様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　６ 年　６ 月　６ 日現在

機関番号：１５３０１
研究種目：研究活動スタート支援
研究期間：2022～2023
課題番号：２２Ｋ２０９２７

研究課題名（和文）内分泌視点から捉えたCOVID-19罹患後の倦怠感の機序とその解明

研究課題名（英文）Endocrine Insights into Post-COVID-19 Fatigue

研究代表者
大塚　勇輝（Otsuka, Yuki）

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：２０９６３０３６

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　2,200,000円

研究成果の概要（和文）：新型コロナウイルス感染症罹患後症状（Post COVID-19 condition：PCC）の最多症状である全身倦怠感の重症度は症例ごとに異なり、ときに筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)に至る重症例も存在する。検査異常の特定が困難であり、客観的評価や予後予測に有用な指標を見出すことがPCC診療における喫緊の課題であった。
そこで本研究ではPCC専門外来の受診患者を対象に網羅的な検討を行うことで、ME/CFSの定義を満たすPCC患者における血清フェリチン高値を特定し、QOL低下との関連を見出した。内分泌学的な検討を追加することでPCC特有の変化を反映していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
従来のME/CFSでは鉄欠乏などの病態からフェリチンはむしろ低値であると報告されていることを考慮すると、本研究で得られた倦怠感患者におけるフェリチン高値はPCC特有の変化を反映している可能性が示唆された。
成長ホルモン分泌などとの関連も示唆され、PCC病態やそれによる倦怠感の背景に少なくとも部分的には内分泌学的機序も存在していると思われ、PCC病態解明の足掛かりになると思われた。
血清フェリチンの上昇はPCCにおけるQOLの低下とも関連しており、将来的に、臨床経過やフェリチン値の推移との関連も検討することで、診断基準・予後指標開発の糸口になると考えている。

研究成果の概要（英文）：The severity of fatigue, which is the most common symptom of Post COVID-19 Condition (PCC), varies among cases, with some severe cases progressing to Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). Identifying specific test abnormalities has been challenging, and finding objective indicators useful for evaluation and prognosis prediction has been an urgent issue in PCC treatment.
Therefore, this study conducted a comprehensive examination of patients visitting our PCC clinic. It identified elevated serum ferritin levels in PCC patients who met the criteria for ME/CFS and found a correlation with decreased quality of life. Additional endocrine investigations suggested that these changes reflect PCC-specific alterations.

研究分野：総合診療

キーワード：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）　COVID-19 罹患後症状　筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群（ME/CFS）　全身倦怠感　血清フェリチン

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に罹患した患者のうち少なくとも３分の１という多くの患者において、急性期を過ぎてからも倦怠感や頭痛、呼吸困難、脱毛、味覚・嗅覚障害などといった多彩な症状が長期間に亘って残存し、さらに長期間持続することが明らかとなってきた。学術的には「postacute sequelae of COVID-19 （PASC）」ないし「Post COVID-19 condition（PCC）」などと定義され、本邦では「罹患後症状」ないし「Long COVID」と呼ばれるこうした症状は、その発生機序や病態が明確になっておらず、特異的治療法も定まっていないのが課題であった。研究者らによって行った予備調査の結果を踏まえると、特に若年者や働き盛り世代・学生において日常生活に大きな支障を与えており、世界的な社会問題となっていた。

PASC/PCC の患者のうち最も多くの患者が経験するのが、本研究のテーマとしている“全身倦怠感”である。倦怠感は定性・定量化が困難である一方で、その重症度は症例によって大きく異なっており、数か月で軽快する軽症例から、ときに筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群（ME/CFS）の診断に至る重症例まで存在しているのが難しいところである。その客観的な評価や予後予測に有用な指標を見出すことが求められていた。

２．研究の目的

こうした背景を踏まえ本研究では PASC/PCC における倦怠感の病態・機序の臨床的解明を目指すことにした。特に、近年、感染に伴う視床下部や下垂体、副腎、甲状腺、性腺などの内分泌臓器への直接的・間接的な影響が、PASC/PCC の病態に潜在しているのではないかと言われ注目されていた。そこで本研究では、PASC/PCC 患者のうち倦怠感を呈する症例や ME/CFS に移行する症例について、研究者自身も専門としてきたこうした内分泌学的な視点から、その特徴を特定し、臨床指標の候補と症状との関係について検討することを目的とした。

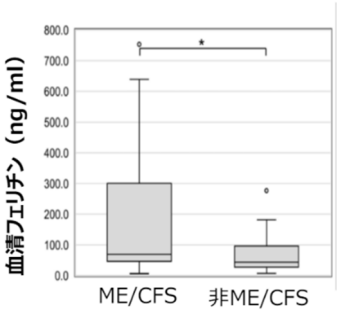
３．研究の方法

研究者らの発案のもと西日本の公的医療機関としては初めて設立した PASC/PCC の専門外来「コロナ・アフターケア（CAC）外来」受診患者の臨床データを用いた臨床研究を試みた。まず、当該患者の背景、症状、自記式スケール、血清学的パラメーター、治療や予後などについて集計した本邦随一となる PASC/PCC のリアルワールドデータベースを作成した。そこから、倦怠感を呈する症例や ME/CFS に移行する症例を特定し、それ以外の患者と網羅的に対比することで、倦怠感を特徴付ける臨床指標の特定を目指した。次に、倦怠感やそこで抽出されたパラメーターが PASC/PCC 全体としての QOL にどの様に影響するか検討を行った。可能であればその臨床指標についてカットオフを設定し、他疾患との対比についても試みることとした。

４．研究成果

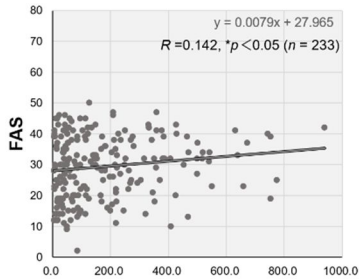
（１）臨床指標としての血清フェリチンの抽出と内分泌学的視点での検討

2021 年 2 月～2022 年 5 月までに CAC 外来を受診した 312 人のうち、COVID-19 発症から 4 週間未満に受診した患者などを除外した 234 人について解析したところ、139 人（59.4%）に倦怠感の訴えを認めており、そのうち 50 人（全体の 21.4%）は ME/CFS の臨床診断基準を満たすものであった。ME/CFS 群、ME/CFS の基準は満たさないものの倦怠感を有する群、倦怠感のない群の 3 群に分けて比較すると、年齢・性別や BMI、急性期の COVID-19 重症度などの背景には有意差を認めなかったが、COVID-19 罹患から CAC 外来受診までの日数は ME/CFS 群において最も長く（中央値 128 日）、6 種類の自覚症状スケールは全て重度であった。網羅的な血液・生化学的指標の解析では、急性期 COVID-19 などに関連があるとされる炎症・凝固系のマーカーや、ヘモグロビン、肝・腎機能、アルブミン等の指標には有意差を認めなかったものの、血清フェリチンのみ ME/CFS 群の中央値 193.0 μg/L と有意に高値であった。通常、女性では鉄欠乏などを理由に男性よりフェリチンは低めであることから、男女別にみると、男性では ME/CFS 群での高フェリチンは有意ではなく、女性においてのみ有意差を認めていた（図）。従来の ME/CFS ではむしろフェリチンは低下すると報告されることとは矛盾した結果であり追加検討すると、成長ホルモンやインスリン様成長因子Ⅰ（IGF-I）の低下が ME/CFS におけるフェリチン上昇に関連することを明らかにでき、当科からの既報とも併せて少なくとも部分的には PCC/PASC における倦怠感の病態にこうした内分泌学的機序も関与している可能性が示唆された。

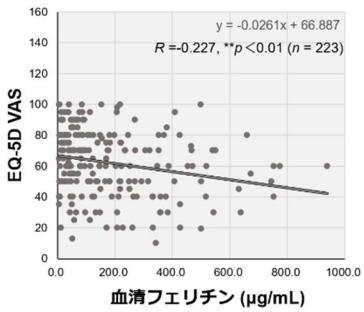


（２）血清フェリチンと症状・QOL との関係

上記の 50 人の ME/CFS 患者では、FAS（倦怠感評価スケール）や Euro QOL に代表される 6 種類の自覚症状スケールは、そうでない患者に比してすべて重要を示していたが、PASC/PCC における血清フェリチンの高値について検討すると、FAS の上昇や Euro QOL VAS の低下とそれぞれ有意に相関していた（図）。



PASC/PCC における症状と Euro QOL の関係について多変量解析を行ったところ、倦怠感は頭痛や不眠などとともに単独で PASC/PCC 患者の QOL を低下させる症状であることも明らかとなった。



本研究課題の期間内には他疾患との対比での血清フェリチンのカットオフ値の提案は出来なかったものの、血清フェリチンが高値だった患者のその後の臨床経過やフェリチン値の推移について追加の検討・解析を開始しており、本研究課題で候補として抽出できた血清フェリチンの PASC/PCC 病態への関与について考察を深められたらと考えている。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計7件（うち査読付論文　5件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　5件）

１．著者名 Sakurada Yasue、Otsuka Yuki、Tokumasu Kazuki、Sunada Naruhiko、Honda Hiroyuki、Nakano Yasuhiro、Matsuda Yui、Hasegawa Toru、Ochi Kanako、Hagiya Hideharu、Ueda Keigo、Kataoka Hitomi、Otsuka Fumio	４．巻 59
２．論文標題 Trends in Long COVID Symptoms in Japanese Teenage Patients	５．発行年 2023年
３．雑誌名 Medicina	６．最初と最後の頁 261～261
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/medicina59020261	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Otsuka Yuki、Otsuka Fumio	４．巻 69
２．論文標題 Possibility of endocrine dysfunction in post coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Endocrine Journal	６．最初と最後の頁 1357～1357
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1507/endocrj.EJ22-0459	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Yamamoto Yukichika、Otsuka Yuki、Tokumasu Kazuki、Sunada Naruhiko、Nakano Yasuhiro、Honda Hiroyuki、Sakurada Yasue、Hasegawa Toru、Hagiya Hideharu、Otsuka Fumio	４．巻 12
２．論文標題 Utility of Serum Ferritin for Predicting Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in Patients with Long COVID	５．発行年 2023年
３．雑誌名 Journal of Clinical Medicine	６．最初と最後の頁 4737～4737
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm12144737	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Fujita Kana、Otsuka Yuki、Sunada Naruhiko、Honda Hiroyuki、Tokumasu Kazuki、Nakano Yasuhiro、Sakurada Yasue、Obika Mikako、Hagiya Hideharu、Otsuka Fumio	４．巻 12
２．論文標題 Manifestation of Headache Affecting Quality of Life in Long COVID Patients	５．発行年 2023年
３．雑誌名 Journal of Clinical Medicine	６．最初と最後の頁 3533～3533
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm12103533	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Hagiya Hideharu、Tokumasu Kazuki、Otsuka Yuki、Sunada Naruhiko、Nakano Yasuhiro、Honda Hiroyuki、Furukawa Masanori、Otsuka Fumio	4．巻 30
2．論文標題 Relevance of complement immunity with brain fog in patients with long COVID	5．発行年 2024年
3．雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6．最初と最後の頁 236～241
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jiac.2023.10.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 大塚 勇輝 , 徳増 一樹 , 大塚 文男	4．巻 49
2．論文標題 内分泌視点から捉えたCOVID-19罹患後の倦怠感の機序とその解明	5．発行年 2023年
3．雑誌名 Medical Science Digest	6．最初と最後の頁 385～387
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 藤田佳奈、大塚勇輝、砂田匠彦、本多寛之、徳増一樹、中野靖浩、櫻田泰江、松田祐依、長谷川徹、小比賀美香子、萩谷英大、大塚文男	4．巻 in press
2．論文標題 COVID-19後遺症に伴う頭痛がQOLと内分泌機能へ与える影響	5．発行年 2024年
3．雑誌名 日本内分泌学会雑誌	6．最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計5件（うち招待講演　0件／うち国際学会　1件）

1．発表者名 山本幸近，大塚勇輝，徳増一樹，萩谷英大，砂田匠彦，本多寛之，中野靖浩，櫻田泰江，松田祐依，長谷川徹，長谷川功，小比賀美香子，植田圭吾，片岡仁美，大塚文男
2．発表標題 慢性疲労症候群に移行しうるコロナ後遺症に見られる血清学的特徴：内分泌学的視点から
3．学会等名 第48回日本神経内分泌学会学術集会
4．発表年 2022年

１．発表者名 山本幸近、大塚勇輝、徳増一樹、萩谷英大、砂田匠彦、本多寛之、中野靖浩、櫻田泰江、松田祐依、長谷川徹、長谷川功、小比賀美香子、植田圭吾、片岡仁美、大塚文男
２．発表標題 COVID-19罹患後にME/CFSに移行する症例の臨床的特徴：血清ferritinと内分泌系に注目した検討
３．学会等名 第26回日本病院総合診療医学会学術総会
４．発表年 2023年

１．発表者名 Yukichika Yamamoto , Yuki Otsuka , Kazoki Tokumasu , Naruhiko Sunada , Yasuhiro Nakano , Hiroyuki Honda , Yasue Sakurada , Toru Hasegawa , Hideharu Hagiya , Fumio Otsuka
２．発表標題 Possible Markers For Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Developed In Long Covid:Utility Of Serum Ferritin And Insulin-like Growth Factor-I
３．学会等名 ENDO 2023（国際学会）
４．発表年 2023年

１．発表者名 藤田佳奈、大塚勇輝、砂田匠彦、本多寛之、徳増一樹、中野靖浩、櫻田泰江、松田祐依、長谷川徹、小比賀美香子、萩谷英大、大塚文男
２．発表標題 COVID-19後遺症に伴う頭痛がQOLと内分泌機能へ与える影響
３．学会等名 第33回臨床内分泌代謝Update
４．発表年 2023年

１．発表者名 藤田佳奈、大塚勇輝、砂田匠彦、本多寛之、徳増一樹、中野靖浩、櫻田泰江、松田祐依、長谷川徹、小比賀美香子、萩谷英大、大塚文男
２．発表標題 COVID-19後遺症に伴う頭痛がQOLと内分泌機能へ与える影響
３．学会等名 第49日本神経内分泌学会学術集会
４．発表年 2023年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関