神経内科学）

（執筆協力者）
五十嵐　侑　（産業医科大学産業生態科学研究所　災害産業保健センター）
石井　誠　（名古屋大学大学院医学系研究科　呼吸器内科学）
大平　雅之　（国立精神神経医療研究センター病院　臨床検査部）
岸　拓弥　（国際医療福祉大学大学院医学研究科　循環器内科学）
桑原　政成　（虎の門病院　循環器センター内科）
小柳　憲司　（長崎県立こども医療福祉センター　小児心療科）
斎藤　浩輝　（聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院　救命救急センター）
立石　清一郎　（産業医科大学産業生態科学研究所　災害産業保健センター）
寺井　秀樹　（慶應義塾大学医学部　腫瘍センター）
南宮　湖　（慶應義塾大学医学部　感染症学）
馬場　研二　（愛知医科大学メディカルセンター　コロナ後遺症外来）
船木　孝則　（国立成育医療研究センター　感染症科）
松原　貴子　（神戸学院大学総合リハビリテーション学部／愛知医科大学）

（編集協力）studio0510

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 第 2.0 版　2022/10/14

暫定版　発行　2021/12/1
第 1 版　発行　2022/4/28
第 1.1 版発行　2022/6/17

令和 4 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金新興・再興感染症及び予防接種政策推進事業「一類感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究」研究代表者　加藤康幸

目次

はじめに 3
本手引きの目的と限界／本手引きの対象／ COVID-19 後の症状の定義／略語 5

1 罹患後症状 6

2 罹患後症状を訴える患者へのアプローチ 12

3 呼吸器症状へのアプローチ 13

4 循環器症状へのアプローチ 18

5 嗅覚・味覚症状へのアプローチ 21

6 神経症状へのアプローチ 25

7 精神症状へのアプローチ 30

8 “ 痛み ” へのアプローチ 35

9 皮膚症状 へのアプローチ 41

10 小児へのアプローチ 45

11 罹患後症状に対するリハビリテーション 50

12 罹患後症状と産業医学的アプローチ 55

索引 61

改訂第 2.0 版　はじめに

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は発生から 3 年近く経過しましたが，COVID-19 罹患後症状については，未だその原因やメカニズムなどについて不明の点が多々あり，国内外で研究調査が続けられています．今般，最近の調査研究の結果などの新たな知見や，医療者が使いやすいように症状・キーワードによる索引を加え，改訂しました．

罹患後症状は，未だ固定した疾患概念となっておらず，流動的な部分が多々ありますが，かかりつけ医等や地域の医療機関で対応できることも少なくありません．しかし，医療者も対応に悩み「気のせい」と患者に伝えたり，「自分のところでは診られない」と診療を拒んだり，あるいは患者自身が医療機関を求めて転々とすることが，少なからず生じているようです．また，鑑別診断では，COVID-19 罹患とは関係がないものであったということも，少なからずあるようです．それだけに，患者さんの訴えに耳を傾け，フォローをしていくことは重要です．

現在，罹患後症状に悩む患者さんの診療や相談にあたる，かかりつけ医等やその他医療従事者，行政機関の方々に，本書をご活用いただき，罹患後症状に悩む患者さんの症状の改善に役立てば幸甚です．

編集委員会を代表して　岡部 信彦

第 1.0 版　はじめに

（2022 年 4 月 28 日発行）

『新型コロナウイルス感染症 診療の手引き』の別冊『罹患後症状のマネジメント』を暫定版として作成公表したのは，令和 3（2021）年 12 月 1 日でした．新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は，急性期の症状だけではなく，罹患後症状（いわゆる“後遺症”）に対する対応を早く行うために，それぞれの分野で経験と見識のある専門家の方々にお集まりいただき，そのときにわかっている知見等をまとめたものが暫定版でした．その後，医学的・科学的知見や医療現場での経験や見識も重ねられてきたため，今回改訂を行い，暫定版から第 1 版として公表することになりました．

第 1 版では，神経症状と精神症状はそれぞれ別の章とし，また，皮膚症状の章を新たに立て，各章に共有の小項目の見出しをつくりました．知見が集積される中，出来るだけその根拠となる文献も多く引用することとしましたが，査読前の論文や第一報の論文の引用は少し慎重にしました．COVID-19 は発生から 2 年以上を経たとはいえ，未だ固定したウイルス・疾患ではなく，流動的な部分が多々ある中，全てに evidence based を担保して記載することはできず，経験や見識を含む expert opinion も含まれていますが，『診療の手引き』と同様に，今後も随時新たな知見等を取り入れ，改訂を継続する予定です．

現時点で，COVID-19 患者の診療や相談にあたるかかりつけ医等やその他医療従事者，行政機関の方々にご活用いただき，罹患後症状に不安をもち悩む患者の方々の予後の改善に役立てば幸甚です．

編集委員会を代表して　岡部 信彦

暫定版　はじめに

（2021 年 12 月 1 日発行）

令和 3（2021）年 12 月現在，私たちは新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミック（地球規模での流行）の真っただ中にいます．幸い国内では急峻な感染者の増加となった，いわゆる第 5 波が急速に減少し，医療機関・保健所等は少し息をつき，一般生活も徐々に制限の解除・緩和が進み始めていますが，世界ではワクチン接種が進んだにもかかわらず，大きなリバウンドが生じている国も多数あり，予断は許されない状況です．

感染者数が減少する一方，感染性が消失し主な症状は回復したにもかかわらず“後遺症”と呼ばれるような症状，あるいは新たな，または再び生じて持続する症状などに悩む患者が少なからずみられるようになりました．このような情報は“軽症に見えても感染に注意が必要”という COVID-19 の感染に対する注意喚起になる一方で，実際に“後遺症”が現れた患者にとっては，日常生活や仕事・学業などの支障が出てくることもあります．このような症状は 3 カ月ほどで約 2/3 は回復をしますが，不安が募るとさらに持続・悪化することがあります．これらに悩み不安を抱える患者に対する診療とケアの手順は国内では標準化されていないため，医療者側も悩み「気のせい」と患者に伝えたり，「自分のところでは診られない」と診療を拒んでしまう，あるいは患者自身が医療機関を求めて転々とするということが生じてしまい，その結果さらに悪い方向に進んでしまうことが心配されるようになりました．

そこから，回復後の経過を診ているかかりつけ医等が，自身でそれらの症状に悩む患者に対して，どこまでどのようにアプローチ・フォローアップをすればよいのか，どのタイミングで専門医の受診を勧めるのか，などについて，標準的な診療とケアについてまとめようという声が高まり，それぞれの分野で経験のある専門家に集まっていただき，議論を重ね，『新型コロナウイルス感染症：診療の手引き』の別冊として発刊することになりました．専門家の手によらなくとも簡単に効果的に指導できるリハビリテーションや職場などへの復帰支援について産業医学的なアプローチも加えて，このたび現在得られている知見をとりまとめました．

この手引きは，専門的な各論に踏み込むものではなく，各論に進む前の段階として，COVID-19 患者の診療にあたる多くのかかりつけ医等やその他医療従事者，および行政機関の方々などにご活用いただき，患者の予後の改善に役立てば幸甚です．

なお，WHO では，このような症状を”post COVID-19 condition”と称しており，本手引きでは，COVID-19 罹患後症状（いわゆる“後遺症”あるいは“遷延症状”）と呼称することとしました．また COVID-19 そのものもかなり理解が進んできたものの，いまだ不明，または新たな疑問として生じてくる点もあり，『診療の手引き』同様に，今後も必要に応じて速やかに新たな知見を取り入れて改訂を継続していきます．

編集委員会を代表して 岡部 信彦

【本手引きの目的と限界】

本手引きは，COVID-19 後の症状（以下，「罹患後症状」とする．定義については後述する）についてのアプローチ・フォローアップ方法などについてとりまとめ，医療従事者等の助けとすることを目的に作成した．罹患後症状についてはいまだ明らかになっていないことも多い．そのため，心不全や脳炎などの他の疾患による症状を見逃さないように，罹患後症状は除外診断であることに留意することが重要である．本手引きは，『診療の手引き』同様に，随時，必要に応じて新たな科学的な知見を取り入れ改訂を継続的に行う予定であり，今後の改訂に伴い内容も大きく変更される可能性があることに留意いただきたい．

【本手引きの対象】

罹患後症状を訴える患者に対する診療とケアの手順は標準化されていないが，多くの場合，かかりつけ医等が専門医と連携して対応できるものと考えられる．このため，本手引きはすべての医師および医療従事者を対象とした．長期的なケアには多職種の連携も重要と考えられるため，多様な関係者に参考となるように配慮した．

【COVID-19 後の症状の定義】

WHO は，「post COVID-19 condition」について以下のように定義している．

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）後の症状（＊）は，新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に罹患した人にみられ，少なくとも２カ月以上持続し，また，他の疾患による症状として説明がつかないものである．通常は COVID-19 の発症から３カ月経った時点にもみられる．

症状には，疲労感・倦怠感，息切れ，思考力や記憶への影響などがあり，日常生活に影響することもある．COVID-19 の急性期から回復した後に新たに出現する症状と，急性期から持続する症状がある．また，症状の程度は変動し，症状消失後に再度出現することもある．小児には別の定義が当てはまると考えられる．

注）診断に必要な最小限の症状の数は定まっていないが，さまざまな臓器に関連する症状を訴えることがある．
＊）国内における定義は現時点では定まっておらず，『診療の手引き』ではこれまで「遷延症状」を使用してきたが，WHO の定義の「post COVID-19 condition」を「COVID-19 後の症状」と訳したうえで，本手引きでは，「罹患後症状」とした．

【略 語】

・COVID-19：新型コロナウイルス感染症
・SARS-CoV-2：新型コロナウイルス
・COVID-19 後の症状（罹患後症状）：WHO が定義する「post COVID-19 condition」の和訳

◆引用・参考文献◆

・WHO. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021.
・WHO reference number : WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1.

1 罹患後症状

Key Word リスク因子，ワクチン接種，持続期間，症状別頻度

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は，2019 年 12 月に中国・武漢で原因不明の肺炎として報告されて以降，日本を含む全世界に感染が拡大した．この経過のなかで COVID-19 に対する多くの知見が全世界で集積され，感染対策や診断・治療・予防法が確立されつつある．そのような中，新たな課題として COVID-19 に罹患した一部の患者にさまざまな「罹患後症状」を認めることがわかってきた．医療従事者は，いまだ不明な点が多い「罹患後症状」についての概念を知り，最新の疫学情報を鑑みながら患者の診療に当たることが重要である．そこで本章では，これまでに分かっている，この状態の概念，代表的な症状，罹患後症状の特徴，病態機序，今後の課題について概説する．

1．「罹患後症状」とは

罹患後症状は post COVID-19 condition, post-COVID conditions, long COVID, post-acute COVID-19 syndrome（PACS）, post-acute sequelae of SARS COV-2 infection（PASC）, persistent symptoms, lingering symptoms などと呼ばれているが，その病態についていまだ不明な点が多い． COVID-19 罹患後に，感染性は消失したにもかかわらず，他に明らかな原因がなく，急性期から持続する症状や，あるいは経過の途中から新たに，または再び生じて持続する症状全般をいう．罹患後症状が永続するかは不明である．COVID-19 に限らず重篤な急性疾患治療後にみられることがある衰弱・不活動（廃用）（post intensive care syndrome（PICS）など），COVID-19 罹患前からの基礎疾患，さらにはパンデミックによる生活の変化による心身への影響などが罹患後症状の臨床像をより複雑にする要因にあげられる．

2．代表的な罹患後症状

罹患後症状は海外から多くの調査研究の結果が報告され，日本においても，厚生労働科学特別研究で３つの調査が行われるなど，研究が進められている．これらの報告などから代表的な罹患後症状を図 1-1 に示す．

図 1-1　代表的な罹患後症状

●疲労感・倦怠感　●関節痛　●筋肉痛
●咳　●喀痰　●息切れ　●胸痛　●脱毛
●記憶障害　●集中力低下　●頭痛　●抑うつ
●嗅覚障害　●味覚障害　●動悸　●下痢　●腹痛　●睡眠障害　●筋力低下

3．罹患後症状の特徴

国内外における罹患後症状の定義は定まっておらず，研究対象者の選び方やフォローアップの方法なども，研究によって異なるため，研究結果を単純に比較することは困難であり，解釈には留意が必要である．

【罹患者における研究】

＜海外の知見＞

頻度についての海外での 45 の報告（計 9,751 例）の系統的レビューが発表されている．そのうち，主に入院患者をフォローした 16 の報告では，COVID-19 の診断 / 発症 / 入院後 2 カ月あるいは退院 / 回復後 1 カ月を経過した患者では，72.5%が何らかの症状を訴えていた．最も多いのは倦怠感（40%）で，息切れ（36%），嗅覚障害（24%），不安（22%），咳（17%），味覚障害（16%），抑うつ（15%）と続いた．さらに別の海外の 57 の報告（計約 25 万例，79%が入院患者）の系統的レビューでは，診断あるいは退院後 6 カ月かそれ以上で何らかの症状を有するのは 54%と報告されている．

18 報告（計 8,591 例）の系統的レビューによると，倦怠感（28%），息切れ（18%），関節痛（26%），抑うつ（23%），不安（22%），記憶障害（19%），集中力低下（18%），不眠（12%）が 12 カ月時点で多くみられた罹患後症状であった．この 18 報告のうち 10 報告はリスク因子についても解析しており，4 報告から，女性であること，3 報告から，COVID-19 急性期の重症度が高いことが罹患後症状のリスクであることが示唆されている．また，オランダの前向きコホート研究（342 例，男性 192 例）では，罹患後 12 カ月の時点で，軽症群，中等症群，重症群の参加者のそれぞれ 16.4%，49.5%，52.5%が少なくとも 1 つの罹患後症状を有したとして，COVID-19 の重症度と罹患後症状との関連について報告している．

一方で，入院患者ではなく，住民の調査として英国の REACT-2 試験が報告されている．約 51 万人の住民から抽出された有症状の COVID-19 罹患者約 7 万 6,000 人のうち，12 週間以上遷延する何らかの症状を認めた患者は 37.7%であった．その後，約 10 万人の住民から抽出した COVID-19 罹患者約 1 万 3,000 人にて検討を繰り返したところ 21.6%に減少した．

海外からは罹患後 2 年まで追跡した報告もある．中国からの COVID-19 入院患者の大規模なコホート研究では，2 年経過時点で何らかの症状を有した患者は 1,190 例中 650 例（55%）で，疲労や筋力低下が中心であった．一方で，デンマークからの SARS-CoV-2 陽性者の約 2 年の追跡調査の報告によると，22.6 カ月間（中央値）追跡した 170 例のうち 38%に何らかの症状が認められ，疲労，味覚障害，嗅覚障害，記憶・集中力障害の順で多かった．2 年経過時点での罹患後症状残存のリスク因子は，「高齢」・「急性期の症状数が多い」であったと報告されている．

＜国内の知見＞

日本での報告としては COVID-19 と診断され入院歴のある患者 1,066 例の追跡調査がある．この研究では図 1-1 に示した症状などの頻度について，急性期（診断後～退院まで），診断後 3 カ月，6 カ月，12 カ月で検討されている．男性 679 例（63.7%），女性 387 例（36.3%）で，男女比は国内の既報とほぼ同一であり，本邦における COVID-19 入院患者を反映していると考えられる．また，10 代および 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，調査対象が偏ることなく各世代に分散していた．入院中の重症度を評価可能であった 985 例においては，無症状：39 例（4.0%），軽症：208 例（21.1%），中等症 I：412 例（41.8%），中等症 II：226 例（22.9%），重症：100 例（10.2%）と軽症から重症まで幅広く網羅されていた．

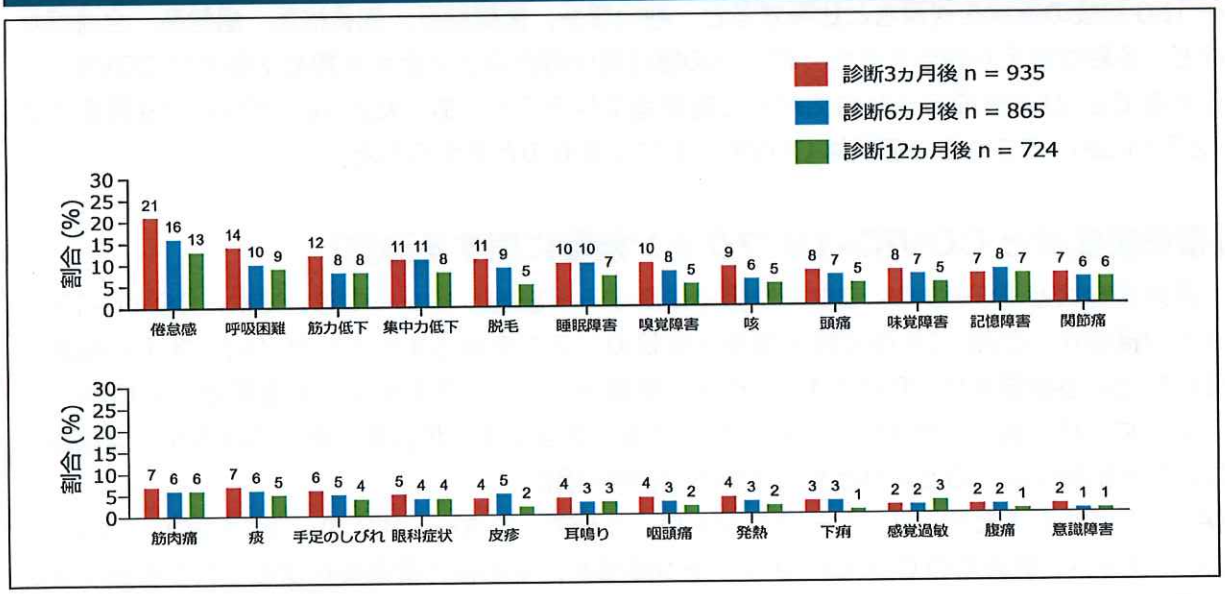
罹患後症状のアンケート調査結果は図 1-2 のとおりで，診断 12 カ月後でも罹患者全体の 30%程度に 1 つ以上の罹患後症状が認められたものの，いずれの症状に関しても経時的に有症状者の頻度が低下する傾向を認めた（12 カ月後に 5%以上残存していた症状は以下の通り．13%：疲労感・倦怠感，9%：呼吸困難，8%：筋力低下，集中力低下，7%：睡眠障害，記憶障害，6%：関節痛，筋肉痛，5%：咳，痰，脱毛，頭痛，味覚障害，嗅覚障害 ）．

入院中に酸素需要のあった重症度の高い患者は酸素需要のなかった患者と比べて 3 カ月，6 カ月，12 カ月といずれの時点でも罹患後症状を有する頻度が高かった．罹患後症状の有症状率は酸素需要あり :50.3%（3 カ月），45.7%（6 カ月），36.1%（12 カ月），酸素需要なし：44.0%（3 カ月），37.7%（6 カ月），31.8%（12 カ月）であった．

入院中に気管内挿管，人工呼吸器管理を要した患者は挿管が不要であった患者と比べて 3 カ月，6 カ月，12 カ月といずれの時点でも罹患後症状を有する頻度が高かった．罹患後症状の有病率は挿管症例：65.1%（3 カ月），62.9%（6 カ月），56.8%（12 カ月），挿管不要症例：45.3%（3 カ月），39.3%（6 カ月），31.7%（12 カ月）であった．

罹患後症状に関する男女別の検討では，診断後 3 カ月時点で男性に 43.5%，女性に 51.2%，診断後 6 カ月時点で男性に 38.0%，女性に 44.8%，診断後 12 カ月時点で男性に 32.1%，女性に 34.5%と，いずれの時点でも罹患後症状を 1 つでも有する割合は女性に多かった．

図 1-2　代表的な罹患後症状の経時的変化



さらに世代別の検討では，罹患後症状を 1 つでも有した割合は，若年者（40 歳以下），中年者（41 ～ 64 歳），高齢者（65 歳以上）の各世代で，診断後 3 カ月時点で それぞれ 43.6%，51.9%，40.1%，診断後 6 カ月時点で 39.0%，45.4%，34.1%，診断後 12 カ月時点で 32.4%，37.7%，28.2%と，いずれも中年者で罹患後症状を認める割合が高かった．診断後 12 カ月時点では，若年者で感覚過敏，脱毛，頭痛，集中力低下，味覚障害，嗅覚障害が多く，中年者と高齢者では，咳，痰，関節痛，筋肉痛，眼科症状を多く認めた．

また，罹患後症状は 1 つでも存在すると健康に関連した QOL は低下し，不安や抑うつ，COVID-19 に対する恐怖は増強し，睡眠障害も増悪した．

中等症以上の患者（1,003例）を対象として経時的な肺機能と画像を検討した日本の研究（厚生労働科学特別研究事業横山班報告）では，筋力低下や倦怠感などの症状は時間とともに頻度が低下したが，12カ月後において，いずれも約5～10%で認められ，何らかの罹患後症状は13.6%に残存していた（詳細は3章：呼吸器症状へのアプローチを参照）．さらに，嗅覚・味覚障害を検討した日本の研究（厚生労働科学特別研究事業三輪班報告）では，2021年2～5月までのアルファ変異株流行期の調査で，嗅覚障害，味覚障害の発生率はそれぞれ58%，41%と報告されている（詳細は5章：嗅覚・味覚症状へのアプローチを参照）．

【非罹患者と比較した研究】

COVID-19非罹患者との比較をした2つの大規模コホート研究が報告されている．

英国を拠点とするプライマリーケアのデータベースであるClinical Practice Research Datalink Aurumを用いた後ろ向きマッチングコホート研究が実施され，SARS-CoV-2感染が確認された成人486,149例と，SARS-CoV-2感染の記録がない成人から傾向スコアマッチングを用いて1,944,580例が選択され，COVID-19罹患後症状に関する修正ハザード比（aHR）が推定されている．合計62の症状が12週間後のSARS-CoV-2感染と有意に関連していて，最も大きなaHRは，嗅覚障害（aHR 6.49），脱毛（3.99），くしゃみ（2.77），射精障害（2.63），性欲低下（2.36）であった．SARS-CoV-2感染者コホートにおいて，罹患後症状のリスク因子には，「女性」「少数民族に属すること」「社会経済的困窮」「喫煙」「肥満」などが含まれていた．

また，オランダでも大規模マッチングコホート研究が実施され，オランダ北部地域の全人口を対象としたアンケートに回答した76,422例の参加者のうち4,231例（5.5%）がCOVID-19罹患歴を有し，8,462例の対照者とマッチングされた．COVID-19罹患者の90～150日後の症状を対照者と比較すると，呼吸器系，循環器系，筋骨格系，感覚系，全身症状など，多彩な訴えが報告された．何らかの重症度中等症以上の症状を認めた割合がCOVID-19罹患者では21.4%であったのに対して対象者では8.7%であったため，COVID-19罹患者の12.7%においてこれらの症状はCOVID-19によるものと考えられた．

【罹患後症状とCOVID-19ワクチン接種に関する研究】

罹患後症状とCOVID-19ワクチン接種に関する系統的レビューにおいては，COVID-19ワクチン接種がCOVID-19感染時の罹患後症状のリスクを減らすかどうか（A），すでに罹患後症状を認める被験者にCOVID-19ワクチン接種を行うことでどのような影響が出るのか（B）の2点に分けて論じられている．いずれも今後，更なる検討が必要と考えられるが，当該論文における記載は以下のとおりとなっている（直接引用）．

（A）低レベルのエビデンス（ケースコントロール研究，コホート研究のみでの結果）であるが，SARS-CoV-2感染前のCOVID-19ワクチン接種が，その後の罹患後症状のリスクを減少させる可能性が示唆されている．

（B）罹患後症状が既にある人へのCOVID-19ワクチン接種の影響については，症状の変化を示すデータと示さないデータがあり，一定した見解が得られていない．

4．病態機序

「罹患後症状」の病態機序は不明な点が多い．諸説あるが，ウイルスに感染した組織（特に肺）への直接的な障害，微量なウイルスによる持続感染，ウイルス感染後の免疫調節不全による炎症の進行，ウイルスによる血液凝固能亢進と血栓症による血管損傷・虚血，ウイルス感染によるレニン・アンジオテンシン系の調節不全などがあげられている．また，単一の病態ではなく，これらのいくつかが複合的に絡み合ったものが罹患後症状として現れている症例もあると考えられる．

5．今後の課題

罹患後症状の報告は世界的にも増えているが，パンデミック下においては，対照群となる非罹患者もさまざまな事情により各種の症状をきたしやすい状況ともいえ，上述したような非罹患者も含めた解析結果が重要となってくる．また，確定診断の有無，感染者の年齢・重症度，専門外来受診患者・自宅／宿泊施設療養患者・入院患者等の研究対象集団の設定の違いにより大きく調査結果が異なる可能性があることにも留意する必要がある．

上記を含め，これらの罹患後症状は時間の経過とともにその大半は改善すると考えられるが，一部残存した罹患後症状がさらに長期の経過観察でどのように推移するか，また感染株の違いによる影響についても，今後さらなる知見集積が待たれる．例えば，オミクロン株に関しては，イギリスのアプリを使用した大規模な研究では，オミクロン株症例では 4.5% が罹患後症状を経験し，デルタ株流行時の症例では 10.8% が罹患後症状を経験したと報告されており，オミクロン株流行時の症例では罹患後症状の頻度は低下していることが示唆されている．

以上，罹患後症状に関しては，まだ不明な点は多いものの，時間経過とともに発現率が低下する傾向があり，個々の症状への現段階での対処法に関しては，各章を参照されたい．

◆引用・参考文献◆

・厚生労働省特別研究事業．COVID-19 感染回復後の後遺障害の実態調査（横山班），および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（福永班）．第 86 回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード資料．2022.6.1.
・厚生労働省特別研究事業．COVID-19 後遺障害に関する実態調査（中間 / 最終報告）．第 39 回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード資料．2021.6.16.
・国立国際研究医療センター COVID-19 レジストリー研究．東京 i CDC 専門家ボード 第 31 回東京都新型コロナウイルス感染症モニタリング会議資料．2021.2.4.
・Antonelli, et al. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. Lancet. Jun 18;399(10343) : 2263-2264, 2022.
・Ballering AV, et al. Lifelines Corona research initiative. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. Lancet. Aug 6 ; 400(10350) : 452-461, 2022.
・Groff D, et al. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: A systematic review. JAMA Netw Open 4 : e2128568, 2021.
・Han Q, A. Systematic review and meta-analysis of one-year follow-up studies on post-COVID symptoms. Pathogens. Feb 19 ;11(2) : 269, 2022.
・Helmsdal G, et al. Long COVID in the long run-23-month follow-up study of persistent symptoms. Open Forum Infect Dis. Jun 6 ; 9(7) : ofac270, 2022.
・Huang C, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 397:220-232, 2021.
・Huang L.1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. Lancet. Aug 28; 398(10302): 747-758,2021.
・Huang L, et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. Lancet Respir Med. Sep;10(9):863-876, 2022.
・Nasserie T, et al. Assessment of the frequency and variety of persistent symptoms among patients with COVID-19: A systematic review. JAMA Netw Open 4: e2111417, 2021.
・Notarte KI, et al. Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review. EClinicalMedicine. Aug 27 ; 53:101624, 2022.
・Shaffer L. Lots of long COVID treatment leads, but few are proven. Proc Natl Acad Sci U S A. Sep 6;119(36): e2213524119, 2022.
・Subramanian, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. Nat Med. Aug;28(8): 1706-1714, 2022.
・US CDC. Post-COVID conditions: Information for healthcare providers. Updated July 9, 2021.
・Whitaker M, et al. Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. Nat Commun 13:1957, 2022.
・WHO. Update on clinical long-term effects of COVID-19. Updated March 26, 2021.
・WHO. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021.
・Wynberg E. Evolution of COVID-19 symptoms during the first 12 months after illness onset. Clin Infect Dis. Sep 2: ciab759, 2021.

2 罹患後症状を訴える患者へのアプローチ

Key Word 一般的なアプローチ，急性期の病歴聴取

罹患後症状は，特別な医療を要さない軽度の症状から，長期にわたるサポートを必要とする症状までさまざまである．そのため，かかりつけ医等が慎重な経過観察や対症療法を行い，必要に応じて専門医に紹介することによって対応することは十分可能と考えられる．ここでは，罹患後症状を訴える患者への一般的なアプローチについて述べる．

初診時の医療面接においては，患者の COVID-19 の急性期の病歴について聴取を行う．これには，発症日，症状の経過，症状の期間と重症度，基礎疾患や合併症の種類（血栓塞栓症，臓器障害の有無と程度，酸素投与の有無，人工呼吸管理の有無，せん妄の有無），PCR 検査や抗原検査の結果，投与された薬物治療，罹患前後の新型コロナワクチン接種の有無などが含まれる．代表的な症状は図 1-1 を参照すること．複数の症状を訴えることはめずらしくなく，体系的に聴取することが望ましい．それぞれの症状についてさらに評価を進める際は，次章以降の臓器別アプローチを参考にする．

次いで，酸素飽和度を含めたバイタルサイン測定，身体診察を行う．血液検査は必須ではないが，原因が不明の罹患後症状がある場合には検査が有用なことがある（詳細は各章を参照）．なお，SARS-CoV-2 PCR 検査や抗原検査は再感染を疑う場合を除き適応がない．SARS-CoV-2 の抗体検査は，現状，WHO は，疫学調査目的での使用を除き診断目的での使用を推奨しないとしている．現在，国内で体外診断用医薬品として承認を得た抗体検査はなく，研究用試薬として市販されている抗体検査機器の精度はさまざまであり，感染後の抗体の持続期間についても知見は定まっていないため，過去の感染の確認を行う目的で抗体検査を使用するべきではない．

米国疾病予防管理センター（CDC）の暫定ガイダンスによると，罹患後症状の中には，他のウイルス性疾患罹患後にみられる可能性がある症候群〔筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群（ME/CFS），体位性頻脈症候群（POTS）のような自律神経失調症，マスト細胞活性化症候群（MCAS）など〕の症状と類似性を共有する可能性が記載されている．また，同様の罹患後症状は，SARS や MERS といった致死率の高い他のコロナウイルス感染症から回復した患者にも報告されている．さらに，罹患後症状に関する調査では，COVID-19 に罹患していない人でも一定の割合で罹患後症状と同様の症状を訴えていることが明らかになっている．したがって，罹患後症状として受診する患者の中には，COVID-19 とは関係のない疾病の患者が含まれており，罹患後症状の診療においては他の原因疾患を除外することも重要である．

罹患後症状の発現には複合的な要因が関与していると考えられるため，全人的なアプローチが重要である．社会人においては就労復帰が課題となることもしばしばあり，多職種の連携が重要となる場合もあると考えられる．

◆引用・参考文献◆

- Leow MK, et al. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). Clin Endocrinol (Oxf). Aug;63(2):197-202, 2005.
- US CDC. Post-COVID conditions: Interim guidance (updated June 14, 2021).
- Yan Xie, et al. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2022.

3 呼吸器症状へのアプローチ

Key Word 呼吸困難・息苦しさ，咳，痰，咽頭痛

1. はじめに

呼吸器系の罹患後症状は，呼吸困難・息苦しさを筆頭に，咳，痰，咽頭痛が多い．原因はさまざまであり，低酸素血症を伴う場合と伴わない場合がある．問診と身体診察で診断を絞り込み，器質化肺炎，気胸・縦郭気腫，心疾患（心不全，虚血性心疾患など），肺炎，肺血栓塞栓症，うつ・不安症（精神症状へのアプローチ参照）など，原因の鑑別を進める．

必要に応じて基本的な検査〔胸部単純写真，心電図検査，血液検査（CBC，BNP，CPK，D ダイマー含む），経皮的酸素飽和度測定など〕を行う．問診や身体診察で鑑別診断が絞り込めない場合には，基本的検査を積極的に進め，それでも原因がわからない場合や 3 ～ 6 カ月症状が持続する場合は専門医に紹介することも考慮する．

2. 科学的知見

中等症以上の日本人を対象として経時的な肺機能と画像を検討する研究（厚生労働科学特別研究事業横山班報告）において認められた症状は，発症急性期には，①発熱 86.9%，②咳 67.3%，③倦怠感 64.1%の順に多かったが，退院 3 カ月後には，①筋力の低下の自覚 50.1%，②呼吸困難 30.2%，③倦怠感 25.6% の順に認めた．3 カ月後の呼吸器症状の残存に関しては，入院時の重症度と基礎疾患としての呼吸器疾患の存在が独立した危険因子であった．いずれの症状も時間とともに頻度が低下したが，12 カ月後において，いずれも約 5 ～ 10% で認められ，何らかの罹患後症状は 13.6% に残存していた（図 3-1）．

胸部 CT 画像では，退院 3 カ月後でも約半数で異常所見を認め（図 3-2），多くはすりガラス影など急性期肺炎の残存陰影であった．CT 異常も経時的に割合は低下したが，12 カ月後でも 6.3%

図 3-1 主な罹患後症状の推移

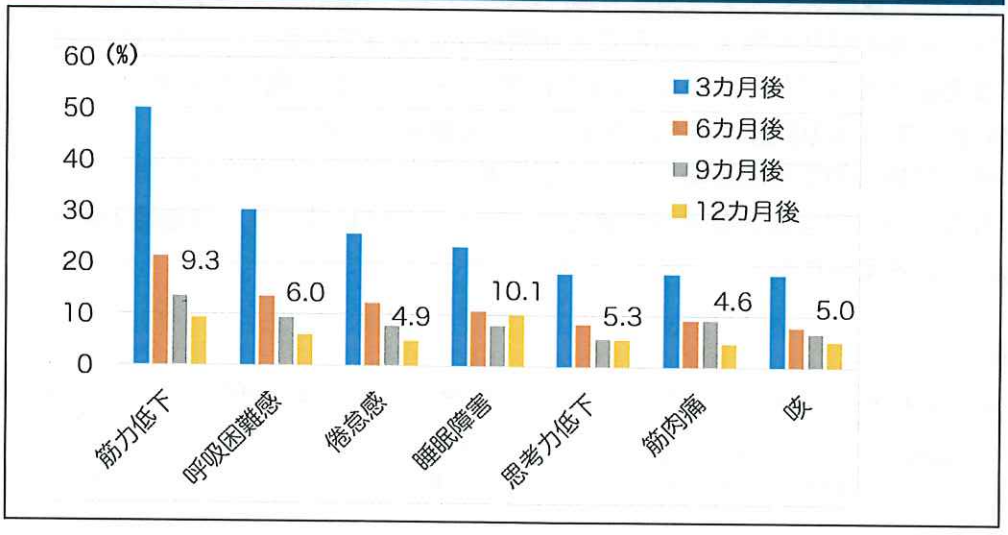


図 3-2 CT 検査：異常を認める割合（主治医判定）

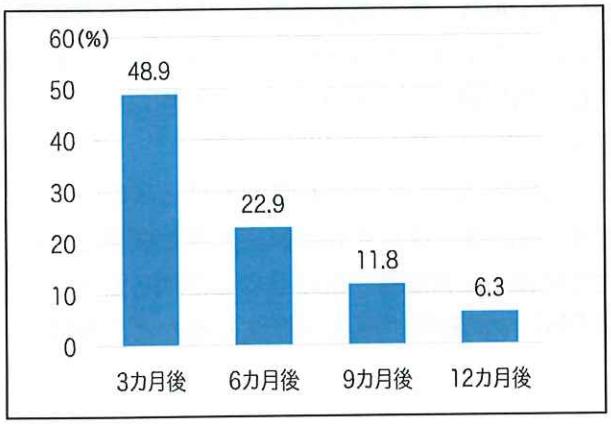
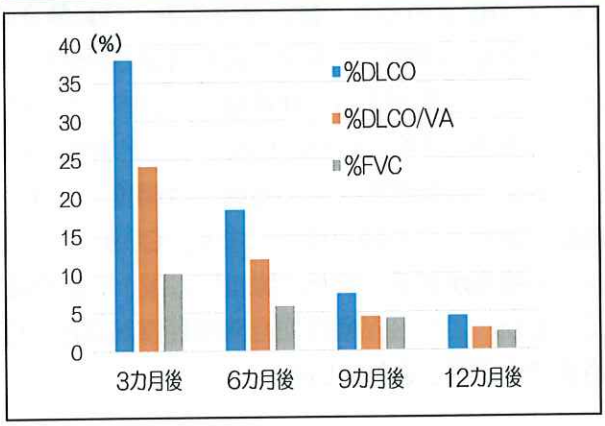


図 3-3 肺機能検査：対予測値 80% 未満の割合の推移



に残存した．肺機能障害は重症度に依存して認められ，3 カ月後では拘束性障害（%FVC<80%）が約 10%，拡散障害（%DLco<80%）はより頻度が高く 38%（図 3-3），重症例では 50% 以上に認められた．一方，DLco/VA<80% は約 24%に認めたにすぎず，DLco の低下は換気面積の減少が大きな因子であると考えられた．多変量解析において，3 カ月後の肺機能検査異常には，年齢，重症度のほか，肺障害のマーカーである KL-6 が独立した危険因子であった．肺機能検査所見も経時的に正常化したが，12 カ月後にも 7.1% に異常が残存していた．

海外からの報告でも，上記の結果と矛盾しないものであった．まず，罹患後症状として，呼吸困難は 20 ～ 30% に認め，呼吸器系では最も頻度の高い症状であった．その頻度は緩やかに急性期の重症度に依存するものの，酸素投与期間と相関せず，また ICU 入室者が一般病床入院患者より頻度が高いという結果でもなかった．年齢，性別，罹患時期などをマッチさせた未感染の対照群と比較しても，呼吸困難は胸痛や全身倦怠感などとともに，両者を区別しうる中核的な症状であった．若年層（15 ～ 18 歳）でも同様であった．呼吸困難の機序は多様であり，肺実質障害や心血管障害，筋力低下などが含まれる．しかし，心肺機能に異常を認めない例も多く，年齢，性別，肥満度をマッチさせた対照群と詳細に心肺機能を比較しても差がなかったとの報告もある．咳も遷延することがあるが頻度は低く，迷走神経を介した，あるいは脳内の神経炎症による可能性が指摘されている．過換気症候群も報告されているが，その頻度および定義や診断基準も明確ではなく，心理的なトラウマの関与が指摘されている．

肺機能検査における機能低下の頻度は重症度に依存し，特に肺拡散能が障害されやすいことが報告されている．50 論文のメタ解析では，退院後 3 カ月（中央値）時点の肺機能検査では拡散障害が 38%，拘束性換気障害は 17% に認めた．一方，経時的観察においては，症状やこれらの検査所見は時間とともに軽快していくが，1 年経過しても残存する例もある．

画像については，SARS-CoV-2 によるウイルス性肺炎に関する 46 論文のメタ解析では，炎症性陰影（すりガラス影など）は 50% にみられ，時間とともに有意に軽減する一方，線維化所見は 29% に認め，時間とともに軽減するものの有意ではなかったと報告されている．

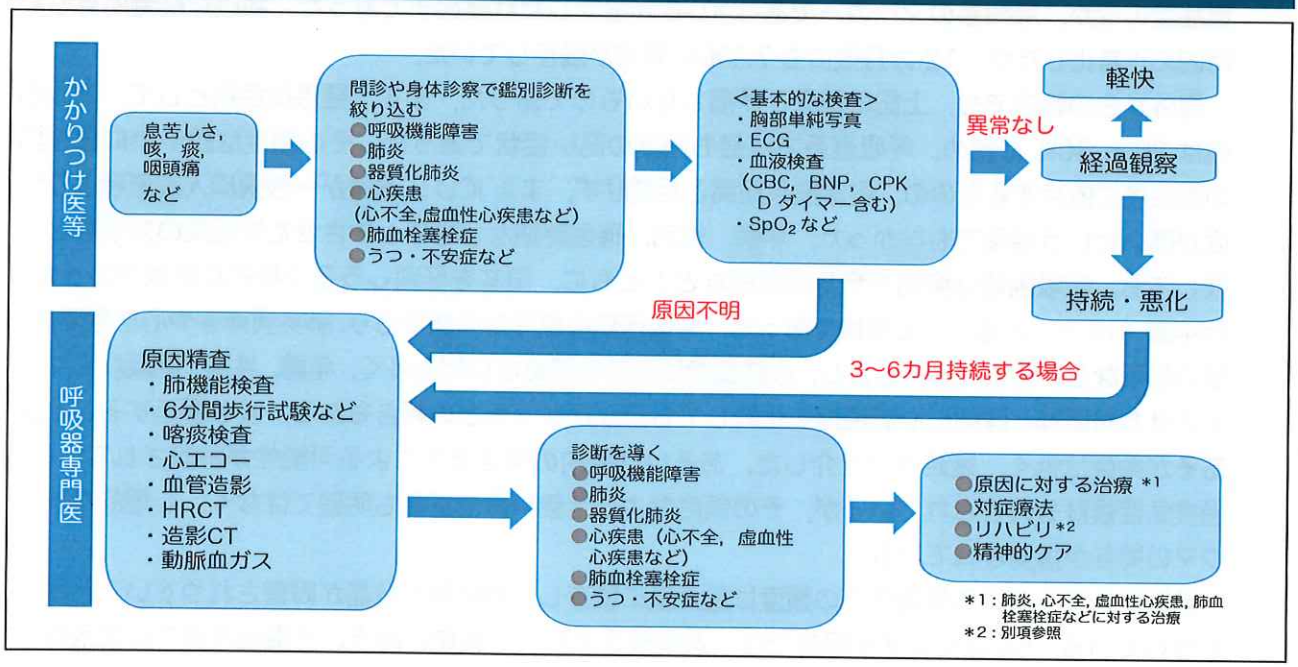
91 例の胸部 CT 画像を検討した研究では，症状発現 1 年後に 54% において主として胸膜下の網状影やすりガラス影などの異常所見が認められた．多変量解析では，60 歳以上，急性期に病態が重篤であったこと，男性，の 3 項目が 1 年後の異常所見の残存と有意に関連していた．特筆すべき点として，異常所見は時間とともに改善したが，症状発現時からおよそ 1 年後に異常所見がみられた患者の 63% では，その 6 カ月前（症状発現 6 カ月後）から所見の改善傾向がなかったと報告されている．

COVID-19 罹患後にみられる肺炎は，重症例では ARDS を生じ機械的換気を要することがあり，COVID-19 肺炎が遷延しているのか，人工呼吸器による肺障害なのかを区別することはできない．287 名の患者のうち，酸素投与のみ，持続陽圧換気（CPAP），間欠的強制換気（IMV）の各治療群で 1 年後の胸部 CT 画像の異常所見の頻度を比較した研究では，それぞれ 46%，65%，80%であったとの報告がある．非線維化性間質性肺炎の所見，特に網状影とすりガラス影が主なものであり，蜂巣肺は 1%にしか認めなかったと報告されている．

このような肺病変を生じる機序は明確ではないが，SARS-CoV-2 特異的なメモリー T 細胞と B 細胞が血液よりも肺の局所に多く，CD8 陽性 T 細胞が高齢者の遷延する肺機能異常と関連しているとの報告がある．また，肺血管の微小血栓や炎症性の微小血管障害が生じることが明らかとなっているが，これらが慢性血栓塞栓性肺高血圧（CTEPH）や肺動脈性高血圧を生じるかどうかは現時点では不明とされている．

3．症状へのアプローチ

図 3-4　診療のフローチャート



4．フォローアップすべき所見・症状

呼吸器系の罹患後症状としては，呼吸困難・息苦しさ，咳などが主であり，これらが遷延することが多い一方，明らかな呼吸器・循環器疾患が認められない場合も少なくない．また，特発性肺線維症などの基礎疾患のある患者では，既存の間質性肺炎などが急性増悪し，このため症状が重篤化することもあるので注意が必要である．

遷延する労作時の呼吸困難で，通常の CT 検査や肺機能検査で異常がない場合，肺血栓塞栓症を念頭に検査を行うことも重要である．急性期は軽症であった例において，より重度の肺血栓塞栓症や疲労感・倦怠感がみられたとの海外の報告もある．

5. プライマリケアにおけるマネジメント

問診や身体所見で鑑別診断を絞り込むことになる．急性期から継続する呼吸困難や咳で，検査に異常がない場合は注意深く経過観察する．悪化傾向がある場合は，遷延した間質性肺炎，器質化肺炎，心不全などを除外する．突然の悪化は肺血栓塞栓症や気胸・縦郭気腫を疑う．また，虚血性心疾患や通常の細菌性肺炎，誤嚥性肺炎などの場合もある．身体所見，検査所見において異常所見が認められず，器質的疾患を疑わない場合は，うつ・不安症などを鑑別し，必要に応じて適切な医療機関への紹介を検討する．

基本的な検査としては，動脈血液ガスあるいは経皮的酸素飽和度測定，胸部単純写真，心電図検査，血液検査（CBC，BNP，CPK，D ダイマーを含む）が挙げられる．なお，先に述べたように胸部 CT を撮影した場合は，中等症以上で退院 3 カ月経過しても，半数以上にすりガラス陰影を中心とした異常所見が残存しているため注意する．

6. 専門医・拠点病院への紹介の目安・タイミング

かかりつけ医等による対症療法などによっても 3 ～ 6 カ月以上症状が持続する場合は，呼吸器専門医への紹介を検討する．一方で，身体所見や検査所見に大きな異常がある場合，画像所見の判断に迷う場合，さらに新たに，あるいは突然の息苦しさの出現や，悪化傾向がある場合などは，早期に治療を要することもあるため，早い段階での専門医の受診を勧める．

7. 専門医・拠点病院でのマネジメント

まずは，病態の把握と原因精査のために，動脈血液ガス，肺機能検査（DLco を含む），6 分間歩行試験など運動能や労作時低酸素血症の把握，HRCT 画像により鑑別診断を行う．場合によっては喀痰検査，心エコー図検査，造影 CT 検査や血管造影を行う．肺炎，心不全，虚血性心疾患，肺血栓塞栓症などの場合は，それぞれの疾患に対する治療を行う．遷延性の肺機能障害がみられる場合は気管支肺胞洗浄や経気管支的肺生検による原因精査が必要な場合もある．器質化肺炎に対しては全身性ステロイド薬が有効である．

◆引用・参考文献◆

- 厚生労働省特別研究事業．COVID-19 感染回復後の後遺障害の実態調査（横山班），および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（福永班）．第 86 回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード資料．2022.6.1.
- Achkar M, et al. Post-COVID lung disease(s). Ann Thorac Med. Jul-Sep;17(3):137-144, 2022.
- Ackermann M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 383(2) : 120-8, 2020.
- Alkodaymi MS, et al. Prevalence of post-acute COVID19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. May ; 28(5) : 657-666, 2022.
- Antoniou KM, et al. European respiratory society statement on long COVID-19 follow-up. Eur Respir J. Aug 4 ; 60(2) : 2102174, 2022.
- Ballering AV, et al. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. Lancet. 400 : 452-61, 2022.
- Beaudry RI, et al. Persistent dyspnea after COVID-19 is not related to cardiopulmonary impairment; a cross-sectional study of persistently dyspneic COVID-19, non-dyspneic COVID-19 and controls. Frontiers in physiology 13 : 917886, 2022.
- Cheon IS, et al. Immune signatures underlying post-acute COVID-19 lung sequelae. Sci Immunol.Nov 12;6 (65) : eabk1741, 2021.
- Eberst G, et al. Result of one-year, prospective follow-up of intensive care unit survivors after SARS-CoV-2 pneumonia. Intensive Care.Mar. 9 ;12(1) : 23, 2022.
- Fabbri L, et al. Parenchymal lung abnormalities following hospitalisation for COVID-19 and viral pneumonitis: a systematic review and meta-analysis.Thorax Mar 25 : thoraxjnl-2021-218275, 2022.
- Faverio P, et al. One-year pulmonary impairment after severe COVID-19: a prospective, multicenter follow-up study. Respir Res.Mar. 21 ; 23(1) : 65. 2022.
- Jiménez-Rodríguez BM, et al. On the single and multiple associations of COVID-19 post-acute sequelae: 6-month prospective cohort study. Sci Rep.Mar 1 ; 12 (1) : 3402, 2022.
- Montani D, et al. COMEBAC Study Group.Post-acute COVID-19 syndrome. Eur Respir Rev Mar. 9 ; 31(163) : 210185, 2022.
- Luger AK, et al. Chest CT of lung injury 1 year after COVID-19 pneumonia: The CovILD study. Radiology. Aug ; 304(2) : 462-470, 2022.
- Song WJ, et al. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. Lancet Respir Med. Mayl ; 9(5) : 533-544.2021.
- Wu X, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. Lancet Respir Med. Jul ; 9(7) : 747-754. 2021.

4 循環器症状へのアプローチ

Key Word 急性冠症候群，心不全，心膜炎，BNP

1. はじめに

COVID-19 罹患に伴い，急性冠症候群（急性心筋梗塞や不安定狭心症），心不全，不整脈，脳梗塞，血栓塞栓症などの循環器病が合併したという報告がある．そのため，COVID-19 感染を認めた患者においては，循環器病が合併する可能性に留意する必要がある．循環器病は，状況によっては致死的な状態となる可能性もあるため，息切れ，胸部不快感，動悸，四肢のむくみなどの症状を認めた際には，循環器病を疑い，循環器専門医に相談することがすすめられる．

2. 科学的知見

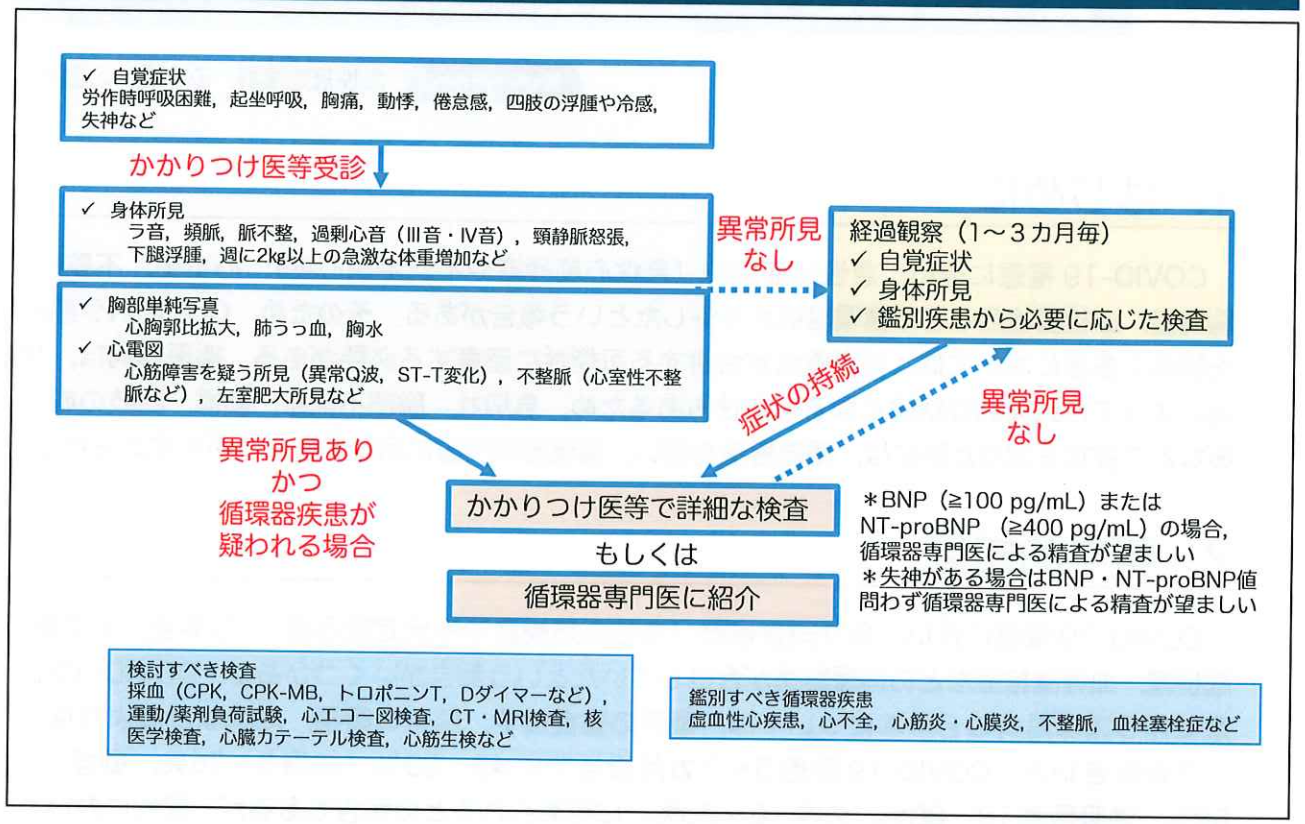
COVID-19 罹患に伴い，急性冠症候群（急性心筋梗塞や不安定狭心症），心不全，不整脈，脳梗塞，血栓塞栓症などの循環器病が合併していたという報告がいくつかある．COVID-19 罹患に伴う循環器病の合併率については，患者の重症度や，感染の時期，地域などによりばらつきが大きいが，COVID-19 罹患 5～7 カ月後までに 43～89%（胸痛 5～76%，動悸 5～68%，呼吸困難 18～88%，失神 10～20%）に認められるとの報告もあるが，国内においてはその頻度は少ない可能性も指摘されている．

2020 年 4 月～5 月に COVID-19 に罹患して入院（平均入院期間 13.5 日）し，73%で肺炎を認めた患者を，COVID-19 罹患時から平均 60 日追跡したイタリアからの研究報告では，わずか 13%しか症状の完全回復を認めておらず，全身倦怠感が 53%，呼吸困難が 43.4%，胸痛が 21.7%に認められていた．COVID-19 に罹患して入院し，半数が 2 つ以上の合併症を認め，27%が人工呼吸器の治療を受けた，1,077 人（平均年齢 58 歳，36%が女性）を長期フォローアップ（退院後平均 5.9 カ月間）した英国からの研究報告では 29%しか病前の状態に改善を認めておらず，56%で倦怠感，48%で呼吸困難感，39%で痛みの症状悪化を訴えていた．また，COVID-19 に罹患したが入院が不要であった患者を対象に，感染 4 カ月後と 7 カ月後の症状を調べたドイツからの報告では，感染 4 カ月後に 8.6% が息切れ，9.7% が全身倦怠感を認めていた．

国内では，2020 年 9 月～2021 年 9 月に COVID-19 に罹患して入院し，酸素投与が必要な中等症以上の成人患者のうち，入院中または退院後 3 カ月以内に血中高感度トロポニンが陽性か，BNP 100 pg/mL 以上，NT-proBNP 300 pg/mL 以上の 31 症例を対象として，退院 3 カ月後に心臓 MRI 検査を行った報告がある．MRI 上，13 例（42%）で心筋障害を示唆する所見が認められ，8 例（26%）が心筋炎の基準を満たしていた．COVID-19 感染前から潜在的に心筋障害や心不全が合併していた可能性は否定できないが，中等症以上の COVID-19 罹患者で，心筋障害マーカーが陽性になった症例においては，心筋炎などによる心筋障害の可能性も考慮して，経過観察を行う必要性がある．

3. 症状へのアプローチ

図 4-1 診療のフローチャート



4. フォローアップすべき所見・症状

循環器病の症状としては，労作時呼吸困難・起坐呼吸・胸痛・動悸・倦怠感・四肢の浮腫や冷感，失神などがあげられる．症状を認める場合には，体重の変化や身体所見（頸静脈怒張，浮腫，脈の不整など）の確認のうえ，聴診を行うことも有効である．また，身体所見上の異常を認める際には，胸部単純写真や心電図検査を行うことがすすめられる．

胸部単純写真では心胸郭比の確認の他，肺うっ血・胸水の所見を確認する．また，心電図検査では，不整脈の所見の他，虚血や心筋障害を疑う所見はないかの確認が必要である．また，何らかの異常所見が疑われる際には，血液検査で BNP の評価を行ったり，心エコー図検査で心機能を評価することも有用と考えられる．

5. プライマリケアにおけるマネジメント

COVID-19 罹患に伴い，循環器病が合併する可能性についても考慮する． COVID-19 罹患に伴う心筋障害の報告もあり，特に心筋炎については，急激に心機能が低下したり，致死性不整脈が生じる可能性もあるため，緊急対応が必要となる可能性も考慮する．そのため，循環器病の症状を認める COVID-19 罹患者に対しては，循環器専門医に早めに相談することがすすめられる．

COVID-19 罹患に合併する循環器病は，基礎疾患を有する者において頻度は高いが，高齢者だけではなく若年者にも，基礎疾患を有しない者においても生じうる．したがって，COVID-19 罹患後に症状を訴える患者の診療では，上記のように問診，身体診察を行い，循環器病による症状が疑われる際には，早めに循環器専門医に相談することがすすめられる．

6. 専門医・拠点病院への紹介の目安・タイミング

循環器病の症状を認める場合，身体所見・胸部単純写真・心電図で異常所見を認める場合，BNP 100 pg/mL あるいは NT-proBNP 400 pg/mL 以上の場合は循環器専門医への紹介を行い，精査につなげる．

7. 専門医・拠点病院でのマネジメント

症状などから疑う疾患に応じて，採血（CPK・CPK-MB・トロポニン T・D ダイマーなど），運動 / 薬物負荷試験，心エコー図検査，CT・MRI 検査，核医学検査，心臓カテーテル検査，心筋生検などを検討する．虚血性心疾患，心不全，心筋炎・心膜炎，不整脈，血栓塞栓症などの鑑別を行い，診断に基づく治療を可及的速やかに開始する．

◆引用・参考文献◆

- 厚生労働省特別研究事業．COVID-19 感染回復後の後遺障害の実態調査（横山班），および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（福永班）．第 86 回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード資料．2022.6.1.
- 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）（日本循環器学会 / 日本心不全学会合同ガイドライン）https://www．j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017_tsutsui_h.pdf
- 2021 年 JCS/JHFS ガイドラインフォーカスアップデート版　急性・慢性心不全治療（日本循環器学会 / 日本心不全学会合同ガイドライン）https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Tsutsui.pdf
- 急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン（2009 年改訂版）https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2009_izumi_h.pdf
- Aleksova A, et al. Biomarkers in the management of acute heart failure: state of the art and role in COVID-19 era. ESC Heart Fail 8（6）：4465-4483, 2021.
- American Heart Association News．What COVID-19 is doing to the heart, even after recovery. https://www.heart.org/en/news/2020/09/03/what-covid-19-is-doing-to-the-heart-even-after-recovery
- Augustin M, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. Lancet Reg Health Eur. 6: 100122, 2021.
- Carfi A, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19．JAMA. 324（6）：603-605, 2020.
- Evans RA, et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID)：a UK multicentre, prospective cohort study．Lancet Respir Med. 9（11）:1275-1287, 2021.
- Haussner W, et al. COVID-19 associated myocarditis: A systematic review．Am J Emerg Med 51:150-155, 2020.
- Puntmann, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from Coronavirus disease 2019（COVID-19）．JAMA Cardiol 5（11）：1265-1273, 2020.
- Raman B, et al. Long COVID: post-acute sequence of COVID-19 with a cardiovascular focus．Eur Heart J 43: 1157-1172, 2022.
- Task force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology．ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2-care pathways, treatment, and follow-up．Cardiovasc Res cvab343, 2021.

5 嗅覚・味覚症状へのアプローチ

Key Word 嗅覚障害，味覚障害，異嗅症，異味症

1. はじめに

COVID-19の流行が始まって以来，嗅覚・味覚障害はCOVID-19に特徴的な症状とされ，従来の嗅覚・味覚障害とは異なる臨床的特徴から，SARS-CoV-2感染を疑う症状として注目を集めた．その後，変異株の出現によりその発生頻度，臨床的特徴が変化し，オミクロン株BA.1系統流行期では嗅覚・味覚障害の発生頻度は減少したが．BA.5系統流行期では再び増加した．嗅覚・味覚障害の多くは早期に改善するが，数カ月あるいは1年以上にわたり症状が持続する患者も数%存在し，そのような患者では異嗅症，異味症に悩んでいる患者も存在する．本章ではCOVID-19による嗅覚・味覚障害の疫学，臨床的特徴の経年的変化ならびに持続する症状と対応について述べる．

2. 科学的知見

【嗅覚・味覚障害の疫学】

2020年の初期のパンデミック当時，欧州の調査により，軽症，中等症のCOVID-19患者の86%に嗅覚障害が，88%に味覚障害が発生することが報告された．また，この報告を含めた10篇の論文によるシステマティックレビューとメタアナリシスにより，嗅覚障害，味覚障害発生率はそれぞれ53%，44%であることが報告された．わが国において，厚生労働科学特別研究事業三輪班により2021年2月～5月までのアルファ株流行期に実施された調査では，嗅覚障害，味覚障害の発生率はそれぞれ58%，41%と前述のレビューとほぼ同等の発生率であった．

2022年，オミクロン株の流行では，嗅覚・味覚障害を発症するCOVID-19患者は減少した．英国健康安全保障庁の発行する2022年1月14日付の「Technical briefing 34」によると，咽頭痛はデルタ株流行期では34%であったがオミクロン株BA.1系統流行期では53%と増加したのに対し(オッズ比1.93)，嗅覚・味覚障害は34%から13%まで減少した(オッズ比0.22)．イタリアからの報告でも，2020年3月～4月とオミクロン株BA.1系統流行期の2022年1月～2月の調査を比較し，嗅覚障害が62.6%から24.6%に，味覚障害が57.6%から26.9%に減少したと報告された．さらに，フランス公衆衛生局の報告によると，BA.1系統流行期と比較し，BA.5系統流行期では再び嗅覚・味覚障害の発生頻度が増加し，嗅覚障害，味覚障害がそれぞれ8%，9%から17%に倍増した．調査方法が異なるため，報告間での発生率に違いは出るものの，同一報告間での発生率の変化は信頼性が高い．このように嗅覚・味覚障害の発生率は変異株により大きく変化している．

【臨床的特徴】

パンデミック発生初期において，嗅覚・味覚障害は，他の上気道炎症状を伴うことなく，突然発症することが注目を浴びた．発症様式が従来の嗅覚・味覚障害とは異なるため，米国疾病予防管理センターは突然に発症する嗅覚・味覚障害はCOVID-19を疑う症状と警鐘を発した．

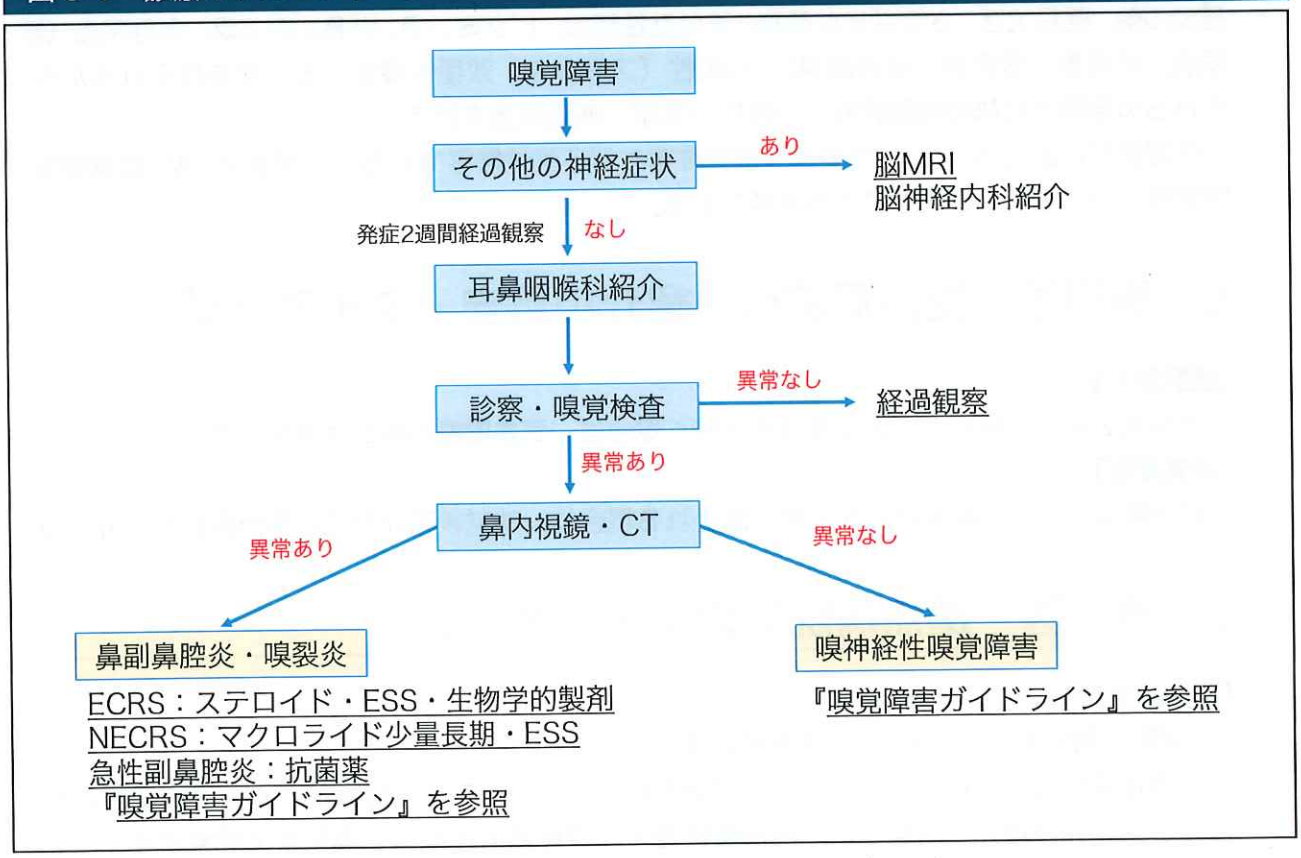
欧州の報告でも，嗅覚・味覚障害が 80%以上発生するのに対して，明らかな鼻閉，鼻漏，咽頭痛など上気道炎症状の出現率は約 10%と低率であった．一方，2021 年のアルファ株流行時，わが国では，鼻漏，鼻閉，咽頭痛などの上気道炎症状が 50%以上の患者で出現するとともに，これらの症状は嗅覚障害の発生と有意な相関を示した．

COVID-19 における嗅覚・味覚障害のもう 1 つの特徴は，発症当時は高度の障害であるにも関わらず，数週で多くの症例が改善することである．英国の調査では，嗅覚障害患者のうち，発症直後には 86.4%が嗅覚脱失を，12%が重度の嗅覚低下を示したのに対し，1 週間後の調査では 80%が改善を示し，12%は嗅覚正常と回答した．三輪班の調査においても発症直後の時点では 62%の患者が嗅覚脱失であったが，調査時（発症後平均 8.9 日）では嗅覚脱失者は 30%にまで減少していた．また，MRI を用いた研究では，発症早期には，嗅粘膜の存在する嗅裂部の浮腫による閉塞（嗅裂閉塞）が多くの症例でみられるのに対し，1 カ月後の同一症例での撮影では嗅裂閉塞を認める症例が減少していることが報告されている．

一方，発症後数カ月にわたり改善しない症例も少なからず認められる．厚生労働科学特別研究事業三輪班のその後の調査では，6 カ月後に嗅覚障害，味覚障害を認める例はそれぞれ 12%，6%，1 年後に残存する例はそれぞれ 7%，4%であった．この残存率は福永班の報告（詳細は 3 章：呼吸器症状へのアプローチを参照）ともほぼ一致する．嗅覚障害が 1 年以上遷延した症例の半数以上に異嗅症を認めた．

3. 症状へのアプローチ

図 5-1　診療のフローチャート



ECRS：好酸球性副鼻腔炎，NECRS：非好酸球性副鼻腔炎，ESS：内視鏡下副鼻腔手術

4. フォローアップすべき所見・症状

COVID-19 の診断後 2 週間以上経過しても嗅覚・味覚障害が続く場合は，近くの耳鼻咽喉科を受診する．嗅覚脱失（「におい」がまったくしない），嗅覚低下（「におい」が弱い），味覚脱失（味がまったくしない），味覚低下（味が弱い）以外にも次のような異嗅症，異味性があれば受診する．

【異嗅症】

自発性異嗅症：常に「におい」が鼻や頭でしている，突然「におい」がないところでも「におい」を感じる．

刺激性異嗅症：嗅いだ「におい」がこれまでと違う，どの「におい」も同じに感じる．

【異味症】

自発性異味症：常に口の中が苦い，甘いなど

刺激性異味症：食べたり飲んだりしたものの味がこれまでと違う，すべての味が苦い，甘いなど

5. プライマリケアにおけるマネジメント

【嗅覚障害】

鼻腔内の内視鏡による観察，嗅覚検査などは耳鼻咽喉科専門診療が必要であり，耳鼻咽喉科へ紹介する．嗅覚検査が必要と思われる場合は，嗅覚外来を有する専門医療機関への紹介が好ましい．

【味覚障害】

味覚障害の原因として，口腔乾燥症（シェーグレン症候群を含む），口腔真菌症などの局所の病変の他，亜鉛欠乏，さまざまな薬物，鉄欠乏性貧血，ビタミン B_1 や B_{12} の欠乏，全身疾患（糖尿病，肝疾患，腎疾患，悪性腫瘍），心因性（ストレス，双極性障害など）があげられるため，それらの診断のための病歴聴取，口腔内の診察，血液検査を行う．

病歴聴取にあたっては，味覚障害が嗅覚障害に伴う風味障害であることが多いため，嗅覚障害，嗅覚異常の有無を聴取することが重要である．

6. 専門医・拠点病院への紹介の目安・タイミング

【嗅覚障害】

発症後 2 週以上経過しても嗅覚障害が続く場合は，耳鼻咽喉科専門医を紹介する．

【味覚障害】

味覚障害があり，味覚検査が必要と思われる場合は，味覚検査が行える専門病院を紹介する．

7. 専門医・拠点病院でのマネジメント

【嗅覚障害】

『嗅覚障害診療ガイドライン』を参考とする．

鼻内視鏡検査は不可欠である．可能であれば CT を施行する．嗅覚検査が行えない場合は，行える病院への紹介が望ましい．内視鏡検査では中鼻道のみならず嗅裂まで観察する．一見，正常に見えても嗅裂のみの閉塞を認めることがあるためである．

嗅覚検査で異常の有無に関わらず鼻副鼻腔炎が存在する場合はその治療を行う．好酸球性副鼻腔炎では，ステロイドの全身投与，局所投与（点鼻，噴霧）を行う．非好酸球性副鼻腔炎では，マクロライド少量長期投与，粘液溶解剤の投与を行う．以上の保存的治療でも改善しない場合は内視鏡下副鼻腔手術を検討する．内視鏡手術でも改善が得られない場合は，好酸球性副鼻腔炎では生物学的製剤の使用を検討する．

副鼻腔炎を認めず嗅裂のみ閉塞を認める場合は，ステロイドの点鼻療法を行う．点鼻に際しては懸垂頭位あるいは枕なし側臥位（Kaiteki position）で行う．

嗅覚検査で異常を認めるにも関わらず，鼻内視鏡あるいは CT で鼻副鼻腔に異常を認めない場合は，嗅神経性嗅覚障害の可能性が高い．他の神経症状が存在する場合は，中枢性嗅覚障害を疑い MRI を行う．嗅神経性嗅覚障害の場合，有効性に関してエビデンスが得られた治療はないが，感冒後嗅覚障害に準じた治療を行う．『嗅覚障害診療ガイドライン』でも各種治療方針が示されている．

【味覚障害】

味覚検査（電気味覚検査，ろ紙ディスク法）を行う．味覚検査，特に電気味覚検査が正常値の場合，嗅覚障害による風味障害が疑われるため嗅覚検査も行う．電気味覚検査が正常で，ろ紙ディスク法が異常な場合，味蕾あるいは味細胞の減少あるいは受容の異常が疑われる．COVID-19 による異味症でもこのパターンを示すことが多い．

COVID-19 による味覚障害に特化した治療はないが，COVID-19 では亜鉛低値を示すことが多く，亜鉛低値を示す場合は亜鉛製剤を投与する．

◆引用・参考文献◆

・厚生労働科学研究成果データベース：新型コロナウイルス感染症による嗅覚，味覚障害の機序と疫学，予後の解明に資する研究（代表：三輪高喜），https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/146094
・日本鼻科学会．嗅覚障害診療ガイドライン．日本鼻科学会誌 56: 487-566, 2017.
・フランス公衆衛生局報告：analyse_risque_variants_20220615.pdf
・宮崎純二，ほか．嗅覚障害患者に対する新しい効果的点鼻法 97: 697-705, 2004.
・Boscolo-Rizzo P, et al. COVID-19-related smell and taste impairment with widespread diffusion of SARS-CoV-2 Omicron variant. Int Forum Allergy Rhinol 12: 2022（Online ahead of print).
・Eliezer M, et al. Loss of smell in patients with COVID-19: MRI data reveal a transient edema of the olfactory clefts. Neurology 95: e3145-3152, 2020.
・Hopkins C, et al. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic - an observational cohort study. J Otolaryngol Head Neck Surg 49: 26, 2020.
・Hummel T, et al. Position paper on olfactory dysfunction. Rhinology 56: 1-30, 2016.
・Le Bon SD, et al. Efficacy and safety of oral corticosteroids and olfactory training in the management of COVID-19-related loss of smell. Eur Arch Otorhinolaryngol 278: 3113-3117, 2021.
・Lechien JR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19) : a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol 277: 2251-2261, 2020.
・Mori E, et al. The administration of nasal drops in the "Kaiteki" position allows for delivery of the drug to the olfactory cleft: a pilot study in healthy subjects. Eur Arch Otorhinolaryngol 273: 939-943, 2016.
・Tong JY, et al. The Prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg 163: 3-11, 2020.
・UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical briefing 34, https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1050236/technical-briefing-34-14-january-2022.pdf

6 神経症状へのアプローチ

Key Word 認知機能低下，疲労感・倦怠感，自律神経異常，しびれ，筋力低下，頭痛，brain fog

1. はじめに

罹患後症状において神経症状の出現頻度は高いが，その評価方法や理解は不完全であり，医療従事者向けのガイダンスは，知見の進展に応じて時間をかけて変化していくものである．以下の内容は，現時点の主たる研究報告を中心にまとめた．

2. 科学的知見

文献上でも神経症状は頻繁に報告されている．疲労感・倦怠感，筋力低下，呼吸困難，疼痛，不快感，集中力低下などを高率〔記憶障害（18.9%），疲労感・倦怠感（19.3%）〕で認めたとする報告がある．中国武漢の研究では，発症から 6 カ月経過しても，63%に疲労感・倦怠感や筋力低下を認めた．また，発症から 6 週間以上持続する神経症状を有していた自宅療養者では，疲労感・倦怠感（85%），brain fog（81%），頭痛（68%），しびれ感や感覚障害（60%），味覚障害（59%），嗅覚障害（55%），筋痛（55%）を認めたと報告されている．若年（16～30 歳）においても 11%に認知障害を認めたとする報告や，11～17 歳の非入院感染者でも，感染 3 カ月後に疲労感・倦怠感を呈したとの報告がある．罹患後症状発症のリスクとして，集中治療を含む入院，喫煙，生活困窮，女性，肥満，高齢，COVID-19 診断時の 2 型糖尿病，SARS-CoV-2 RNA 血症，特定の自己抗体，EB ウイルス感染症が指摘されている．

多数例の電子医療記録を用いた，COVID-19 を発症した 10 歳以上の 236,379 例の検討では，発症後 6 カ月間の精神・神経系の疾患（頭蓋内出血，虚血性脳卒中，パーキンソン症状，ギラン・バレー症候群，神経・神経根・神経叢の障害，神経筋接合部・筋疾患，脳炎，認知症，精神・気分・不安障害，物質使用障害，不眠症）の推定発生率は 33.6%であった．そのうち，12.8%の症例では，初めて精神・神経系の疾患を診断された．また，ICU 入室例では推定発生率，初めて精神・神経系の疾患と診断された率ともに高かった．個別の神経疾患では，虚血性脳卒中（2.10%），認知症（0.67%），頭蓋内出血（0.56%），パーキンソン症状（0.11%）であり，ICU 入院群では非入室群よりも頻度が上昇していた．

また発症から 6 カ月以内に，9 つの罹患後症状（呼吸困難・息切れ，疲労感・倦怠感，胸・喉の痛み，頭痛，腹部症状，筋痛，その他の痛み，認知症状，不安・抑うつ）の中で 1 つ以上の症状を 57.0%に認めたが，3～6 カ月の頻度は 36.6%であり，特に頭痛，筋痛，認知症状の割合が低下していた．一方，持続的な疲労感・倦怠感の検討も複数あり，発症後 16～20 週間で 13～33%，内科的・精神科的な原因を除外した後の頻度は，感染の 6 カ月後で 10～35%と持続し，増悪し得ると報告されている．

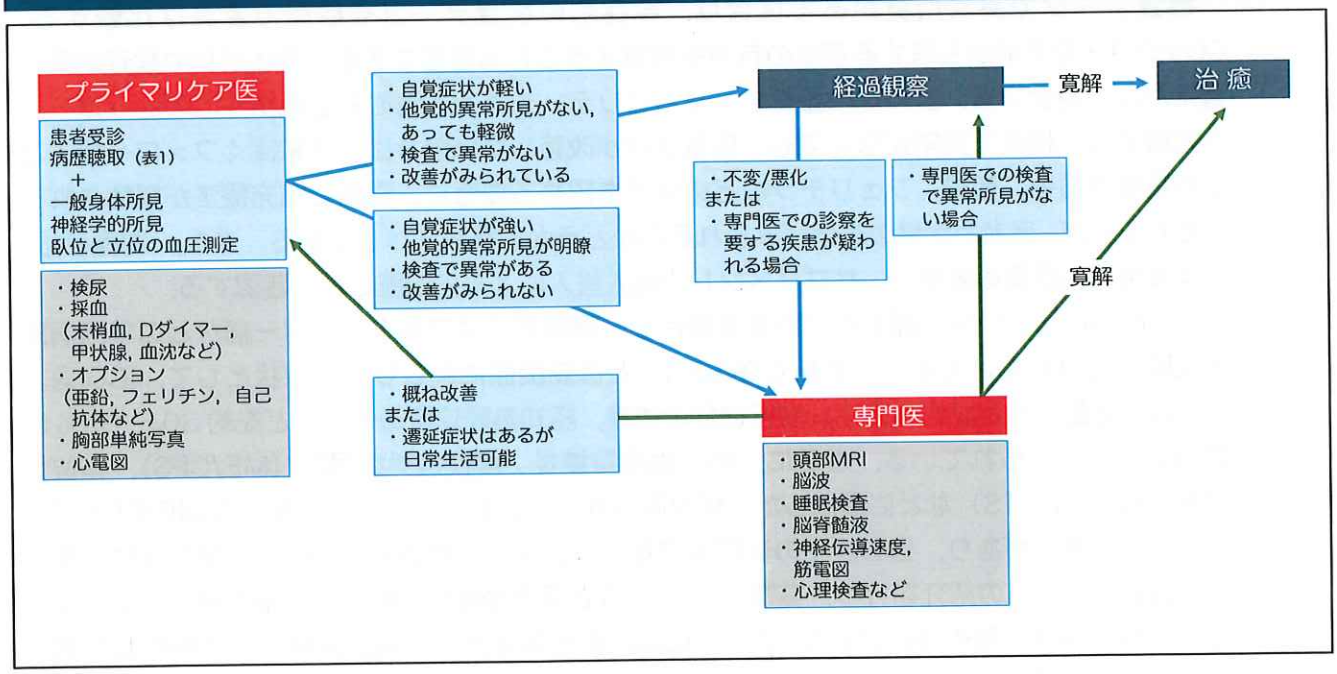
3. 症状へのアプローチ

さまざまな罹患後神経症状に対して，どのような検査・治療をすべきか，標準的な指針は定まっていない．したがってスクリーニングとして行うべき病歴聴取，診察内容，検査を各医師で決めておくと漏れなく診療ができる．たとえば表 6-1 にある項目の有無をすべて確認し，同時に COVID-19 感染確定日，感染の重症度，人工呼吸器使用の有無，酸素投与の有無，自宅療養・ホテル療養・入院，ワクチン接種日，ワクチンの種類といった情報も確認する．大まかな診療の流れをフローチャート（図 6-1）に示した．ただし，フローチャートに従わなくても，患者の状態に疑問がある場合，患者の納得が得られない場合は，早めに当該分野の専門医へ紹介をする．

表 6-1　COVID-19 罹患後に遷延する（あるいは COVID-19 改善後に出現する）症状

一般的な症候	精神・神経症候
・呼吸困難，息切れ ・疲れやすい，疲労感・倦怠感 ・活動後の症状の悪化 ・発熱 ・咳嗽 ・胸痛，胃痛 ・皮疹 ・動悸 ・生理周期の障害 ・脱毛 ・関節痛	・思考の低下，集中力低下（brain fog） ・頭痛 ・刺されるような痛み ・睡眠障害 ・立位時のめまい ・気分変調 ・嗅覚・味覚障害 ・筋痛 ・疲労感・倦怠感 ・運動緩慢 ・感覚障害

図 6-1　診療のフローチャート



4. フォローアップすべき所見・症状

表 6-1 を参照されたい．この中で，brain fog は，「脳の中に霧がかかったような」広義の認知障害の一種で，記憶障害，知的明晰さの欠如，集中力不足，精神的疲労，不安などを包含する．「頭がボーっとする」などの自覚症状が特徴的で，記憶障害，集中力低下などを伴うと，戸惑いや焦りだけでなく，日常生活や就学・就労，職場復帰などの妨げにもなり得る．Brain fog の病態や評価方法は未確立であるが，COVID-19 の感染が脳構造の変化や萎縮をきたし得るとの報告もあり，更なる知見の蓄積が必要と考えられる．

疲労感・倦怠感は 32%に認めるとする報告もある，頻度の高い症状である．オミクロン株感染でも，初発症状として咳に次いで疲労感・倦怠感が多い．感染したという思い込みが，持続的な身体的症状を引き起こし得るとの報告もあり，疲労感・倦怠感の原因を誤って COVID-19 としないために，適切な医学的評価が必要である．

5. プライマリケアにおけるマネジメント

神経学的な罹患後症状を訴える患者への問診や基本的な身体診察は必須である．同時に，神経学的診察を可能な範囲で施行する．体位性頻脈症候群（POTS）などの除外のため，臥位と立位の血圧と脈拍の確認を行う．COVID-19 罹患後に遷延，あるいは一旦改善後に出現する症状は多彩で（表 6-1），どれが COVID-19 に関連するのかを判別することは容易ではない．患者の訴えをよく聞き，「3. 症状へのアプローチ」の手順で診療にあたる．感染から間もなく，一定の日数が経過していない場合は罹患後症状の定義を満たさないこと，時間が経過すれば症状は消失する可能性もあることを念頭におく．そのうえで，個々の症状はどのような経過をとってきたのかを確認する（例：手足のしびれ感は徐々に改善しているのか，悪化しているのか，少し改善したがその後改善が得られないのか，など）．すなわち具体的な症状を確認することが重要である．他の医療機関を受診している場合は，それまでに受けた検査や治療も確認する．

検査データで異常所見がある場合は，発症前の検査データを確認できれば比較する．COVID-19 罹患前から有する疾患の有無を検討することも重要である．身体所見や検査結果に異常がない場合でも，診療は中止せず，リハビリテーションを含む対症療法や心理的サポートを考慮する．検査で異常がなくても，自覚症状が改善しない限りは，注意深くフォローすることも重要である．亜鉛，フェリチンなどの低下を認める場合に，漫然と補充療法が継続されることもあるが，患者の症候の改善がみられるのかどうかを検討すべきである．また，『お薬手帳』による併用内服薬の確認や，サプリメントや個人輸入による内服歴なども確認する．

Brain fog はうつ病の部分症状である場合や，高齢者ではアルツハイマー病などの早期病態を反映している場合もある．また COVID-19 とは無関係に起こりうる症状として，ICU 退室例では，記憶力や注意力の低下，実行機能の障害，認知処理速度の低下などを約 30 ～ 80% に認めることも知られている．さらに，筋痛性脳脊髄炎 / 慢性疲労症候群（ME/CFS），体位性頻脈症候群（POTS）などに類似した症候がみられることもある．患者自身から ME/CFS ではないかとの訴えがあり，自らがその専門家でない場合は，地域の実情に応じて速やかに診療経験の豊富な医師への紹介を行う．実際，ME/CFS と罹患後症状の疲労感・倦怠感との類似性も指摘されており，罹患後症状と ME/CFS には，慢性神経炎症や免疫異常などの類似した病態があるとする報告もある．一方で，現時点で罹患後症状に対して免疫療法のエビデンスはなく，その治療についてはまだ慎重であるべきであるとの意見もあり，更なる検討が必要である．精神的不調を訴える場合は，精神科専門医への紹介を行う．

症状が改善して社会復帰できる場合は特段問題ないが，回復に時間がかかる場合もある．その際には，復職までに時間がかかる可能性があることを本人によく説明する．患者自身が復帰できそうだと言って，完全な社会復帰を許可すると，疲労感・倦怠感のため復帰に失敗することがある．個々の状況を考えながら，社会復帰の計画をたてる必要がある．神経症状の自然経過は症状により異なる．多くの症状は自然に改善するが，特に認知機能低下や認知症のリスクについては重症者や高齢者で上昇する可能性も指摘されており，更なる検討が必要である．また，難治例では復職自体も非常に困難な場合がある（表 6-2）．

患者自身が，改善しないのではないだろうか，といった思いをもつ場合も多い．改善している症状を患者と共有し，自信をもっていただくことも医師の役割である．COVID-19 罹患後症状の外来経験は蓄積されつつあるが，罹患後症状に特異的な診断方法や治療方針は確立していないことを患者に説明することも適宜必要である．

表 6-2 難治性の症例（30 歳代男性 事務職）

- コロナに感染（PCR により確定）．急性期症状として微熱，嗅覚・味覚低下あり．
- 自宅療養後 1 カ月で復職．嗅覚，味覚はほぼ改善した．
- 当初から全身倦怠感はあったが，徐々に悪化して仕事が困難になり再度休職．いろいろな治療を受けたが効果なし．
- 一時的には少し改善があり，散歩もできるようになったが，不眠，動悸，食欲低下，聴覚過敏が出現し受診した．
- 一般採血，胸部単純写真，心電図，頭部 MRI は異常なし．
- 脳血流 SPECT：前頭葉を中心に不規則な血流低下．
- 心理検査：遂行機能の軽度低下（TMT-J: Part B 62s（1SD<55，2SD<65，FAB 18/18）
- 安静にしていると体調のよいときもあるが，いろいろ作業をしてしまうと翌日疲れてしまって，何もできないといったこともあった．
- 睡眠導入剤などを中心に加療しているが，改善は得られていない．

6. 専門医・拠点病院への紹介の目安・タイミング

診察した医師自身で，患者をフォロー可能と判断できる場合，症候が改善してきている場合は，ただちに専門医へ紹介をせずに，そのまま外来で経過を追跡するスタンスも重要である．その際，短期間で再診を行い，悪化があれば速やかに専門医へ紹介する．神経学的な訴えに対応できない場合は，早めに脳神経内科専門医を紹介することが望ましい．神経系に関わる検査を施行せずに紹介をしたほうが，類似の検査の繰り返しによる患者負担を避けられる．また，罹患後症状を疑う症例に対し，診療継続ができない医療機関においては，「罹患後症状も含めて検討してもらいましょう」といったスタンスで，専門医療機関への紹介をすることが望ましい．

7. 専門医・拠点病院でのマネジメント

複数の専門分野にまたがる罹患後症状に対応する外来は，この疾患の管理に有用な幅広い知識と経験をもつ医師が主導することが望ましい． まず，COVID-19 とは関係のない疾患が存在する可能性を調べる．

社会的に支障をきたす認知障害が出現した患者では，認知機能検査や心理検査を検討する．COVID-19 以外の原因に伴う認知症，特に治療可能な認知症を鑑別する．このために頭部 MRI や脳波，脳脊髄液検査などを行う．睡眠障害を認める場合は終夜睡眠ポリグラフ検査（PSG 検査）を検討する．動悸や頻脈，起立性低血圧を認める患者では，自律神経異常症を考慮する．

疲労感・倦怠感の原因は，感染後の何らかの臓器障害に伴うもの，精神疾患に伴うもの，そして特発性に分類できる．診察時には，原因を明らかにする目的で，臓器障害や精神疾患の検

索を行うことが推奨される．生活指導としては，活動の数時間から数日で疲労感・倦怠感の悪化がみられる患者には，慎重なペース配分と休息が重要であることを伝える．

足のしびれ感や筋力低下を呈する患者では，COVID-19の急性期の重症度を確認し，critical illness neuropathy/myopathyや，罹患後症状として最近報告されているsmall fiber neuropathy，さらにはギラン・バレー症候群や脊髄炎，COVID-19関連筋炎（皮膚筋炎様）などが急性期から遷延した可能性を考え，神経伝導検査や筋電図検査を行う．

重要なことは，身体症状や検査結果で異常を認めないという理由で診療を打ち切らないことである．患者には生活に対するアドバイスを行い，リハビリテーションを含む対症療法や心理的サポートを検討する．治療薬に関しては，現時点で有効性が確立されているものはなく，少なくとも侵襲的な治療は避けるべきである．現在，複数の臨床試験が進行中であり，今後の試験結果を注視する必要がある．

◆引用・参考文献◆

- Anaya J-M, et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. Autoimmun Rev. Nov; 20 (11) : 102947, 2021.
- Ceban F, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. Brain Behav Immun. Mar;101:93-135, 2022.
- Douaud G, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. Nature. Mar 7, 2022.
- Graham EL, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". Ann Clin Transl Neurol. May;8 (5) :1073–85, 2021.
- Huang C, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. Jan 16; 397 (10270) : 220–32, 2021.
- Larsen NW, et al. Preparing for the long-haul: Autonomic complications of COVID-19. Auton Neurosci. Nov;235: 2021.
- Matta J, et al. Association of self-reported COVID-19 infection and SARS-CoV-2 serology test results with persistent physical symptoms among french adults during the COVID-19 pandemic. JAMA Intern Med. Jan 1;182 (1) :19-25, 2022.
- Misra S, et al. Frequency of neurologic manifestations in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Neurology. Dec 7; 97 (23) : e2269-e2281, 2021.
- Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) December 10, 2021.
- Nurek M, et al. Recommendations for the recognition, diagnosis, and management of long COVID: a Delphi study. Br J Gen Pract. Oct 28;71 (712) :e815-e825, 2021.
- Premraj L, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. J Neurol Sci. Jan 29;434:120162, 2022.
- Rogers JP, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. Lancet Psychiatry. Jul; 7 (7) :611–27, 2020.
- Sandler CX, et al. Long COVID and post-infective fatigue syndrome: A review. Open Forum Infect Dis.Sep 9;8 (10) :ofab440, 2021.
- Sudre CH, et al. Attributes and predictors of long COVID. Nat Med. 2021 Apr;27 (4) :626–31.
- Su Y, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. Cell. Mar;185 (5) : 881-895.e20, 2022.
- Stephenson T, et al. Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLoCk): a national matched cohort study. Lancet Child Adolesc Health. Feb 7:S2352-4642 (22) 00022-0, 2022.
- Taquet M, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. The Lancet Psychiatry. May 1; 8 (5) :416–27,2021.
- Taquet M, et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. PLoS Med. Sep;18 (9) :e1003773, 2021.
- Whitaker M, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection in a random community sample of 508,707 people [Internet]. bioRxiv. medRxiv; 2021.

7 精神症状へのアプローチ

Key Word 睡眠障害，不安，抑うつ，集中力低下

1. はじめに

COVID-19 の拡大が人々の精神面に及ぼす影響については，パンデミック発生当初から懸念されている．精神症状の発現機序について，現在までに得られている知見として，ウイルス性肺炎を伴う呼吸器系を中心とする炎症および免疫反応により，全身のさまざまな臓器や組織に異常をきたし，その結果，血液脳関門（Blood-brain barrier）における能動輸送障害や血管透過性亢進，サイトカインストームなどの免疫応答異常などといったメカニズムが想定されている．さらに，変異を繰り返すウイルスへの恐怖，未知の病気に対する不安，自粛要請や失業などによる社会的孤立など，いくつもの心理的負荷がのしかかり，急性ストレス反応から過剰適応に陥り，やがてうつ病を発症するといったメカニズムも考えられる．COVID-19 罹患と精神疾患の関連性について，いまだ確立した知見は得られていないが，プライマリケアにおいては他の身体疾患との鑑別も含め，フォローアップが必要な症例がある．

2. 科学的知見

主な疫学知見では，2020 年に SARS（Severe Acute Respiratory Syndrome），MERS（Middle East Respiratory Syndrome）および COVID-19 と，精神疾患の関連について，72 論文を対象としたシステマティックレビューおよびメタ解析が報告されている．COVID-19 発生当時は論文数が少なく，出版バイアスの影響は否めないが，不安障害，うつ病，および PTSD（心的外傷後ストレス障害）の時点有病割合を算出し，順に 14.8%（95% Confidence interval，以下 95%CI: 11.1 ～ 19.4），14.9%（95%CI 12.1 ～ 18.2），32.2 %（95%CI 23.7 ～ 42.0）と示された．

その後，2021 年には米国における 6 万人規模の縦断研究が実施され，COVID-19 罹患後は，不安障害，睡眠障害，および 65 歳以上の認知症における新規発症リスクが，COVID-19 以外の呼吸器感染症，インフルエンザ，皮膚炎，胆管炎，尿道炎，および骨折などに罹患した場合に比べ，有意に増大することが示された．54 社の保険者データベースを用いた後方視的コホート研究で，2020 年 1 月 20 日～ 8 月 1 日までの期間，COVID-19 罹患後 14 ～ 90 日の間に，統合失調症（F20-F29），気分障害（F30-F39），PTSD を含む不安障害（F40-48）のいずれかの新規診断の発生リスクを評価したところ，傾向スコアマッチングにより抽出されたコホートペア内において，ICD-10 コードの F20-F48 に該当する精神疾患の新規診断は，インフルエンザの 2.1 倍，他の呼吸器感染症の 1.7 倍，皮膚炎の 1.6 倍，胆管炎の 1.6 倍，尿道炎の 2.2 倍，骨折の 2.1 倍といずれも統計学的有意をもって高いことが示された．すべてのコホートペアでハザード比が高値を示したことから，COVID-19 罹患後 14 ～ 90 日の間に発生リスクが増す疾患は，不安障害（F40-48），睡眠障害（F51.0, G47.0），および 65 歳以上の認知症（F01, F02, F03, G30）と示唆される．また，2020 年 1 月～ 4 月 10 日までの 3 カ月間余を観察期間とした場合の罹患後約 3 カ月時点における期間有病割合は，F20-F48 に該当するいずれか

の精神疾患が 18.1%（95%CI 17.6 ～ 18.6），うち新規発症のみだと 5.8%（95%CI 5.2 ～ 6.4）となり，さらに 65 歳以上の認知症は 1.6%（95%CI 1.2 ～ 2.1）と推計された．

さらに逆の関連性について，過去 1 ～ 3 年間に精神疾患の診断歴のある集団では，診断歴のない集団に比べ，COVID-19 罹患リスク（リスク比）が 1.65 倍（95%CI 1.59 ～ 1.71）と示され，社会経済要因による残余交絡を無視はできないまでも，精神疾患の既往と COVID-19 罹患リスク増大の関連を示すエビデンスとして注目に値する．本研究より，COVID-19 罹患後の少なくとも数カ月間は，不安障害，睡眠障害を中心とする精神障害，および 65 歳以上の認知症の新規発症リスクが高まることが示唆された．一方，COVID-19 罹患と統合失調症や気分障害などとの有意な関連性は示されなかった．

同様に，米国における 2020 年 1 月 20 日～ 12 月 13 日までを観察期間とする，62 社の保険者からなる約 24 万人規模のコホート研究では，COVID-19 罹患後 14 ～ 180 日間における有病割合を推計し，不安障害は 7.11%（95%CI 6.81 ～ 7.41），気分障害は 4.22%（95%CI 3.99 ～ 4.47），睡眠障害は 2.53%（95%CI 2.37 ～ 2.71），物質使用障害・依存症は 1.92%（95%CI 1.77 ～ 2.07），認知症は 0.67%（95%CI 0.59 ～ 0.75），上記いずれかの精神・神経疾患（I60-62, I63, G20-21, G61, G50-59, G70-73, ,G04, G05, A86, A85.8, F01-03, G30, G31.0, G31.83, F20-48, F10-19, F51.0, G47.0）は 12.84%（95%CI 12.36 ～ 13.33）と示された．当該研究の主目的は COVID-19 の重症度を「入院あり，集中治療あり，脳炎あり」の 3 つのカテゴリごとに精神疾患のリスク評価を行うことであるが，認知症と統合失調症を除いて，重症度が高いほど精神疾患の出現のリスクが高まる傾向が示された．

罹患後症状が長期間（約 1 年以上）にわたり持続することにより，二次的に不安障害やうつ病を発症するリスクが高まるという報告も出始めている．

3. 症状へのアプローチ

図 7-1 に，現時点で想定される精神症状に対するアプローチの包括的な流れを示す．

4. フォローアップすべき所見・症状

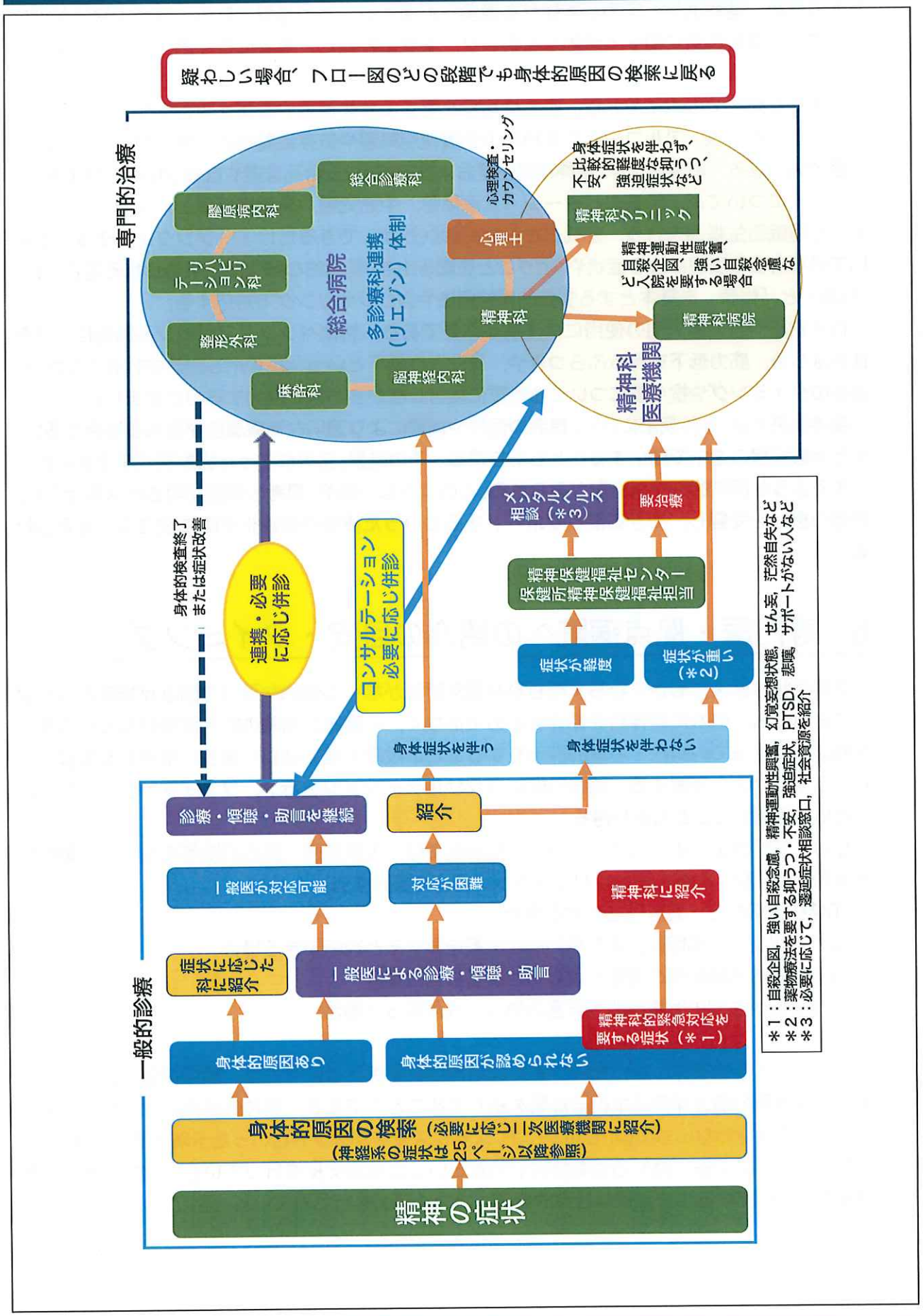
入院もしくは集中治療を要する中等症～重症の COVID-19 罹患後は，PTSD を含む不安障害をはじめ，睡眠障害，うつ病，物質使用障害・依存症などに注意が必要である．また高齢者においては重症度にかかわらず，認知症の発症予防を念頭においたフォローアップが望ましい．

5. プライマリケアにおけるマネジメント

罹患後にみられる不安や抑うつといった症状は，時間経過とともに徐々に改善し，情緒の不安定感や不規則な生活リズムなども元の状態にまで回復する場合が多いと考えられる．また，COVID-19 罹患により，患者を取り巻く環境が大きく変化して経済不安などが生じていることも想定される．患者本人だけでなく，家族や周囲との関係や社会経済状況なども踏まえ，患者の心理を十分に理解することが重要である．情緒的になりがちな患者の不安をやわらげ，落ち着いた気分で安心して話せる環境を整えるなどの工夫も必要となる．

身体症状を訴えるものの明らかな異常所見がなく，心理的要因が大きい場合，医療者からの

図 7-1 診療のフローチャート



問いかけによって初めて患者自身の抱える悩みに気づき，さらに解決の糸口が見えてくることもあるため，信頼関係と安心して話せる環境を担保することは重要である．プライマリケアにおいては，精神疾患に関する詳細な鑑別より，不安の軽減と，患者に寄り添ったケアや情報提供が求められる．

具体的な問診でのポイントは，直ちに治療を要する身体疾患や器質性障害を除外しておくことである．その際，アルコールや薬物等の物質使用障害や依存症関連の有無についても可能な範囲で聞き取る．必須項目は，精神科既往歴および家族歴と，希死念慮や自殺企図の有無である．睡眠障害については，障害のパターン（入眠障害，中途覚醒，早朝覚醒など）を聞いてまずは適切な睡眠衛生指導を行う．定式化された問診以外は，できるだけオープンクエスチョンを用いて患者自らの表現による症状や，困りごとを聞き出す．具体的な解決策を求められる場合には，「共感」と「傾聴」を基本とする支持的精神療法やカウンセリングで対応する．

抗不安薬や睡眠導入剤の使用には注意が必要であり，特にベンゾジアゼピン系薬剤は，依存性をはじめ，筋力低下を伴うふらつきや，認知機能低下といった副作用も懸念されることから，服薬のタイミングや投与量についても慎重に検討しながら処方を開始するのが望ましい．

精神疾患では，身体疾患に比べ，患者の個性や病態により適切な治療環境が異なる場合が多い．また治療過程の途中で変化することもあり得る．その結果，自分にあった医療提供者を求め転々とするような探索的な受療行動がみられる．このような行動や，思考の偏重が明らかな場合でも，患者の思いを受容し，できる限りサポートするといった姿勢が重症化予防に役立つと考えられる．

6. 専門医・拠点病院への紹介の目安・タイミング

身体症状の訴えにもかかわらず明らかな異常所見がなく心理的な要因の関与が推察される場合においても，直ちに精神科を紹介するのではなく，一度総合病院の総合診療科などへの受診を勧め，受診先で内科的・心理的評価をするなどの段階を経て必要な場合に精神科を受診するというプロセスも考慮する．精神科医にコンサルテーションを行い，プライマリケア医における対応を継続することもあり得る．

なお，下記の①～④に当てはまるような症例では，大学病院・総合病院等の精神科，単科精神病院，精神科・心療内科のクリニックへの紹介も検討する．

①希死念慮など，緊急性を有する場合
②これ以上は対応困難，より専門的な医療を要すると判断できる場合
③患者との信頼関係の構築が難しいと感じられた場合
④患者側から別の医療機関へ転医の申し入れがあった場合

また，身体症状を伴わない比較的軽度な精神症状を訴える患者には，精神保健福祉センターまたは保健所の精神保健福祉担当部署を紹介することもできる．精神保健福祉センター・保健所では治療は行わないものの，セルフケア，ストレスマネジメントといった予防の側面を含めた，メンタルヘルス全般に関する情報提供や助言といった相談支援を行っている．また，就労支援や障害福祉に関するさまざまな社会的資源へつなぐ活動も行われている（図 7-1）．

7. 専門医・拠点病院でのマネジメント

専門医・拠点病院等においては，精神療法および薬物療法による定期的な通院加療が一般的である．必要に応じて，鑑別診断のための血液検査，髄液検査，画像検査（MRI，PET/SPECT など），生理検査（EEG など），および心理検査（精神症状が落ち着いたタイミングで実施）などが行われる．

英国 National Institute for Clinical Excellence（NICE）のガイドラインによると，COVID-19 の重症例では，集中治療室（ICU）における治療後の PICS; post intensive care syndrome に留意すべきとされる．PICS では，リハビリテーションが有効な身体障害，認知機能障害に加えて，不安や抑うつ，PTSD などの精神機能障害をきたす．また，不安や抑うつなどの精神機能障害が家族にまでおよぶケースもあり得る．

なお，プライマリケアでは支持的精神療法が主たる治療方針であるが，専門医においては，必要に応じて認知療法もしくは認知行動療法などの専門的な精神療法や，向精神薬による薬物療法などの専門的治療を受けることができる．

とりわけ PTSD 治療では，トラウマを扱う認知行動療法が有効とされ，代表的なものに持続曝露（エクスポージャー）療法（PE），認知処理療法（CPT），眼球運動脱感作療法（EMDR）などがある．しかし，必ずしもこのような特別な治療法でなくとも，患者は信頼できる医師にていねいに診てもらい，気持ちの辛さや悩みについて共感してもらえたと思うだけで，徐々に症状が改善する場合もある．薬物療法には，選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）をはじめとする抗うつ薬が含まれる．また，心理療法，運動療法を組入れたリハビリテーションと併用される CT-PTSD と呼ばれる認知療法も注目されている．

わが国では，COVID-19 罹患後の遷延する症状に対する漢方薬処方による治療効果に関する評価研究も行われており，今後の研究成果が待たれる

◆引用・参考文献◆

・日本東洋医学会「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の罹患後の後遺症に対する漢方薬治療の効果と安全性についての実態調査」【臨床研究登録：UMIN000044318】
・Gasnier M, et al. On behalf of the COMEBAC study group. Comorbidity of long COVID and psychiatric disorders after a hospitalization for COVID-19: a cross-sectional study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 93: 1091-1098,.2022.
・Janiri D, et al. Posttraumatic stress disorder in patients after severe COVID-19 infection. JAMA Psychiatry 78: 567, 2021.
・Murray H, et al. Cognitive therapy for post-traumatic stress disorder following critical illness and intensive care unit admission. Cogn Behav Therap. Apr 29;13:e13, 2020.
・National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Post-traumatic stress disorder: The management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. Leicester (UK) : Gaskell; PMID: 21834189.2005.
・National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline (2022) COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 [NG188] https://www.nice.org.uk/guidance/ng188
・National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2018). Post-Traumatic Stress Disorder (NICE Guideline NG116). https://www.nice.org.uk/guidance/ng116
・Nicole WB, et al. Long-term effects of COVID-19 on mental health: A systematic review. J Affect Disord.Feb 15;299:118-125, 2022.
・Renaud-Charest O, et al. Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: A systematic review. J Psychiatr Res.Dec;144:129-137, 2021.
・Rogers JP, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. Lancet Psychiatry,7 (7):611-627, 2020.
・Taquet M, et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. Lancet Psychiatry ; 8 (2) :130-140, 2021.
・Taquet M, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. Lancet Psychiatry. 8 (5) :416-427, 2021.
・Taquet M et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: a 6-month retrospective cohort study of 273618 survivors of COVID-19. PLos Med.18:e 1003773, 2021.

8 “痛み”へのアプローチ

Key Word 頭痛，ACE2 受容体，不活動（廃用），不安，抑うつ

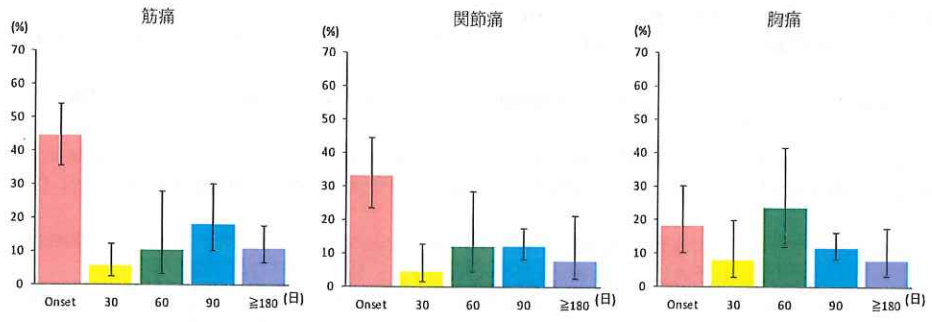
1. はじめに

COVID-19 罹患後にさまざまな部位に痛みが生じ，その痛みが持続することがあると報告されている．痛みの部位は頭，喉，頸部，胸背部，腹部，筋，関節など多岐にわたる．そのなかでも運動器の痛み（筋痛・関節痛）はもっとも一般的な罹患後症状の一つとして報告が増えている．COVID-19 罹患後疼痛が引き起こされる要因には，ウイルスによる直接的な身体ダメージのほか，集中治療後症候群（PICS）や床上安静，不活動（廃用）症候群など治療プロセスによる影響が考えられる．多くの症状は時間経過とともに改善する傾向がみられるが，一部の患者で痛みが持続することにより不安や恐怖，活動低下・不活動も影響し，身体的のみならず心理的な不調をきたして慢性化する可能性もあるため，適切な対応が必要とされる．診療に当たるかかりつけ医等の医療者は，器質的疾患の鑑別診断・加療と並行し，短期（1 カ月程度）の一般的な疼痛治療や生活指導を行っても症状が改善しない，または増悪する場合には，治療関係を維持しつつ，専門医療機関と連携しながら診療を行うことが望ましい．

2. 科学的知見

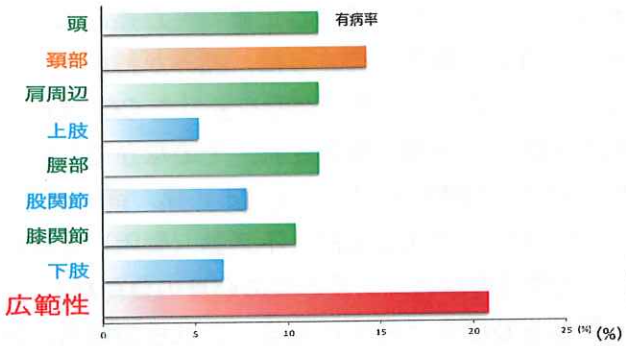
これまでの多くの研究において，COVID-19 罹患後にみられる痛みとして，頭痛（1.7 ～ 33.9%），喉の痛み（0.7 ～ 47.1%），胸部痛（1.6 ～ 17.7%），腹部痛（1.9 ～ 14.5%）に加えて，運動器の痛み（0.3 ～ 65.2%）などが報告されている．頭痛，喉の痛み，運動器の痛みの方が胸部痛や腹部痛より多い傾向がある．これらの痛みの分布や後述する痛みの特徴は，一般的に慢性疼痛患者においてみられる特徴と同様である．罹患後疼痛に関するシステマティックレビューによると，COVID-19 罹患後の筋痛，関節痛，胸部痛の有病率はそれぞれ 5.7 ～ 18.2%，4.6 ～ 12.1%，7.8 ～ 23.6%で（図 8-1），約 10%が罹患 1 年後に疼痛に苦悩していることが示されている．

図 8-1 COVID-19 罹患後疼痛（筋痛，関節痛，胸痛）の経時的変化



(Fernández-de-Las-Peñas C, et al. Time course prevalence of post-COVID pain symptoms of musculoskeletal origin in patients who had survived severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review and meta-analysis. Pain 163(7):1220-1231, 2022) より改変

図 8-2 COVID-19 罹患後疼痛の発生部位



(Herrero-Montes M, et al. Prevalence of Neuropathic Component in Post-COVID Pain Symptoms in Previously Hospitalized COVID-19 Survivors. Int J Clin Pract. 2022 Mar 16;2022:3532917. doi: 10.1155/2022/3532917)より改変

COVID-19 罹患後に身体の痛みを有していたものは 75%で，そのうち罹患前に痛みがなかったにも関わらず新規発症（“de novo”）したケースは約 50%と報告されている．そして，罹患前から痛みがあった約 50%では，そのうちの半数は新たな部位に痛みを生じ，残る半数は以前の痛みが増悪した．罹患後に新規発症した痛みの部位は，広範性（20.8%），頸部（14.3%），頭痛，腰部，肩周辺（各 11.7%），膝関節（10.4%），股関節（7.8%），下肢（6.5%），上肢（5.2%）と報告され，特定部位に限局している痛みよりも全身に及ぶ広範性の痛みが最も多い（図 8-2）． 別の報告でも，COVID-19 罹患後の運動器の痛み（全身広範性疼痛が最多）は，従来株流行期，アルファ株流行期，デルタ株流行期感染患者で，有病率それぞれ 47.7%，38.3%，41.0%で，そのうち新規発症者は 75 ～ 80%に達した．COVID-19 罹患者の 25%が罹患後に新たに神経障害性疼痛（いわゆる，神経痛）を発症し，罹患後の疼痛期間のほか不安や運動恐怖など情動・認知的要因と関連するほか，神経軸索の構造的変化（ニューロフィラメント軽鎖の増加）の報告もある．

罹患後疼痛を予防する方策を考えるうえで，発生・遷延機序を考慮することは重要である．現在までに，分子メカニズム的なレベルも含め SARS-CoV-2 による神経・筋などの細胞傷害要因に加え，不活動やサルコペニア・フレイルなどの身体的要因，不安・抑うつのような心理的要因の関与も示唆されている（図 8-3 参照）．

図 8-3 考えられる SARS-CoV-2 感染による疼痛発生・遷延機序と関連要因

① SARS-CoV-2 による神経・筋組織への直接傷害
神経細胞や筋細胞の表面の ACE2 受容体を介して SARS-CoV-2 が細胞内へ侵入し直接的に傷害される．また，神経障害性疼痛においてはニューロフィラメントの軽鎖が増加する．

② SARS-CoV-2 の心筋および胸膜細胞への感染
特に胸痛の原因としてこの機序が推測されている．

③炎症性サイトカインによる傷害
SARS-CoV-2 がマクロファージなどの表面の Toll-like receptor：TLR（主に TLR3/4）に結合することでサイトカイン（IL1 β，TNF α，IL-6 など）が放出され，それらにより脊髄後根神経節や中枢神経組織や筋組織が傷害を受ける．

④ ACE2/ レニン - アンギオテンシン系（RAS）との関連による機序
SARS-CoV-2 感染時，ウイルスは ACE2 受容体と結合して細胞内にとりこまれ，結果的に ACE2 の代謝経路の減少とともに炎症による痛みへの拮抗作用減少につながり，症状が顕性化する．

⑤不活動（廃用）や心身医学的要因に伴う痛み
重症感染症では PICS なども含めて筋力低下や疲労感・倦怠感が出現するが，加えて心身医学的な要因も相まって症状の遷延化が起こる．

図 8-3 において，機序①などについては急性期の反応とされているが，同時に起こる機序③の影響は長期にわたり，症状の遷延につながる可能性も考えられる．なお，これらの機序はそれぞれ単独で起こるものではなく，複雑に絡み合いながら生じ，そうした複雑性が痛みの多様性とともに，遷延・難治化の一因にもなると考えられる．機序⑤のように，痛みが持続することによる不活動や心身の不調も影響する可能性がある．集中治療室で治療を受けた COVID-19 罹患者では，1 年後にも身体的，精神的，認知的な症状が頻繁に報告され，そのなかでも最も頻繁に報告された新たな症状は衰弱の約 40％に続き，関節のこわばり，関節痛，筋力低下，筋痛がそれぞれ約 25％であったと報告されている．PICS や床上安静，不活動（廃用）症候群などを含めた治療プロセスによる影響や実社会（就労現場など）に戻る際の心身の負荷なども，生活のなかで経験する痛みやその持続に大きく影響を及ぼすと考えられる．これらの場合，明確な臓器障害が身体検査上認められなくても疼痛が認められることがあり得る．加えて，慢性疼痛患者でみられる，不安や感作関連症状（痛みを中心として感覚過敏が全身に広がっている状態およびそれに伴う症状）も罹患後疼痛の程度と関連していることも解明されてきており，このような要因が複合的に影響し罹患後疼痛を発生・持続させていると考えられる．

女性，加齢，喫煙，肥満，過去に運動器の痛みの既往，COVID-19 感染（入院）時に頭痛や筋痛が存在したこと，入院期間が長いことなどが罹患後疼痛のリスクファクターに挙げられている．特に，女性の罹患後疼痛に関する報告は多く，男性に比べ，疼痛感作に影響される症状が重篤（疼痛強度が高く，感作関連症状が多く，不安や運動恐怖が強く，睡眠の質が低い）と報告されている．一方，入院 1 年半後に罹患後疼痛（特に運動器の痛み）を有する COVID-19 罹患者生存者では一塩基多型の遺伝子変異は認められず，疼痛の表現型および感作関連症状，神経障害性疼痛の特徴，破局的思考，運動恐怖や不安・抑うつの程度，睡眠の質に遺伝子変異は関与していなかったとの報告もある．

3. 症状へのアプローチ

図 8-4 に，COVID-19 罹患後の痛みに関する診療のフローチャートを示す．

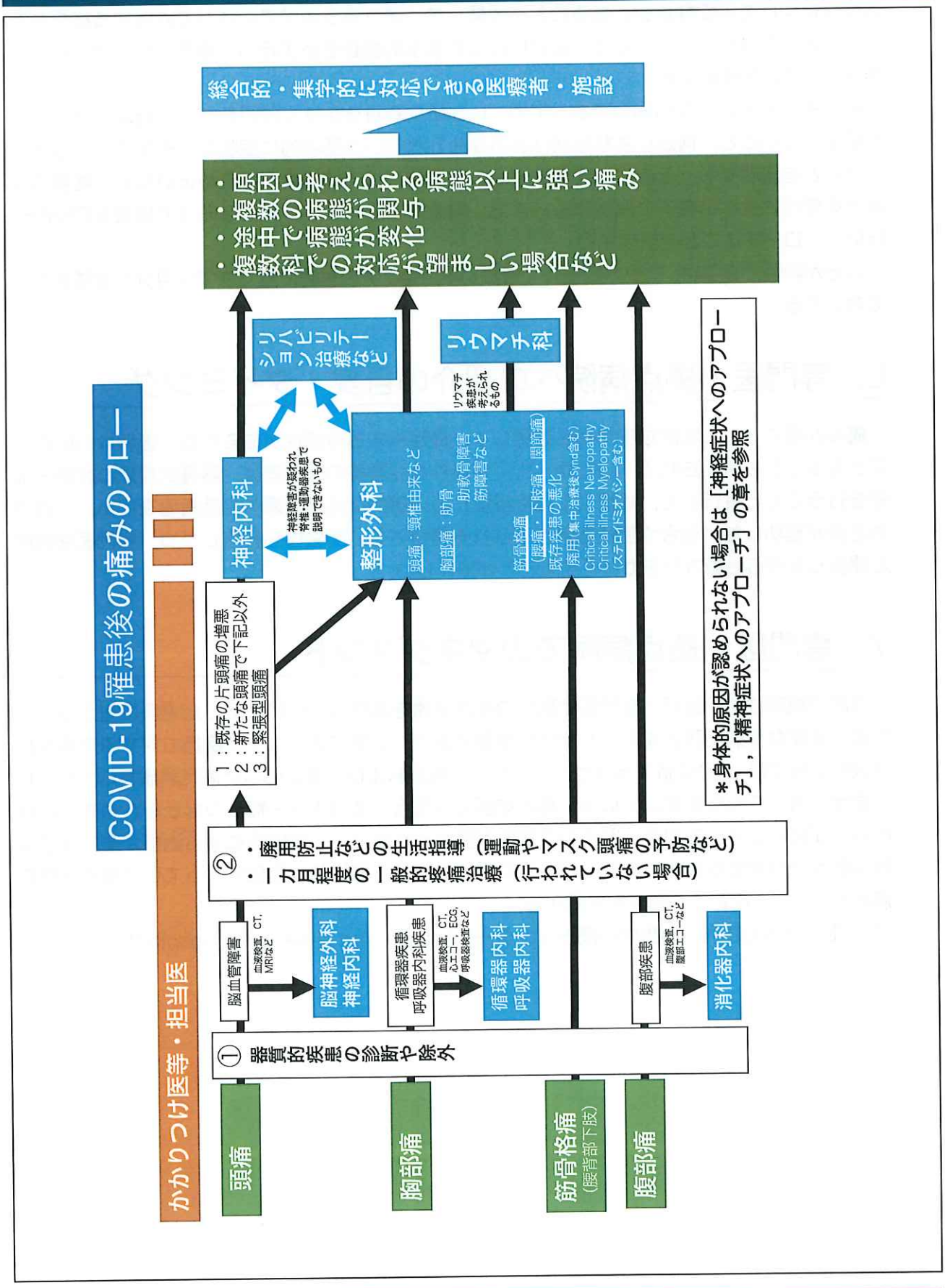
4. フォローアップすべき所見・症状

頭痛，喉の痛み，頸部痛，胸背部痛，腹部痛，筋痛，関節痛などのフォローにあたっては，器質的疾患（例：腹痛→消化器系腫瘍，胸痛→心血管系疾患，関節痛→変形性関節症・肩関節周囲炎・関節リウマチなど）の存在や増悪を考慮しながら診療に当たる必要がある．症状が COVID-19 罹患後も 1 カ月以上続く場合には，当該疼痛部位の診療科：専門医（例：筋・関節の痛み→整形外科，腹部痛→消化器内科等）に紹介を考える．

COVID-19 罹患後には心筋梗塞などの心臓病変を発症するリスクが高いといった報告もあり，胸痛を訴える患者の場合，慎重かつ長期的な経過観察も考慮する．

3. 症状へのアプローチ

図 8-4 COVID-19 罹患後の痛みに関する診療のフローチャート



5. プライマリケアにおけるマネジメント

患者がCOVID-19感染による心身の不調や実生活から離れた経験自体によって，今後の生活復帰に向けて不安な状態にあることを理解して，寄り添う姿勢で傾聴して対応する必要がある．血液スクリーニングはじめ，症状に応じた基本的検査を必ず行い，器質的に懸念される病態がないことを確認する．

器質的疾患を疑わない場合であっても，しっかり時間をかけて説明を行い，懸念される器質的疾患はないこと，何か小さな症状はあるかもしれないが基本的に症状が悪化することは多くないことを説明する．その際，病名を聞かれた場合には，持続痛，持続めまいなど，器質的な病気を想起させない表現で説明する．また，同時に主治医として責任をもって検査を経時的に行いフォローすることを説明する．

自分が説明できない，コントロールできない場合は，次の医師に繋ぐまでは自分が責任をもって対応する．

6. 専門医・拠点病院への紹介の目安・タイミング

痛みが続くと，二次的な不活動も影響して，慢性化する可能性があるため，適切な対応が必要となることも考えられる．したがって，かかりつけ医等の医療者は，器質的疾患の診断・加療を行うことと併行して，短期（1カ月程度）の一般的な疼痛治療や生活指導を行い，それでも治療が奏功しない場合や症状増悪がみられる場合には，関係性を維持しつつ，専門医療機関と連携しながら治療方針をガイドすることが望ましい．

7. 専門医・拠点病院でのマネジメント

当該疼痛部位の診療科：専門医は既知の疼痛疾患を鑑別し，必要に応じた治療に当たる．その際，重篤な疾病を除外することが特に重要であり，必要であればその疾患に対する治療を行う（例：肋骨捻挫・肋骨骨折であればバストバンド処置および必要に応じた消炎鎮痛薬処方など）．①原因と考えられる病態以上に強い痛みを訴える場合，②（不安・抑うつなどを含めて）複数の病態が関与している場合，③途中で病態が変わった場合，④専門医による治療が奏功せず複数診療科での対応が望ましい状況が生じた場合などは，集学的な治療を行っている拠点病院の痛みセンター*などへの紹介を考慮する．

*厚生労働省の研究班の集学的痛みセンター：（https://itami-net.or.jp/hospital）

◆引用・参考文献◆

- Bai F, et al. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. Clin Microbiol Infect 28(4):611.e9-611.e16, 2022.
- Carfi A, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. JAMA 324（6）：603-605, 2020.
- Cascella M. et al. COVID-Pain: Acute and late-onset painful clinical manifestations in COVID-19 –molecular mechanisms and research perspectives. J Pain Res.14: 2403-2412, 2021.
- Fernandez-de-Las-Penas C, et al. Myalgia as a symptom at hospital admission by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection is associated with persistent musculoskeletal pain as long-term post-COVID sequelae: a case-control study. Pain 162（12）：2832-2840, 2021.
- Fernández-de-Las-Peñas C, et al. Sensitization symptoms are associated with psychological and cognitive variables in COVID-19 survivors exhibiting post-COVID pain. Pain Pract. Jun 27:10.1111/papr.13146, 2022.
- Fernández-de-Las-Peñas C, et al. Time course prevalence of post-COVID pain symptoms of musculoskeletal origin in patients who had survived severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review and meta-analysis. Pain 163(7):1220-1231, 2022.
- Fernández-de-Las-Peñas C, et al. Are pain polymorphisms associated with the risk and phenotype of post-COVID pain in previously hospitalized COVID-19 survivors? Genes (Basel). Jul 26;13(8):1336, 2022.
- Fernández-de-Las-Peñas C, et al. Pain extent Is not associated with sensory-associated symptoms, Cognitive or psychological variables in COVID-19 survivors suffering from post-COVID pain. J Clin Med. Aug 8;11(15):4633, 2022.
- Fernández-de-Las-Peñas C, et al. Prevalence of musculoskeletal post-COVID pain in hospitalized COVID-19 survivors depending on infection with the Historical, Alpha or Delta SARS-CoV-2 Variant. Biomedicines. Aug 11;10(8):1951, 2022.
- Fernández-de-Las-Peñas C, et al. Prevalence and risk factors of musculoskeletal pain symptoms as long-term post-COVID sequelae in hospitalized COVID-19 survivors: a multicenter study. Pain 163(9): e989-996, 2022.
- Heesakkers H et al. Clinical outcomes among patients with 1-year survival following Intensive Care Unit treatment for COVID-19. JAMA 327(6):559-565, 2022.
- Herrero-Montes M, et al. Prevalence of neuropathic component in post-COVID pain symptoms in previously hospitalized COVID-19 survivors. Int J Clin Pract. Mar 16;2022:3532917, 2022.
- Karaarslan F. Long COVID: rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months. Clin Rheumatology 41: 289-296, 2022.
- Khoja O, et al. Clinical characteristics and mechanisms of musculoskeletal pain in long COVID. J Pain Res 15: 1729-1748, 2022.
- Magdy R, et al. Characteristics and risk factors of persistent neuropathic pain in recovered COVID-19 patients. Pain Medicine 23(4):774–781, 2022.
- Ramadan MS, et al. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review. Clin Microbiol Infect 27(9):1250-1261, 2021.
- Soares FHC, et al. “Pain in the pandemic initiative collaborators”. Prevalence and characteristics of new-onset pain in COVID-19 survivours, a controlled study. Eur J Pain 25（6）：1342-1354, 2021.
- Weng L. et al. Pain symptoms in patients with coronavirus disease（COVID-19）：A literature review. J Pain Res. 14:147-159, 2021.

9 皮膚症状へのアプローチ

Key Word COVID toe，脱毛，帯状疱疹

1. はじめに

COVID-19 により稀に皮膚症状がみられることがある．このなかには「COVID toe」と呼ばれる手や足の指先にみられる特徴的な凍瘡様皮疹や，COVID-19 以外の感染症でもみられることのある蕁麻疹様皮疹，癒合性紅斑丘疹（麻疹）様皮疹，丘疹水疱様皮疹，リベド様皮疹，血管炎様紫斑性皮疹がみられることがある．これらの皮膚症状は急性期を過ぎても遷延することがある．

また，COVID-19 では発症から数カ月を経過してから脱毛がみられることもある．本章では，加えて，COVID-19 と帯状疱疹の関係についても付記した．

2. 科学的知見

海外で報告されている COVID-19 の皮膚症状の頻度は 0.2 ～ 20.4%と幅があり実際の頻度は不明である．

米国皮膚科学会と国際皮膚科学会連盟の COVID-19 レジストリでは，皮膚症状が確認された 171 人の COVID-19 患者のうち，頻度が高かったのは，癒合性紅斑丘疹（麻疹）様皮疹（22%），凍瘡様皮疹（18%），蕁麻疹様皮疹（16%），斑状紅斑性皮疹（13%），水疱性皮疹（11%），疹落屑性皮疹（9.9%），リベド様皮疹（6.4%）であった．このレジストリでは，軽症例では凍瘡様皮疹，重症例ではリベド様皮疹，中等症ではそれ以外の皮疹が多かったと報告されている．

このレジストリは，皮膚症状を有する COVID-19 患者の長期的な症状の推移についても評価している．2020 年 4 月～ 10 月までに，41 カ国から皮膚症状を伴う COVID-19 について，持続期間について調査が行われた（疑い例を含む総症例数 234 例，検査確定例 96 例）．皮膚症状の持続期間の中央値は，全患者で 13 日，確定例で 7 日であった．確定例において癒合性紅斑丘疹（麻疹）様皮疹は中央値で 7 日，蕁麻疹様皮疹は中央値で 4 日続き，最大持続期間は 28 日であった．丘疹落屑性皮疹は，確定例では 20 日間続き，1 症例では 70 日間続く事例もあった．凍瘡様皮疹は COVID-19 疑い例では中央値で 15 日，検査確定例では 12 日持続した．凍瘡様皮疹を発症した 103 例のうち 7 例（うち 2 例が確定例）は，皮疹は 60 日以上持続した．このなかには 133 日以上にわたって重度凍瘡様皮疹と倦怠感が続いた症例や，凍瘡様皮疹が出現した 1 カ月後に SARS-CoV-2 血清 IgG が陽性となり，150 日以上凍瘡様皮疹とリベド様皮疹が継続した事例が含まれた．

COVID-19 から回復した後に，脱毛症が出現することがある．日本における COVID-19 回復者の調査では，58 人中 14 人（24.1%）が脱毛症を訴えた．14 名のうち，5 名が女性，9 名が男性であった．COVID-19 の症状発現から脱毛症出現までの平均日数は 58.6 日であった．脱毛症の症状が回復した 5 人の脱毛症の平均期間は 76.4 日であった．ここで言う脱毛症は多くが「休止期脱毛症」（成長期の髪が急激に休止期へ移行した結果，髪が抜ける状態）をさしているものと考えられる．

さらに 457 名の COVID-19 回復者を対象に行われた国内でのアンケート調査では，22.7%が脱毛症を経験し，さらに 16%が 4 週後時点で，6.3%が 12 週後時点でも脱毛症の症状がみられた．これらの休止期脱毛症は基本的に可逆的と考えられている．

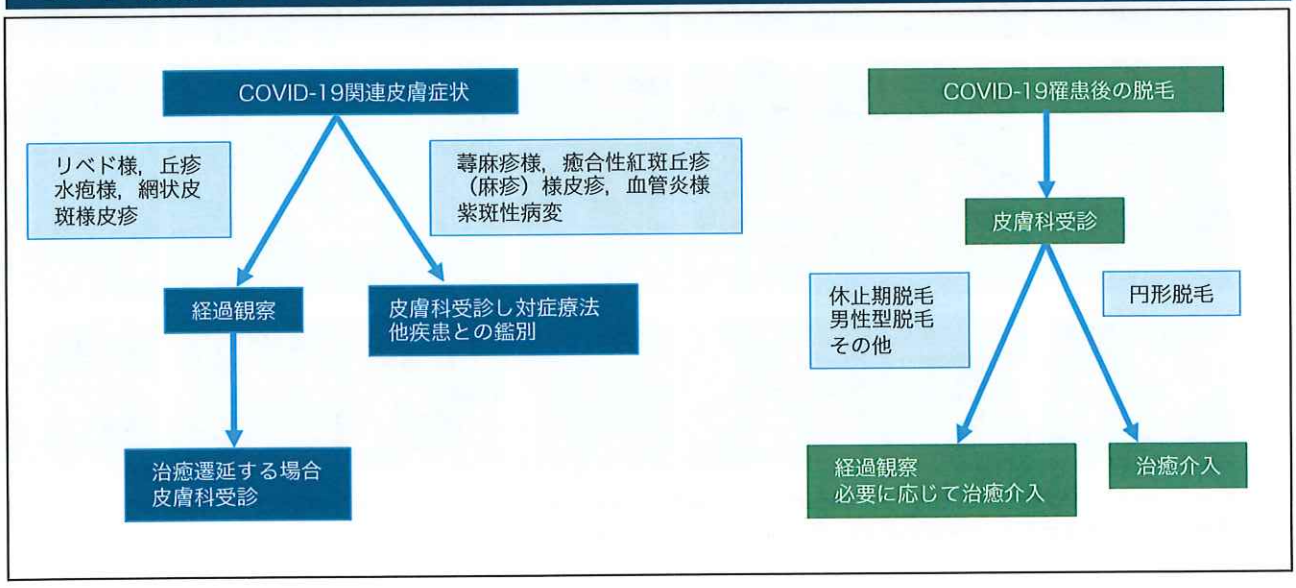
COVID-19 に関連したさまざまな脱毛症患者 1,826 名（平均年齢 54.5 歳，男性 54.3%）を対象としたシステマティック・レビューでは，最も一般的な脱毛症のタイプは，男性型脱毛症（30.7%，男性 86.4%），休止期脱毛症（19.8%，男性 19.3%），円形脱毛症（7.8%，男性 40.0%）であったが，このうち休止期脱毛症は 93.6%の症例で COVID-19 を契機に発症していた．

【参考 COVID-19 と帯状疱疹の関連について】

COVID-19 と帯状疱疹（HZ）との関連についてはさまざまな議論がある．ブラジルでは 2017 ～ 2019 年の COVID-19 流行前の同じ間隔と比較して，COVID-19 流行時（2020 年 3 ～ 8 月）の HZ 患者数は 35.4% 増加した．また，米国での 50 歳以上の COVID-19 患者 394,677 人と非感染者 1,577,346 人において年齢，性別，HZ 危険因子の有無，医療費水準によってマッチさせた研究では，COVID-19 患者は非感染者に比べて HZ リスクが 15%高く，COVID-19 入院患者ではにさらに顕著（21%）になった．一方，宮崎での帯状疱疹大規模疫学研究（Miyazaki Study）では，2020 年の COVID-19 の拡大は HZ 発症率に影響を与えなかったと報告している．

3. 症状へのアプローチ

図 9-1　診療のフローチャート



4. フォローアップすべき所見・症状

蕁麻疹様皮疹，癒合性紅斑丘疹（麻疹）様皮疹，丘疹水疱様皮疹，凍瘡様皮疹，リベド様皮疹，血管炎様紫斑性皮疹，脱毛症

表 9-1 COVID-19 関連皮膚症状の臨床的特徴，病理組織学的所見，全身症状の重症度，治療法の選択についてのまとめ

	臨床的特徴	COVID-19 重症度	病理組織学的特徴	治療
蕁麻疹様皮疹	体幹および四肢に好発する掻痒を伴う蕁麻疹様の皮疹	中等症	表在性の血管周囲リンパ球浸潤，空胞変性を伴う皮膚炎	低用量ステロイド内服と非鎮静性抗ヒスタミン剤の併用療法
癒合性紅斑丘疹（麻疹）様皮疹	体幹から始まる全身性の対称性病変で，遠心性に進行する．発症時から紫斑が併存することもあれば，皮膚発疹の経過中に発症することもある．	中等症	表在性の血管周囲のリンパ球および好中球の浸潤	軽症の場合はステロイド外用 重症の場合はステロイド内服
丘疹水疱様皮疹	(i) 大小の小丘疹，小水疱，膿疱からなる広範で多形な皮疹 (ii) 胸部・上腹部または背部に生じる丘疹症水疱病変からなる限局した皮疹	中等症	基底部上方の単房性の表皮内水疱を伴う著明な棘融解，角化不全	経過観察
凍瘡様皮疹	主として手足に生じる褐色斑や局面． 痛み / 灼熱感および掻痒を伴うことが多い．	無症状	血管周囲および付属器周囲の真皮内リンパ球浸潤	経過観察
リベド様皮疹	網状皮斑様皮疹：一過性，対称的で蒼白な中心部分を閉鎖状に囲むレース状の皮疹． 樹枝状皮斑様病変：大型で不規則かつ非対称で閉鎖しない環状病変で，重度の凝固障害をもつ患者に頻繁に認められる．	網状皮斑様病変：中等症 樹枝状皮斑様病変：重症	微小な炎症性，血栓性の血管障害	経過観察
血管炎様紫斑性皮疹	全身性もしくは間擦部に限局して分布する． 紫斑は出血性水疱に発展し，場合によっては壊死性潰瘍を形成することがある．	重症	フィブリンおよび血管内皮の腫脹を伴う白血球破砕性血管炎． 血管周囲の好中球およびリンパ球の著明な浸潤．	軽症の場合はステロイド外用 重症の場合はステロイド内服

(Genovese G, Moltrasio C, Berti E, Marzano AV. Skin Manifestations Associated with COVID-19: Current Knowledge and Future Perspectives. Dermatology 2021;237:1-12.)

5. プライマリケアにおけるマネジメント

皮膚症状は多くが軽症で経過観察，対症療法のみで軽快することが多い．上表を参照されたい．

6. 専門医・拠点病院への紹介の目安・タイミング

重症を疑う皮疹，対症療法で軽快しない場合，脱毛が改善しない場合は，速やかに紹介する．

7. 専門医・拠点病院でのマネジメント

COVID-19 に伴う皮疹は特異的なものはないため，同様な皮膚症状をきたす他の皮膚疾患，全身疾患との鑑別を行う．

◆引用・参考文献◆

- Bhavsar A,et al . Increased risk of herpes zoster in adults >50 years olddiagnosed with COVID-19 in the United States. OFID ;5:ofac118,2022.
- CMF Maia,et al. Increased number of herpes zoster cases in Brazil related to the COVID-19pandemic. Int J Infect Dis;104:732-733, 2021.
- Freeman EE, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. J Am Acad Dermatol ; 83:1118-29, 2020.
- Genovese G, et al. Skin manifestations associated with COVID-19: Current knowledge and future perspectives. Dermatology ; 237:1-12, 2021.
- Guan WJ, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med ;382:1708-20, 2020.
- Madigan LM, et al. How dermatologists can learn and contribute at the leading edge of the COVID-19 global pandemic. JAMA Dermatol ;156:733-4, 2020.
- McMahon DE, et al. Long COVID in the skin: a registry analysis of COVID-19 dermatological duration. Lancet Infect Dis ;21:313-4, 2021.
- Miyazato Y, et al. Prolonged and late-onset symptoms of coronavirus disease 2019. Open Forum Infect Dis ;7: ofaa507, 2020.
- Miyazato Y, et al. Risk factors associated with development and persistence of long COVID. medRxiv 2021: 09.22.21263998, 2021.
- Nguyen B, et al. Alopecia in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis. JAAD Int 2022.
- Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol ;34: e212-e3, 2020.
- Shiraki K,et al. Effect of universal varicella vaccination and behavioral changes against coronavirus disease 2019 pandemic on the incidence of herpeszoster. J Dermatol Sci ;104:185-192, 2021.
- Suzuki T, et al. Clinical course of alopecia after COVID-19. Int J Infect Dis ;107:255-6, 2021.

10 小児へのアプローチ

Key Word 機能性身体症状，心身症，心理社会的ストレス，不登校

1. はじめに

小児においても成人と同様にCOVID-19に罹患した後に遷延または新たに発症する症状が認められることがあるが，これまでの研究において「小児の罹患後症状」の定義がさまざまであり，研究同士の比較が困難であったことから，海外では専門家と当事者（患者，保護者）のパネルの協議に基づき，下記のような定義が提唱されている．

小児における罹患後症状とは，以下のような症状（そのうち少なくとも一つは身体的な症状）を子ども又は若年者（17歳以下）が有する状態である：

1）COVID-19であることが検査によって確定診断された後に継続して又は新たに出現した
2）身体的，精神的，又は社会的な健康に影響を与える
3）日常生活に何らか形で支障を来す（例えば，学校，仕事，家庭，人間関係など）
4）COVID-19の診断がついてから最低12週間持続する（その間，症状の変動があっても良い）

ただ，小児では成人と比べるとその頻度は低いとされ，年長児よりも年少児ではさらに少ないと報告されている．さらに，小児では元々機能性身体症状を呈することが多く，それが心理社会的ストレスに伴い心身症となりやすい年齢群でもあり，COVID-19に罹患したストレスによって，さまざまな症状が出現する可能性がある．さらには罹患していなくてもコロナ禍の生活の変化や制限のために罹患後症状とよく似た心身の変調を訴える小児が増えているため，小児における罹患後症状というものを単一の疾患概念と捉えることは困難と思われる．現時点での知見は乏しく，診療におけるコンセンサスはまだ得られていないため，本稿における記載も暫定的なものと捉えていただきたい．

なお，COVID-19罹患後2～6週くらいして発症する，過剰な炎症反応が全身諸臓器に生じる重篤な病態である小児多系統炎症性症候群は，小児～若年成人における特徴であるが，本稿では触れない．

2. 科学的知見

小児では成人と比べてCOVID-19罹患後に症状が遷延することは少ないとされ，日本小児科学会の調査でも28日以上症状が遷延する症例はレジストリに登録された症例の3.2%に認められるのみだった．主な症状は頭痛，倦怠感，嗅覚・味覚障害などであったが，対照群がないためにこれらの症状が実際にCOVID-19に罹患した小児で多く見られるものなのかは不明である．

対照群との比較を行った研究が少なくとも14あり（2022年9月20日時点），その多くはCOVID-19症例群で対照群よりも有意に多く症状が遷延していることを示しているが，両群の差はそれほど大きくない．多くの研究で嗅覚・味覚障害や倦怠感は症例群で有意に多く認

められている一方，対照群により多く認められる症状もあった．メンタルヘルスに関わるさまざまな症状（悲しみ，うつ，睡眠障害，気分変動など）は症例群でも対照群でも高頻度に認められた．また QOL の調査でも症例群が対照群より低いとする報告もあれば，対照群の方がむしろ低いとする報告もある．前者についても感染に伴う制約（隔離，登校禁止など）の影響であって，COVID-19 自体によるものではない可能性がある．さらに重要なことは，複数の学校において無作為に SARS-CoV-2 抗体検査と質問票による調査を行い，population-based seronegative control との比較が行われた 2 つの研究では，症例群と対照群との間に有意差を認めなかったことである．つまり，多くの研究デザインでは選択バイアスや想起バイアスのために，症例群においてより多くの訴えが出てくる可能性を考えると，研究対象となった年齢群は元々非特異的な愁訴が多く，それにコロナ禍の心理社会的ストレスが拍車をかける形となっているために，COVID-19 罹患の有無に関わらず，多くの子どもたちに症状が認められたと考えられる．

一方で，症例群において心筋炎，急性呼吸窮迫症候群，急性肺塞栓症，静脈性血栓塞栓症，急性腎不全などの血管性病変の合併症や，1 型糖尿病のような自己免疫性合併症のハザード比が有意に高いことも報告されている．遷延する症状のリスク因子として，急性期の重症度や元々の健康状態の不良が挙げられた研究もあり，心肺機能検査を実施した研究では，症例群において有意に異常所見を検出している．以上から，成人で見られる罹患後症状が小児でも稀ながら起こる可能性がある．

以上の研究結果をまとめると，①小児でも罹患後症状を有する確率は対照群と比べるとやや高く，特に複数の症状を有する場合が多い，②成人での報告と比べると少なく，特に年少児は年長児と比べて少ない，③症状の内訳は，嗅覚障害を除くと，対照群との間に大きな違いはない，④対照群においてもメンタルヘルスに関わる症状を含め，多くの訴えが認められる，⑤対照群を population-based seronegative control とした研究では，症例群と対照群との間に罹患後症状の有病率の有意差を認めない，⑥小児においても稀に成人に見られるような循環器系・呼吸器系などの重篤な病態を起こす可能性がある，となる．

したがって，小児の罹患後症状を単一の疾患概念として捉える根拠には乏しく，何か画一的な治療法がすべての患児に適しているとも考えにくい．器質性疾患の鑑別診断を確実に行うとともに，心身両面からの付加的な診断を行うことも必須であり，メンタルヘルスの専門家を含めた多職種のチームが対応に当たることが求められる（3. 症状へのアプローチ参照）．

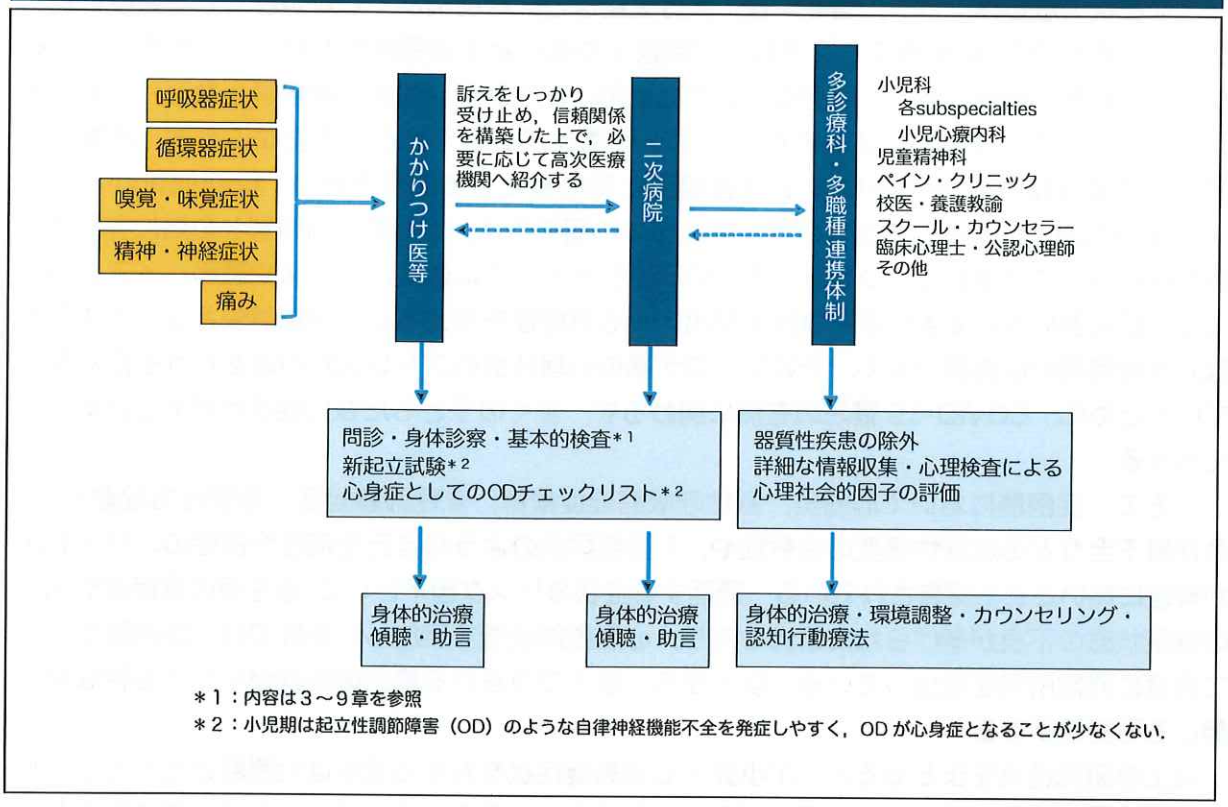
3. 症状へのアプローチ

診療のフローチャート（図 10-1）を参照．

4. フォローアップすべき所見・症状

症状は倦怠感，息切れ，ふらつき，頭痛，食欲不振など多岐に及ぶが，どんな症状であれ日常生活に支障をきたす（例えば不登校に繋がる）場合は，直ちにかかりつけ医等を受診すべきである．第一に，重大な器質性疾患が紛れ込んでいた場合にそれを見逃さないためであり，第二に，機能性症状であった場合でも対応の遅れから長期に及ぶ不登校状態や引きこもりをきたすと，学校生活やその後の社会復帰に大きな支障となるからである．

図 10-1　診療のフローチャート



＊1：内容は3～9章を参照
＊2：小児期は起立性調節障害（OD）のような自律神経機能不全を発症しやすく，ODが心身症となることが少なくない．

5. プライマリケアにおけるマネジメント

かかりつけ医等は，本人および保護者のそれぞれから十分に話を聴き，ていねいに身体診察を行い，基本的な検査を行う．問診内容，身体診察において注意すべき所見，検査の内容については，訴える症状に応じて3～9章で示されたような系統的なアプローチを行う（小児においても，成人における呼吸器系，循環器系，感覚器系，神経系，精神系に対する系統的アプローチや痛みに対する包括的なアプローチを参照することができる）．

小児においては特に心理社会的因子の関与が疑われる場合には，本人が元々もっている性格や不安の強さ，発達特性などの素因，家庭における生育環境，学校や地域社会などの生活環境という背景を捉える．

起立性調節障害（OD）を代表とする自律神経機能不全の好発年齢でもあり，疑われる場合には新起立試験を実施する．またODが心身症となることが少なくないため，「心身症としてのODチェックリスト」も確認する．その他にも，心身相関が強い小児では心身症としてさまざまな身体的異常を呈することがあることに留意する．

身体症状に対する治療は症状に応じてきちんと行う．明らかな身体的異常がみつからない場合でも，安易に「心因性」という言葉で片づけないようにする．当事者にとって「心因性」という説明はしばしば「自分の訴えを全否定している」と受け取られる恐れがある．訴えを傾聴し，共感して対応し，十分な信頼関係を築いたうえで元の生活に戻していけるような助言を行っていく．

6. 専門医・拠点病院への紹介の目安・タイミング

訴えは非特異的なことが多く，通常の診察や検査で異常が指摘されなくても，見落としてはならない器質的疾患を確実に鑑別する必要がある場合（例えば頭痛や嘔吐を訴える患児における脳腫瘍の可能性）には，高次医療施設における精査を行う．

また，心理社会的ストレスの影響が大きく，小児科総合医としての傾聴や助言では対応が困難だと判断された場合には，十分な信頼関係が構築された状況下で，紹介することは見放すわけでも精神的なものとレッテルを貼るわけでもないことをしっかり伝え，児童精神科や小児心療内科に紹介する．

万が一，自殺企図や強い自殺念慮などが認められた場合には，専門医療機関に速やかに紹介すべきである．

7. 専門医・拠点病院でのマネジメント

特に困難な症例では多診療科・多職種による連携体制が欠かせない．まず小児科の該当するsubspecialtyの専門医によって，器質的疾患の可能性を除外する．心身症である場合も含め，身体的な問題がみつかった場合には適切な身体的治療を行う．

さらに本人の発達特性や性格，家庭環境，学校環境などについての詳しい問診，および，必要に応じて心理検査を行い，心理社会的因子について評価する．心理社会的ストレスの影響が少なからず認められる場合には，環境調整，カウンセリング，認知行動療法などの治療を行う．

◆引用・参考文献◆

- 国立成育医療研究センター コロナこども本部．コロナ禍における思春期のこどもとその保護者のこころの実態報告書．2022 年 3 月 23 日（修正 2022 年 6 月 15 日）. https://www.ncchd.go.jp/center/activity/covid19_kodomo/report/CxCN_repo.pdf
- 診療の手引き検討委員会 . 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き . 第 8.0 版 . https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf
- 田中英高 . 起立性調節障害 (OD). https://www.jisinsin.jp/general/detail/detail_01/ (2022 年 3 月 28 日アクセス)
- Blankenburg J, et al. Comparison of mental health outcomes in seropositive and seronegative adolescents during the COVID19 pandemic. Sci Rep.12: 2246, 2022.
- Borch L, et al. Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children – a nationwide cohort study. Eur J Pediatr; 181: 1597-607, 2022.
- Erol N, et al. Intriguing new faces of Covid-19: persisting clinical symptoms and cardiac effects in children. Cardiol Young. 2021.
- Fink TT, et al. Persistent symptoms and decreased health-related quality of life after symptomatic pediatric COVID-19: a prospective study in a Latin American tertiary hospital. Clinic.Nov 26;76:e3511, 2021.
- Funk AL, et al. Post-COVID-19 conditions among children 90 days after SARS-CoV-2 infection. JAMA Network Open; 5(7): e2223253, 2022.
- Heiss R, et al. Pulmonary dysfunction after pediatric COVID-19. Radiology. Sep 20, 2022.
- Kikkenborg-Berg S, et al. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive children aged 0-14 years and matched controls in Denmark (LongCOVIDKidsDK): A national, cross-sectional study. Lancet Child Adolesc Health; 6: 614-23, 2022.
- Kompaniyets L, et al. Post-COVID-19 symptoms and conditions among children and adolescents – United States, March 1, 2020 – January 21, MMWR ; 71: 993-9, 2022.
- Molteni E, et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. Lancet Child Adolesc Health ; 5 : 708-18, 2021.
- Radtke T, et al. Long-term symptoms after SARS-CoV-2 infection in children and adolescents. JAMA; 326: 869-71, 2021.
- Rao S, Lee GM, et al. Clinical features and burden of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents. JAMA Pediatr. August 22, 2022.
- Roessler M, et al. Post COVID-19 in children, adolescents, and adults: results of a matched cohort study including more than 150,000 individuals with COVID-19. medRxiv. October 22, 2021.
- Roge I, et al. Comparison of persistent symptoms after COVID-19 and other non-SARS-CoV-2 infections in children. Front Pediatr; 9: 752385, 2021.
- Son MBFS, et al. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome (2022 年 3 月 28 日アクセス)
- Stephenson T, et al. Long COVID – the physical and mental health of children and non-hospitalised young people 3 months after SARS-CoV-2 infection; a national matched cohort study (The CLoCk) study. Lancet Child Adoles Health ; 6: 230-9, 2022.
- Stephenson T, et al. Long COVID (post-COVID-19 condition) in children: a modified Delphi process. Arch Dis Child. 107: 674-80, 2022.
- Zavala M, et al. Acute and persistent symptoms in children with polymerase chain reaction (PCR)-confirmed severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection compared with test-negative children in England: acute, prospective, national surveillance. Clin Infect Dis.75: e191-200, 2022.

11 罹患後症状に対するリハビリテーション

Key Word リハビリテーション，運動療法，労作後の症状悪化

1. はじめに

リハビリテーションは，COVID-19 のさまざまな急性期，亜急性期の症状および罹患後症状に対して実施され，症状改善に効果的であることが示されている．罹患後症状としてみられる息切れや筋力低下に対しては，主にエキスパートオピニオンをベースとしたいくつかのガイドラインやコンセンサスステートメントで，有酸素運動，呼吸練習，下肢筋力増強，バランス練習，日常生活指導などのリハビリテーションの実施が推奨されている．また，酸素投与の既往がある症例では開始時にモニタリングを実施し，低強度の運動（3METs 以下）から開始すること，労作後の酸素化の低下，心不全や肺高血圧症，深部静脈血栓症などのリスクを伴うケースでは専門家へのコンサルテーションのうえで実施することが推奨されている．

疲労感・倦怠感も罹患後症状のなかで頻度の高い症状の 1 つとして報告されている．疲労感・倦怠感は呼吸器疾患において呼吸機能や運動耐容能と関連してみられることもあり，その場合には呼吸リハビリテーションが効果的であることが報告されている．しかし，罹患後症状としての疲労感・倦怠感は，呼吸器症状とは独立した症状として報告されることが多く，そのような症状に対しての運動負荷は症状を悪化させる場合があることから，介入としてはまず個々の症状に合わせた日々の活動内容の調整，環境調整による対応を行うことが複数のガイドラインにおいて推奨されている．運動療法も症状を改善する可能性があるが，適切なモニタリングのもとで実施することが勧められる． 特に労作後の症状悪化（Post-exertional symptom exacerbation；PESE）がみられる場合には，運動療法の実施は避け，上記のような活動量や環境の調整を注意深く実施することに加え，症状に対するセルフマネジメントについての指導を行うことが推奨されている．

2. 科学的知見

Cochrane Rehabilitation が定期的にまとめている COVID-19 に対する介入に関する Rapid living systematic review によると，これまでに，罹患後症状に対しては 2 つのランダム化比較試験（RCT）の実施が報告されている．

1 つは，急性期治療が終了し退院した COVID-19 患者に対して行われた呼吸リハビリテーション（遠隔指導と自主練習によるプログラム）の効果をみたもので，呼吸法の指導と有酸素運動，下肢筋力増強の組み合わせを中心とした運動指導が，運動耐容能および筋力の改善に効果的であったことが報告されている．

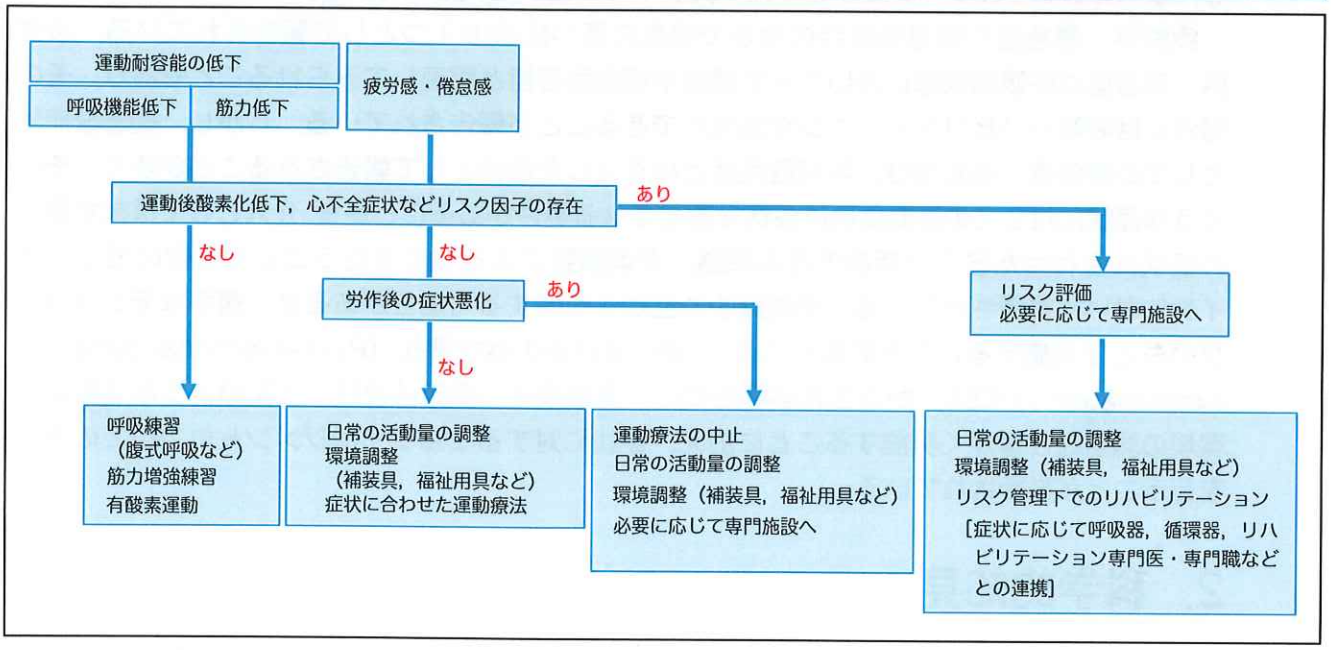
また，もう 1 つは COVID-19 罹患後のサルコペニアに対する低強度と高強度の有酸素運動の効果を比較したもので，低強度のプログラムの方が筋力，運動恐怖および QOL においてより大きな改善効果を得たことが報告されている．また，RCT 以外ではコントロール群のない介入前後比較試験において，呼吸リハビリテーションの自主練習プログラムの実施後の運動耐容能の改善，運動課題（カゴにボールを投げる，物を持って狭い通路を歩くなど）と認知課題（カ

ウントダウン，詩の朗読など）を同時に行う運動認知トレーニングによる運動機能，認知機能，不安・うつ症状などの改善が報告されている．

罹患後症状に対するリハビリテーションアプローチに関する報告はまだ少数にとどまっているが，2022 年 9 月に WHO より公表された "COVID-19 の臨床管理のためのガイドライン" の最新版（第 5 版）では，罹患後症状に対するリハビリテーションの項が新たに追加され，関連する疾患におけるエビデンスやエキスパートオピニオンに基づいて，呼吸障害や疲労感・倦怠感をはじめとする様々な症状別に推奨されるリハビリテーションアプローチが紹介されている．たとえば，呼吸障害に対しての呼吸法や運動療法，疲労感・倦怠感や労作後の症状悪化に対するペーシング（活動量の調整），心理的サポートや補助具の利用，認知機能障害に対する自己管理手法の教育や認知機能トレーニングなどが挙げられている．ただし，COVID-19 患者における直接のエビデンスが乏しいことから，多くが条件付き推奨となっている．

3. 症状へのアプローチ

図 11-1　診療のフローチャート



4. フォローアップすべき所見・症状

罹患後症状に対するリハビリテーションの実施においては，労作後の酸素化の低下，心機能障害の有無をまず検討することが WHO のガイドラインにおいて推奨されている．これらのリスク要因を認める場合には，専門家と連携し，介入を実施するタイミングやその量について注意深い調整が必要である．

また，労作後の症状悪化がみられる頻度が高いことについても注意喚起がなされている．労作後の症状悪化は典型的には労作後 12 ～ 48 時間後までに起きる罹患後症状の増悪で，これがみられる場合には運動療法の実施は避け，日々の活動量の調整や支援機器の利用などの環境因子の活用により負荷を減らすとともに，活動の優先順位をつける，トリガーとなる活動を避ける，十分な休息をとるといった自己管理方法の策定・指導を行うことが推奨されている．

5. プライマリケアにおけるマネジメント

前述のような労作後の症状悪化，労作後の酸素化の低下，心機能障害等の危険因子が除外できる場合，呼吸器症状を中心とした運動耐容能の低下に対しては自主トレーニングを中心にしたプログラムの有効性が示されている．呼吸リハビリテーションとして一般的な指導内容の例を図 11-2 に参考として提示する．疲労感・倦怠感に対しては，仕事，家事やスポーツなどの日常の活動量を症状に応じて調整することや，補装具を利用することなどによる日常の負担軽減策を検討する．運動による症状の増悪がみられない場合には，症状に合わせた運動療法が症状を改善させる可能性があるが，定期的に病態・症状の評価に応じて調整し，モニタリングすることが必要である．このような運動プログラムは，認知機能の低下やメンタルヘルスの問題に有用である可能性も指摘されている．罹患後症状全般に対するセルフマネジメントのための実用的な資料としては，WHO のヨーロッパ地域事務局が代表的な症状への対応に関する患者向けのリーフレットを作成し，公表しており，患者指導の参考資料として活用が可能である．

6. 専門医・拠点病院への紹介の目安・タイミング

労作後の症状悪化，酸素化低下，心機能障害を伴うために，運動のリスク評価を行ったうえで活動量や環境の調整を行う必要がある場合，症状に応じて専門医・拠点病院への紹介を行うことが推奨される．

7. 専門医・拠点病院でのマネジメント

労作後の症状悪化，酸素化低下，心機能障害等のリスクを伴う場合には，適宜，呼吸器，循環器およびリハビリテーション専門医・専門職の連携のもと，十分な病態の評価のうえで活動量の調整，生活の再建のサポートを行う．労作後の症状悪化がみられない場合には，リスク評価に基づいて運動療法の実施を検討する．運動負荷については病態・症状の評価に応じて調整し，定期的なモニタリングを実施する．

図 11-2 リハビリテーション の指導内容例

歩行，ジョギング

修正Borgスケール3
%予備心拍30～40%，1日20分程度から
（能力に合わせて適宜増減する）

$$\%予備心拍: \frac{運動時心拍-安静時心拍}{(220-年齢)-安静時心拍}$$
推定最大心拍



呼吸練習

腹式呼吸の指導
呼気で軽く腹部を押し，
吸気で腹部が押し返すよう意識する



上半身のストレッチ

呼吸を止めずに，ゆっくり時間をかけて実施する

肩の挙上
肩を挙上し，おろす



体幹の回旋
呼気に合わせて
体幹を回旋する



体幹の側屈
呼気に合わせて体幹の
側面を伸展する



下肢筋力練習

8～12回/セットを1日3セット　週2～3回

股関節屈曲
股関節を屈曲し，
大腿を高く挙上する



ハーフスクワット
膝を屈曲，伸展する
（屈曲は可能な範囲で深く）



カーフレイズ
踵を上げ，おろす



注意事項：運動時の呼吸苦，呼吸回数増加（30 回 / 分以上）や SpO_2 の低下がみられるような負荷は避ける．また，疲労感・倦怠感がみられる場合には，強い負荷となる運動は避け，実施後の慎重なモニタリングにより症状の増悪の有無を確認する．症状の増悪がみられる場合には運動プログラムの実施は避ける．立位で行う下肢筋力練習は，安全に配慮して壁や机など支えになるものがある場所で実施する．

◆引用・参考文献◆

- Amini A, et al. The effectiveness of cognitive-motor training on reconstructing cognitive health components in older male adults, recovered from the COVID-19. Neurol Sci. Feb;43 (2) :1395-1403, 2022.
- Barker-Davies RM, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. Br J Sports Med. Aug; 54 (16) :949-959, 2020.
- Davis HE, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. EClinicalMedicine. Aug; 38:101019, 2021.
- Ebadi Z, et al. The prevalence and related factors of fatigue in patients with COPD: a systematic review. Eur Respir Rev. Apr13;30 (160) :200298, 2021.
- Herrera JE, et al. Multi-disciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of fatigue in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) patients. PM R. Aug 4, 2021.
- Li J, et al. A telerehabilitation programme in post-discharge COVID-19 patients (TERECO) : a randomised controlled trial. Thorax. Jul 26: thoraxjnl-2021-217382, 2021.
- McCarthy B, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. Feb 23; (2) :CD003793, 2015.
- Nambi G, et al. Comparative effectiveness study of low versus high-intensity aerobic training with resistance training in community-dwelling older men with post-COVID 19 sarcopenia: A randomized controlled trial. Clin Rehabil. Jan;36 (1) :59-68, 2022.
- Stavrou VT, et al. Eight weeks unsupervised pulmonary rehabilitation in previously hospitalized of SARS-CoV-2 Infection. J Pers Med. Aug 18;11 (8) :806, 2021.
- Vitacca M, et al. Joint statement on the role of respiratory rehabilitation in the COVID-19 crisis: The Italian position paper. Respiration; 99 (6) :493-499, 2020.
- World Health Organization. Clinical management of COVID-19: Living guideline. Fifth version. :World Health Organization; 2022. (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Clinical-2022.2)
- World Health Organization. Regional office for E: Support for rehabilitation: self-management after COVID-19-related illness. second edition edition. Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe; 2021. https://apps.who.int/iris/handle/10665/344472
- World Health Organization. Scientific brief. Rehabilitation needs of people recovering from COVID-19. World Health Organization Headquarters. 2021, https://www.who.int/publications/m/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Rehabilitation-2021.1
- World Physiotherapy. World physiotherapy response to COVID-19 briefing paper 9. Safe rehabilitation approaches for people living with long COVID: Physical activity and exercise. London, UK: World Physiotherapy; 2021. ISBN: 978-1-914952-00-5, 2021.
- Zhao HM, et al. Chinese association of rehabilitation medicine; respiratory rehabilitation vommittee of Chinese association of rehabilitation medicine; Cardiopulmonary rehabilitation group of Chinese society of physical medicine and rehabilitation. Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with coronavirus disease 2019. Chin Med J (Engl). Jul; 133 (13) :1595-1602, 2020.

12 罹患後症状と産業医学的アプローチ

Key Word 職域連携，職場復帰支援，労災補償（または労働災害），就業上の措置

COVID-19 罹患後の医学的管理の目標は，「罹患前の患者の心身機能を回復・維持し，仕事や学業を含めた生活の質を最適化すること」である．理想的には，主治医は適切な専門家と相談して，患者の現在の症状，基本的な医学的および精神的状態，個人または社会的状況と治療目標に基づいて包括的な管理計画を作成し，治療や療養支援，職場復帰を含むスムーズな社会復帰への支援を行うことが期待される．

1．COVID-19 罹患後の職場復帰支援の意義

【罹患後症状と職域での課題】

1）罹患後症状に関する基本的な考え方

罹患後症状は，数カ月以上続く場合もあるが，一般的に時間ともに軽快することが多い．しかし，罹患後症状によって社会生活に大きな制限が生じることがあり，これまで欧米では患者でもあり就労者でもある当事者〔以下，労働者（患者）または患者（労働者）〕の職場復帰が困難であったり，作業時間の短縮が必要であったりという報告がある．特に，外来患者と比較して入院患者や集中治療室に入院した患者の方が復帰困難であることが多い．労働条件が異なる国や地域では対応が異なる可能性があるが，わが国においても就労継続が困難な労働者が一定数いると考えられる．罹患後症状を抱えていても罹患前の社会生活に戻られるよう，支援をすることにより職場復帰できる可能性が高まる．特に，主治医が患者の就業状況に関心をもち，職域連携を念頭において患者の治療に当たることは，患者の社会的な生活，経済的な安定の面からも重要である．

2）職場復帰時の留意事項

職場との連携では，患者がどのような仕事（デスクワークか現場作業か，など）をしているか理解し，復職手順，職場での差別的対応を受ける可能性，就労継続対応などに留意し，必要な情報を職場に提供する．

職場で COVID-19 に罹患した可能性がある場合，職場での感染管理や労務管理対応，労働災害としての手続き（労災申請）等に関して，適切な専門家との連携も考慮する．その場合，職場内での感染発端者が責められたり不利益取扱いを受けたりしないよう，留意し助言を行う．例えば，職場復帰時の情報提供において，発症後 7 日間経過し，療養解除となった後は，発症日から 10 日間が経過するまでは感染リスクがあるが，それ以降は感染力がほとんどないことなどを含めてもよい．復帰に際して原則，陰性証明は不要である．

3）労災申請に関する留意事項

業務に起因して COVID-19 に感染したと認められる場合，また，その症状が持続し（罹患後症状があり），療養や休業が必要と認められる場合には，労災保険給付の対象となる．なお，精神障害については，罹患後症状ではなく独立して存在すると考えられる場合には，精神障害の労災認定基準に基づき判断される．労災の支給・不支給は，主治医等の診断等を踏まえ，労

働基準監督署により個別に判断される．主治医の役割は情報提供を含む一次的な判断であり業務と病気との因果関係の最終的な判断の主体者ではないことに留意し，労働基準監督署から追加の情報提供を求められた場合には対応する．

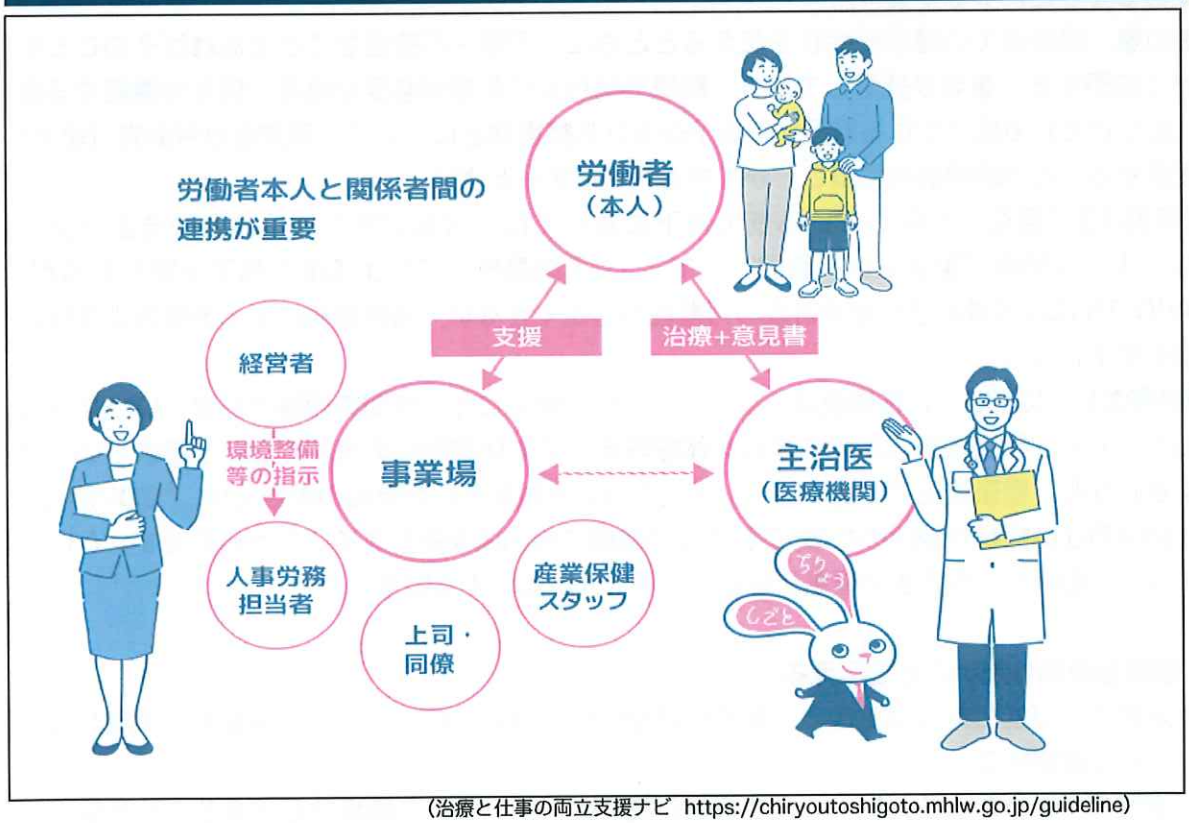
罹患後症状は，一般的には改善が見込まれることから療養補償給付等の対象となると考えられるが，十分な治療を行ってもなお症状の改善の見込みがなく，症状固定と判断され後遺障害が残存する場合は，療養補償給付等は終了し，障害補償給付の対象となる．

「後遺症」という用語は，上記症状固定時の障害認定手続きに用いられる「後遺障害」という用語と混同されやすいため，「後遺症」という用語の利用には留意する．

【職場復帰支援の意義】

事業者（会社）が疾病を抱える労働者（患者）を職場復帰させると判断した場合は，業務により疾病が増悪しないよう，一定の仕事に対する配慮（就業上の措置）や治療に対する配慮を行うこと（「仕事」および「治療」に対する配慮を以降「配慮」と記載）は，労働者（患者）の健康確保対策などとして重要である．職場での配慮の最終意思決定者は事業者であり，職場復帰の際には，事業者が配慮の検討を行いやすいように，主治医は事業者や産業医等に対し情報提供を行うとよい．なお，職場での配慮については単に労働時間を減らせばいいというものではなく，主治医は個別具体的な症状に応じた配慮について意見を検討することが求められる．

図 12-1　労働者（患者）本人の申し出と，主治医と産業保健スタッフとの連携



（治療と仕事の両立支援ナビ https://chiryoutoshigoto.mhlw.go.jp/guideline）

【職場復帰支援の進め方】

職場復帰支援の際，主治医は事業場の産業医や産業看護職，人事労務管理担当者と連携することが望ましい．例えば，COVID-19 罹患後の復職にあたって主治医から職場復帰の可否の判断や望ましい就業上の措置などの情報提供があれば，その後の職場での配慮等がスムーズになる．

＊厚生労働省は，『事業場における治療と仕事の両立支援のためのガイドライン』を公開している．本ガイドラインは，がん，脳卒中，心疾患，糖尿病，肝炎，その他難病など，反復・継続して治療が必要となる疾病で，短期治癒する疾病は対象としていないが，COVID-19 の罹患後症状を抱える労働者（患者）もガイドラインを参考に，職場で取り組むべき内容が検討できる．なお，ガイドラインには，労働者（患者）による「勤務情報提供書」や主治医の「意見書」の様式例を掲載しており，職場と積極的に連携を図る上での参考にされたい．なお，勤務情報提供書の作成について相談があった場合は，事業場の産業保健スタッフや人事労務担当者が作成支援を行うことが推奨されている．

2．職域連携のポイント

復職などで患者の職場と連携する際，以下に留意する．

1）正確な医学・医療情報を伝える

事業者が労働者（患者）に対して配慮を行うときには，何らかの根拠が必要になる．したがって，主治医はただ単に職場での配慮を求めるのではなく，その「医学的な根拠」を併せて示すことが必要である．正確な医療情報が伝わることで，事業者が安心して当該労働者（患者）を就業させることにつながる＊．

その際，現時点での罹患後症状を伝えるとともに，不明・不確定なことであればそのことも併せて説明する．患者が就労しており，職場で何らかの配慮が必要な場合，現在の継続する症状（困りごと）の想定される原因，今後予想される障害などについて，事業者が労働者（患者）に配慮することの納得感を持つことができる説明をするとよい．

【説明例①】「現在，発症している筋力低下に対しては，可能な限り立位作業の負担が少なくなるような配慮が望ましい．原因として ICU 入院長期臥床による筋力低下が疑われるが，COVID-19 による神経学的な合併症の可能性も否定できない．通院継続による治療および経過観察を要す」など．

【説明例②】「COVID-19 罹患後は，症状等により一時的に作業時間の短縮が必要といった海外の報告もあり，職場復帰当初はこまめな休憩等を含めて作業時間の短縮の配慮が望ましいと考えます」など．罹患後症状と別の症状（治療中の別疾患など）が原因の場合には，「COVID-19 とは関係のない症状が原因のため，これまでの職場での配慮を継続することが必要です」といったように，関係ない症状まで罹患後症状の一部に入れないよう留意する．

2）事業者が知りたいことを伝える

主治医は，可能であれば事前に「勤務情報提供書」などの提供を受けて事業者や職場が知りたいことを確認する．

○（事業者が知りたいこと）いつまで症状が続くのか，いつまで職場は配慮することが望ましいのか？

［説明例］1 カ月後に再診予定であり，それまでは○○の作業は作業時間や作業方法を軽減するなど，配慮が望ましい．また，加療後，半年程度は通院・治療を要す．通常 1 年以内に加療は終了する，など．

○（職場が知りたいこと）具体的に，職場では何を配慮すればよいのか？

【説明例】 疲労感・倦怠感がある人への就業軽減の場合，「継続する疲労感・倦怠感に対し，勤務するならば半日勤務が望ましい」「継続する疲労感・倦怠感に対し，連続作業が続くので 1 時間に 10 分休み」「継続する疲労感・倦怠感に対し，労働強度を下げる（屋外作業から，デスクワークへの一時的配置はどうか）」など，具体的な記述は職場での配慮の助けになる．

3）罹患後症状への職場での配慮に関する 3 視点

患者の職場復帰時に続いている罹患後症状について，以下の 3 つの視点で配慮の内容を構造化すると，助言すべき視点を整理することが容易になる．

①患者の健康や安全を脅かす状況への配慮（例：筋力低下のある患者の高所作業を制限）
②環境調整や障壁の変更・除外をする配慮（例：疲労感・倦怠感の続く患者に対し休憩所利用許可）
③本来業務を行う能力が損なわれた場合の配慮（例：味覚障害のある患者の調理作業制限）

＊一般的に，患者（労働者）から申出された配慮の実施は事業者が最終的に判断することとなる．②③については事業者の判断によるところが大きいため，職場とコミュニケーションをとる際には留意する．

4）医学的な問題以外については，相談窓口等を紹介する

就労や経済的な問題，労災や診断書等の書類作成に関する相談などについては，病院の患者相談窓口等を紹介し，多職種チームでの支援を行う．

47 都道府県に設置されている産業保健総合支援センター（通称：さんぽセンター）では，就労継続や職場復帰に関する患者（労働者）と事業者（会社）との間の個別調整支援等を実施しており，患者（労働者）に情報提供するとよい．

（労働者健康安全機構　産業保健総合支援センター　https://www.johas.go.jp/shisetsu/tabid/578/Default.aspx）

3．具体的な事例

以下に具体的な COVID-19 罹患後の継続症状を抱える患者の職場復帰に関連した事例を取り上げ，就労上の配慮の例と期間，主治医からの助言の例を示した．

事例 1）呼吸機能障害が継続する粉じん作業者の対応

A さん（産業廃棄物処理場勤務・現場作業者，男性，40 歳代）
COVID-19 罹患後に呼吸機能障害が継続していた．退院時の呼吸機能検査では軽度の閉塞性換気障害が認められ，呼吸リハビリテーション治療を受け日常生活レベルまでは回復した．職場内感染であったため，本人の求めに応じ職場と連携を取り労災申請書類の作成を行った．職場復帰時に，職場では防じんマスクの着用が必要だったが，労作時の呼吸困難感が続いていたことから防じんマスク着用での肉体労働を行う際の困難が予想された．本人の外来受診時に職場の上司も同席し，労働時間を段階的に増やすこと（6 時間勤務からスタート），呼吸負荷の少ない電動ファン付き呼吸用保護具を利用すること，息切れなどが強い場合に休憩しやすい環境を整備することで，職場復帰を果たすことができた．
○診断書記載病名例：＃ 1 新型コロナウイルス感染症罹患後，＃ 2 ＃ 1 の罹患後症状としての呼吸機能障害

＜事例 1 の配慮の視点＞

①患者の健康や安全を脅かす状況への配慮（呼吸機能障害のある患者の防じんマスク着用により，呼吸器負担が増加するため電動ファン付き呼吸用保護具着用への変更）
②環境調整や障壁の変更・除外をする配慮（労働時間を段階的に増やす，休憩環境の整備）

事例 2）人工呼吸器管理後の筋力低下が継続する販売員の対応

Bさん（デパート勤務・販売員，女性，50 歳代）
COVID-19 重症度重症として人工呼吸器管理を受けた．入院中は歩行時のふらつき，倦怠感が持続するなど，立ち仕事に戻ることに困難を生じた．退院後も呼吸及び下肢筋力リハビリテーションを継続し，自分で散歩するなど筋力と体力の回復に努めた．自信がついた段階で職場復帰することとなったが，易疲労感・倦怠感は続き，仕事はどの程度できるか未知数であった．主治医が「人工呼吸器管理後に生じる筋力低下により長時間の立位作業は負担が大きい可能性がある．当面は２時間に１回程度休憩をはさみながら徐々に作業時間を延ばしていくような配慮を行うことが望まれる．６カ月程度で本来業務が可能であると現時点では考えられる」という意見書を作成し，配慮を受けながら職場復帰を果たした．
○診断書記載病名例：＃１新型コロナウイルス感染症罹患後（人工呼吸器管理有），
＃２＃１の入院加療に伴う廃用性下肢筋力低下，＃３集中治療後症候群の疑い（経過観察中）

＜事例２の配慮の視点＞

②環境調整や能力を発揮するための障壁の変更・除外をする配慮（復帰前の自力でのリハビリテーション期間についても療養継続期間とした）

③罹患後症状によって本来業務を行う能力が損なわれた場合の配慮（長期入院で下肢筋力が低下し，長時間の立位作業が困難な状況に対し，段階的復帰を可とした）

事例 3）味覚障害が続く調理人の対応

Cさん（大手レストラン勤務・厨房担当者，男性，30 歳代）
COVID-19 重症度中等症の罹患後に職場復帰するが味覚障害は残っていた．徐々に改善していたものの，お客さんに提供する食事の味付けに支障を感じていた．相談を受けた主治医は，「COVID-19 による味覚異常が継続しています．３カ月程度は，調理の味付けに影響が出ることが考えられるため，味覚異常が継続している間はほかの業務（配膳・レジ対応など）に配置することも含めて必要な配慮を検討してください」という意見書を作成した．これによりCさんは，味覚障害が継続していた期間は，セントラルキッチンにおいて工場で加工された食材の盛り付けが主たる業務となるよう，職場からの配慮を受けることができた．
○診断書記載病名例：＃１新型コロナウイルス感染症（感染後 10 日以上経過），＃２＃１による続発性味覚障害

＜事例３の配慮の視点＞

③罹患後症状によって本来業務を行う能力が損なわれた場合の配慮（味覚障害により調理人としての作業が困難であり，一時的に業務内容を変更した）

事例 4）ブレインフォグが続く看護師の対応

Dさん（病院勤務・新人看護師，女性）．
入職後 3 カ月目に COVID-19 に感染．強い倦怠感，頭重感，考えのまとまらなさ，注意力低下があった．睡眠障害（中途覚醒）も出現していたが，日常生活リズムを取り戻したため職場復帰した．復帰当初は，単純作業は問題なくできていたが，休職前に習得した手技もメモをいくら確認してもうまく覚えられなかったり，重症患者など管理指示が多い患者や二人以上の受け持ち等でマルチタスクとなると，頭が真っ白になり，業務にならなかった．産業医に相談したところ，主治医から意見書をもらうように指導があり，Dさんは主治医に相談した．「COVID-19 罹患後のブレインフォグと呼ばれる精神神経症状を認めます．倦怠感や頭重感，注意力低下などの症状があるので，複雑な作業は一時的に回避し，定型化された作業等に配置することが望まれます．定期的なフォローアップが必要となるので，産業医と連携して適切な業務内容や職場での配慮について適宜検討を行います」という主治医からの意見書を職場に提出し，Dさんは職場での配慮を得られた．
○診断書記載病名例：＃1 新型コロナウイルス感染症罹患後，＃2＃1による注意力・集中力低下（いわゆるブレインフォグ，頭に霧がかかった感じ）の疑い，＃3＃1による記銘力低下などの認知機能障害の疑い

＜事例 4 の配慮の視点＞

②環境調整や能力を発揮するための障壁の変更・除外をする配慮（罹患後のブレインフォグの症状による本来業務遂行能力低下に関し，作業タスクの難易度を下げてはどうかと提案）

③本来業務を行う能力が損なわれた場合の配慮（有資格者の高度の知識や技能の低下は，一時的なものであるとの医師からの意見書により，就業上の配慮が可能）

◆引用・参考文献◆

・厚生労働省労働基準局補償課長．新型コロナウイルス感染症の労災補償における取扱いについて（基補発 0428 第 1 号．2020．4 .28，改正基補発 0624 第 1 号．2021.6.24.）
・厚生労働省．事業場における治療と仕事の両立支援のためのガイドライン．2021.3．改訂版．
・日本渡航医学会 / 日本産業衛生学会編．職域のための新型コロナウイルス感染症対策ガイド（第 5 版），2021.5.12.
・立石清一郎，井上俊介，永田昌子，他．総説：治療と仕事の両立支援の現状と課題．健康開発 24（3）：18-22, 2020.
・藤野善久，他．英国における就業支援制度 -Statement of Fitness for Work- 導入の背景と運用に関する調査報告．Journal of UOEH 35（4）:291-7, 2013.
・簑原里奈，他．治療と仕事の両立支援の手続きの中で産業医から主治医に提供された情報および助言内容の質的研究，産業衛生学雑誌 63（1）：6-20, 2021.
・Daryl Cheng, et al. Clinical characteristics and outcomes of adult patients admitted with COVID-19 in East London: a retrospective cohort analysis．BMJ Open Respir Res．Mar; 8（1）:e000813, 2021.
・Hannah E Davis, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact．EClinicalMedicine．Aug;38:101019, 2021.
・J Lunt,et al．What workers can tell us about post-COVID workability. Occup Med (Lond). Aug 15; kqac086, 2022.
・P A Jacobsen, et.al. Return to work after COVID-19 infection - A Danish nationwide registry study. Public Health. Feb; 203: 116-122, 2022.
・WHO．Support for rehabilitation: self-management after COVID-19-related illness: World Health Organization. Regional Office for Europe 2021．https://apps.who.int/iris/handle/10665/344472.

索引

・各章の「Key Word」のすべてを抽出し，太字とした．
・さらに「代表的な罹患後症状」（図 1-1：p.6）の症状に関連する用語を抽出し，主要なページを太字とした．

欧文

ACE2 受容体　**35**,36
BNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）　13,15,16,18,19,20
brain fog　25,26,27,59,**60**
COVID toe　**41**

和文

あ行

息苦しさ・息切れ・呼吸困難　6,7,**13**,15,18,25,26,46,50,58
異嗅症　**21**,22,**23**
（易）疲労感・倦怠感
　6,8,15,**25**,26,27,28,29,36,50,51,52,53,58,59
異味症　**21**,23,24
咽頭痛　**13**,15,21,22
（抑）うつ・うつ病・うつ症状
　6,7,8,25,27,**30**,31,32,34,**35**,39
運動器の痛み（筋痛・関節痛）　**35**,37
運動療法　34,**50**,51,52

か行

（喀）痰　6,8,**13**,15
関節痛　6,7,8,26,35,36,37,38
記憶障害　7,8,25,27
機能性身体症状　**45**
嗅覚障害　**21**,22,**23**,24,25,46
急性冠症候群　**18**
胸痛　6,14,18,19,26,37
筋力低下　6,7,8,9,13,14,**25**,26,29,33,36,37,50,51,57,58,59
下痢　6
呼吸困難・息苦しさ・息切れ　6,7,**13**,15,18,25,26,46,50,58

さ行

しびれ（感）　**25**,27,29
就業上の措置　**55**,56,57
集中力低下　6,7,8,25,26,27
職域連携　**55**
職場復帰支援　**55**,56
自律神経異常（症）　**25**,28
心身症　**45**,47,48
心不全　15,16,**18**,19,20,50,51
心膜炎　**18**,19,20
心理社会的ストレス　**45**,46,48
睡眠障害　6,8,13,26,28,**30**,31,33,46,60
頭痛　6,8,15,**25**,26,**35**,37,38,45,46,48
咳　6,7,8,**13**,14,15,16,27

た行

帯状疱疹　**41**,42
脱毛（症）　6,8,9,26,**41**,42,43,44
（喀）痰　6,8,**13**,15

な行

認知機能低下　**25**,28,33

は行

（易）疲労感・倦怠感
　6,8,15,**25**,26,27,28,29,36,50,51,52,53,58,59
不安（症）・不安障害
　7,8,25,27,**30**,31,32,33,34,35,37,39,47,51
不活動（廃用）　**35**,37
不登校　**45**,46
ブレインフォグ　**25**,26,27,59,**60**

ま行

味覚障害　6,7,8,9,**21**,22,23

や行

（抑）うつ・うつ病・うつ症状
　6,7,8,25,27,**30**,31,32,34,**35**,39

ら行

罹患後症状
　一般的なアプローチ　**12**
　オミクロン株　10
　外来での対応　28
　急性期の病歴聴取　**12**
　今後の課題　10
　持続期間　**6**,7,8,9
　症状別頻度　**6**
　代表的な一　**6**
　定義　**6**
　特徴　**7**
　病態機序　10
　リスク因子　6,7,9,46,51
リハビリテーション　27,32,34,38,**50**,51,52
　指導内容例　53
労災補償（または労働災害）　**55**
労作後の症状悪化　**50**,51,52

わ行

ワクチン接種　**6**,9,12,26