

Efficacy of Vitamin D Replacement Therapy on 28 Cases of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome After COVID-19 Vaccination

Shinichiro Kodama^a  , Nafuko Konishi^b, Yuriko Hirai^c, Akinori Fujisawa^d, Mitsuko Nakata^e, Satoshi Teramukai^e, Masanori Fukushima^f

^a Kodama Clinic, Hyogo, Japan

^b Viola Clinic, Osaka, Japan

^c MCL Corporation, Kyoto, Japan

^d Cardiovascular Medicine, Honbetsu Cardiovascular Medicine Clinic, Hokkaido, Japan

^e Departments of Biostatistics, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

^f Foundation of Learning Health Society Institute, Nagoya, Japan

Received 29 September 2024, Revised 6 February 2025, Accepted 14 February 2025, Available online 18 February 2025.

日本語翻訳版¹:

COVID-19 ワクチン接種後発症の筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群
28 症例に対するビタミン D 補充療養指導の効果

<https://doi.org/10.1016/j.nut.2025.112718>



¹ 本翻訳版の原本は Open Access である。書誌情報は上記リンクないし QR コードより参照されたい。

Table of Contents

抄録.....	3
はじめに.....	4
方法.....	5
介入.....	5
A) 食事指導.....	5
B) 日光浴指導.....	5
C) 経口ビタミンD補充.....	5
D) 対症療法.....	5
E) その他の治療介入.....	6
統計解析.....	6
結果.....	7
患者背景.....	7
初診時および観察終了時の症状.....	9
初診時の血清 25(OH)ビタミンD濃度.....	10
ME/CFS 症状数 8 未満になるまでの時間に影響を与える変数.....	13
考察.....	14
結論.....	15
参考文献.....	17

抄録

背景:

COVID-19 罹患後に長引く症状が報告されているが、COVID-19 ワクチン接種後にも同様の症状を呈する場合がある。中には筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群 (Myalgic Encephalopathy/Chronic Fatigue Syndrome 以下 ME/CFS) の診断に至る症例がある。当院²のワクチン接種後症候群の患者 80 例の内、International Association for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis による Primer for Clinical Practitioners 2014 Edition の診断基準に基づき ME/CFS と診断された 28 症例についてレトロスペクティブ研究を行った。

方法:

2022 年 8 月から 2024 年 2 月にかけて、COVID-19 ワクチン接種後に ME/CFS を発症した 28 症例について血清 25(OH)ビタミン D 濃度を測定した。ビタミン D 補充療養指導として、食事指導、日光浴指導、経口ビタミン D 補充等を行い、血中ビタミン D 濃度変化と症状の改善について評価した。

結果:

初診時に ME/CFS と診断された患者 28 人中 27 人で血清 25(OH)ビタミン D 濃度が不足または欠乏状態であった ($16 \pm 4 \text{ ng/mL}$ 、平均 \pm SD)。ビタミン D 補充療養指導で同濃度の上昇を認め ($28 \pm 5 \text{ ng/mL}$)、それに伴い ME/CFS の診断基準を構成する症状数が減少し ($10.3 \pm 2.1 \rightarrow 3.3 \pm 2.0$)、患者 28 人中 23 人 (82%) が ME/CFS の診断基準から離脱した。症状の中で顕著に改善されたものは睡眠障害であり (71%)、自律神経症状がそれに続いた (68%)。

結論:

COVID-19 ワクチン接種後に ME/CFS を発症し、血清 25(OH)ビタミン D 濃度が不足または欠乏状態にある患者では、適切なビタミン D 補充療養指導を行うことで、症状の緩和につながる可能性がある。COVID-19 感染またはワクチン接種後に発症した ME/CFS 患者で、ビタミン D 不足または欠乏状態にある患者を対象として、ビタミン D 補充療養指導の有効性を評価するためのランダム化比較試験を準備中である。

Keywords: ME/CFS (Myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome), SARS-CoV2, COVID-19, long COVID, PASC (post-acute sequelae of SARS-CoV2), COVID-19 vaccine, vitamin D

² 医療法人社団それいゆ会 こだま病院/児玉診療所 〒665-0841 兵庫県宝塚市御殿山 1-3-2

はじめに

COVID-19 パンデミックが 2020 年に上陸して以来、COVID-19 後の様々な症状が知られるようになり、世界保健機関 (World Health Organization : WHO) から Post COVID-19 condition として報告されている[1]。COVID-19 罹患後の症状には筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群 (Myalgic Encephalopathy/Chronic Fatigue Syndrome 以下 ME/CFS) と類似した疲労に加えて、脳、自律神経、神経の障害による症状がみられる[2]。

また、COVID-19 に罹患した患者の中には Long COVID などと呼ばれる COVID-19 罹患後の長引く症状に悩まされる症例が報告されている[3]。Long COVID と ME/CFS の間には臨床的および生物学的な類似点が数多く見られ、SARS-CoV-2 感染が ME/CFS 症状を引き起こす可能性があるという仮説が提唱されている[4]。実際、COVID-19 感染症罹患後の長期化する後遺症は post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC) とも呼ばれ、PASC の患者の約半数で ME/CFS の基準を満たすと推定されている[5]。さらには、COVID-19 ワクチン接種後にも ME/CFS と同様の症状を呈する患者に遭遇するようになってきている[6]。

特に 2022 年以降には、COVID-19 ワクチン接種後の多岐にわたる症状が報告されている[7]。現在のところ病態生理学的なメカニズムは完全には解明されておらず、COVID-19 ワクチン接種との因果関係を立証するにはさらなる研究が必要であるが[8]、スパイクタンパク質が、炎症反応、血栓形成、および内皮炎に伴う組織損傷につながるいくつかのメカニズムを介して病態生理学的作用を発揮するとの報告もある (spikeopathy として知られる) [9]。このようなメカニズムは、我々の理解が深まるにつれて徐々に明らかになってきているようであるが、実際の臨床現場では、ワクチン接種後に患者に突然生じた症状に対して病院で様々な検査が行われているにもかかわらず、原因不明のまま確定診断がなされない例もある。実際に当院でも、過去に診断もつかず症状の改善もなく、説明のつかない体調不良を訴える患者に頻繁に遭遇する。これらの患者の多くは最終的に ME/CFS と診断されている。

ME/CFS は世界中で多くの患者が罹患しているにも関わらず、多くの臨床医は ME/CFS を適切に管理するための知識を欠いている。COVID-19 の流行はこの問題を悪化させ、ME/CFS 様の症状が長引く患者が増加しており、重大な臨床上の課題となっている[10]。ME/CFS の症状は多彩であり、慢性で深刻な疲労、運動後の倦怠感、睡眠障害、認知障害、痛みと感覚過敏に加え、神経内分泌、自律神経、免疫機能に関連した症状などがみられる[11]。

今回、ME/CFS 患者に対する安全で汎用性の高い治療法を探索した結果、ビタミン D の欠乏と疲労、免疫系、筋骨格系の痛み、頭痛との関連を示す複数の報告を見出した[12,13,14]。さらに、ビタミン D の欠乏には神経疾患や睡眠障害との関連が報告されており、ビタミン D の補充によってこれらの症状が改善することが示されている[15,16]。これらの知見を慎重に検討した結果、ME/CFS に対してビタミン D が有効である可能性があるという仮説を立て、この前提に基づいてビタミン D 補充療法を実施した。本稿ではその結果を報告する。

方法

本研究では、COVID-19 ワクチン接種後に ME/CFS を発症し、こだま病院/児玉診療所(以下、当院)を受診または当院に入院した患者を対象とした。調査期間は 2022 年 8 月から 2024 年 2 月までとした。ME/CFS の診断基準として、国際 ME/CFS 学会が発行した [19]の"Primer for Clinical Practitioners 2014 edition [17,18]"に記載されている「2003 年のカナダの臨床症例定義(2003 Canadian Clinical Case)」を用いた。

介入

A) 食事指導

患者には、日常生活の中で過度のストレスを感じないレベルで、ビタミン D の豊富な食物を摂取するよう奨励した。一般的に、ビタミン D は魚介類やキノコ類に豊富に含まれているとされるが [20]、患者には食物の栄養成分を詳細に自分で調べるよう指導し、食に対する健康意識が高まることを期待した。

B) 日光浴指導

患者の体調や ADL は様々であるため、患者には自身の体調や ADL に応じて、1 日 1 回 15～30 分間、散歩をするか、窓際で顔と手掌を太陽に向けるよう指導した。この時間は、成人が 1 日に必要な量のビタミン D を皮膚に産生するのに必要な時間と推定されている [21]。

C) 経口ビタミン D 補充

本人の ADL の低下または家族の支援不足などのために食事指導、日光浴指導による介入が不可であった患者には、積極的にサプリメントによるビタミン D 補充を行った。一方、食事指導および日光浴指導により介入できた患者にも、指導後に要請があればサプリメントによるビタミン D 補充を行った。ビタミン D サプリメントについては、患者自身でビタミン D 以外の成分を含まない市販のサプリメントを購入し、定期的に摂取してもらった。半数以上の患者がサプリメント 1 錠(ビタミン D 含量 25 μ g)を 1 日 1 回服用していた。ビタミン D の摂取に関するガイダンスは、厚生労働省発行の「日本人の食事摂取基準(2020 年版)」策定検討会報告書 [22]に基づいた。このガイダンスは米国医学院の Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D [23]の勧告を採用したものである。これによると、ビタミン D の推奨摂取量は 70 歳以下で 15 μ g/日、71 歳以上で 20 μ g/日である。加えて、1) 紫外線による皮膚でのビタミン D 産生は調節されており、必要以上のビタミン D は産生されないこと、2) ビタミン D の活性化は肝臓や腎臓で調節されており、高カルシウム血症を来した際には腎臓での活性化が厳密に調節されること、3) 食事からのビタミン D 摂取量の日内変動が大きかったとしても、25 μ g/日のビタミン D 補給で 1 日のビタミン D 摂取量が上限の 100 μ g/日を超えることはないこと、などの理由から、食事指導、日光浴指導、ビタミン D の経口補充を同時に行っても補充によるビタミン D 摂取量が毒性を示すことはない判断された。

D) 対症療法

対症療法として、運動療法、薬物療法、栄養指導を行った。運動療法は、患者の年齢と状態に応じた運動計画を作成し、段階的に実施した。また、筋力を強化し、筋肉疲労からの回復を助けるために運動後のプロテイン補充を推奨した。ME/CFS の患者にとっては日常活動自体がトレ

ニングになることを考慮し、運動を日常生活に組み込むことができない患者には、体調に応じて可能な範囲で日常生活を行うよう指導した。

薬剤は基本的に以前に服用したことがある薬剤以外から選択し、服用開始後に患者が治療効果を感じなかった薬剤は速やかに中止することとした。他院で処方された薬剤は、基礎疾患または精神症状に対するものであっても、中止により症状が悪化する可能性があると考えられる場合を除き、患者が当院を受診した時点で基本的に中止とした。患者が治療効果を自覚していた薬剤は継続した。

E) その他の治療介入

COVID-19 ワクチン接種後に ME/CFS の症状が出現したため、COVID-19 ワクチンを ME/CFS に対する被疑薬とみなし、患者には今後追加接種を控えるよう指導した。

統計解析

本研究における 25(OH)ビタミン D 測定は米国臨床病理医協会の認定および国際規格 ISO15189 (臨床検査室—品質と能力に関する要求事項) を取得している日本の認定臨床検査機関であるファルコバイオシステムズ社において ECLIA 法 (Elecsys Vitamin D total II、ロシュ・ダイアグノスティクス社) を用いて実施した。この方法は厚生労働省により 25(OH)ビタミン D 測定法として承認および保険収載されており、日本の臨床現場における標準的な検査方法である。これは、この方法が精度、正確性、および較正手順に関する徹底的な評価を含む、厚生労働省の承認プロセスにおいて厳格な評価と検証を経ていることを意味している。血清 25(OH)ビタミン D 濃度については、ビタミン D 補充療法開始からの日数を、治療前 (0 日目) / 1~120 日 / 121 日~、ME/CFS 症状数については治療前 (0 日目) / 1~60 日 / 61~120 日 / 121~180 日 / 181 日~ に区分した。ビタミン D 補充療法前 (ベースライン) に測定が行われ、ビタミン D 補充療法開始後に少なくとも 1 回の測定を行った患者を解析の対象とした。同一時点区分内に複数回の測定値がある場合は、最後の測定時点の値を採用した。

各時点区分における血清 25(OH)ビタミン D 濃度 (ng/mL) および ME/CFS 症状数の平均と標準偏差を算出し、スパゲティプロットを用いて患者毎の各測定値の推移を示した。なお、中間時点の測定値が欠測している場合は破線とした。各時点区分における各測定値の変化量とその 95% 信頼区間、および P 値 (帰無仮説: ベースラインからの変化量は 0 に等しい) は、各項目のベースラインからの変化量を目的変数、時点区分を固定効果、患者を変数効果とした混合効果モデルによる反復測定データ解析法 (Mixed Models for repeated measures, MMRM) を用いて推定した。

ME/CFS 症状数の変化と関連する因子を探索するために、症状数が 8 未満になるまでの時間を目的変数、初診時の患者背景および臨床検査値を説明変数とした生存時間解析を行った。単変数スクリーニング (選択閾値: $P < 0.2$) および多変数 Cox 回帰分析 (変数減少法、選択閾値: $P < 0.1$) を用いて、潜在的な危険因子を同定した。

全ての統計学的検定は両側検定とし、 $P < 0.05$ を統計的に有意とみなした。解析にはいずれも SAS バージョン 9.4 (SAS Institute, Inc. Cary, NC, USA) を使用した。

結果

患者背景

本研究期間中、28例のME/CFSが当院で診断された。患者背景を表1に示す。性別内訳は男性11人、女性17人であった。患者の平均年齢は47歳で、14～84歳の範囲であり、その多くが学生または壮年期であったため、社会的状況において深刻な問題と考えられた。紹介状を持参した患者は6名(21%)に過ぎず、ほとんどの患者は前医の受診が終了した後、紹介状なしに自らの判断で当院を受診していた。

既往歴に関しては、重篤な基礎疾患を有していた患者はおらず、全員が社会的に自立していた。特に、内15人(54%)はME/CFSの症状が発現する前は概ね健康であったが、その症状が突如として患者の社会的機能に影響を及ぼしていた。初診時には、発症前から存在していた基礎疾患に対する内服薬に加えて、発症後に前医によって処方され継続されていた内服薬があった。当院での治療開始から中止・減量し得た内服薬もあるが、基礎疾患や精神疾患に対する薬剤、疼痛に対しての対症療法の薬剤は中止・減量が困難なものもあった。

当院初診時までME/CFSと診断されていた患者は4人(14%)のみであった。残りの24例(86%)では、診断がつかなかったか、精神疾患が疑われていた。いずれの場合も、患者は当院を受診する前に複数の医療機関の複数の診療科(大学病院、地域の基幹病院、開業医など)を受診していた。受診した医療機関で精神科受診を紹介され、処方された向精神薬のためにさらに病状が増悪した症例もあった。また、COVID-19ワクチンの接種後に体調不良を報告した患者が診察を拒否されたケースや、診察の結果、患者の症状はCOVID-19ワクチンとは無関係であると医師が結論を出したケースもあった。

発症から当院来院までの期間の中央値は1年3カ月であり、症状は最短で4カ月間、最長で2年4カ月間持続していた。全ての患者が長期的な苦痛、自身の将来に関する不安、医療に対する不信感を訴え、また、肉体的、精神的、経済的な負担に悩まされていた。

COVID-19ワクチンの接種回数は1～6回であり、3回接種後に発症した症例が13例(46%)と最多であった。COVID-19感染歴がある症例は5例(17%)、感染歴がない症例は23例(82%)であった。ほとんどの症例で、症状の発現とコロナウイルス感染症との間に関連性は認められなかった。COVID-19ワクチン接種後から症状出現までの期間は、COVID-19ワクチン接種直後に症状が出現した症例が19例(67.9%)と最多で、最長期間は6ヶ月であった。

全ての患者が、自身の症状はCOVID-19ワクチン接種が原因であると考えていたが、前医では、これに対する共感が得られておらず、COVID-19ワクチン接種が症状の原因ではないという明確な根拠も提示してもらえていなかった。初めて医師から自分の考えに対する共感を得ることができたのは当院受診時であった。当院受診前は、多くの患者が医師に精神的に追い払われているように感じていた。

また、患者の症状が家族には精神的なものと思えられて、患者の言動に対して家族の理解が得られていなかった症例は9例(32%)であった。また、患者の自覚症状を家族は理解しているものの、病気に対して家族が過剰反応を示し、患者自身がさらに疲弊してしまうケースも一部にみられた。

表1 患者背景

症例番号*	年齢	性別	紹介状	既往歴	内服薬	当院初診までに受けた診断名	受診した医療機関の数	症状出現から当院受診までの期間	COVID-19 ワクチン接種回数	COVID-19 感染歴	COVID-19 ワクチン接種から症状出現までの期間	家族の病状に対する理解	初診日
1	55	女性	なし	なし	なし	不明	3	4ヶ月	2	なし	6ヶ月	なし	2022/8/5
2	36	女性	なし	高血圧症・不眠症	アムロジピンベシル酸塩・アテノロール錠・トリアソラム・クロナゼパム	心身症・頸肩腕症候群・変形性脊椎症・頭位めまい症	7	11ヶ月	2	なし	0日	あり	2022/9/16
3	25	女性	なし	なし	なし	下肢末梢神経炎	3	5ヶ月	3	なし	5ヶ月	あり	2022/12/26
4	36	女性	あり	双極性障害	なし	不明	2	4ヶ月	4	なし	0日	なし	2022/11/17
5	49	男性	なし	パニック障害・睡眠時無呼吸症候群	アルプラゾラム・ドンペリドン・パロキセチン塩酸塩水和物・クエチアピン fumarate 塩酸塩・プロチゾラム・ロキソプロフェンナトリウム水和物	不明	3	9ヶ月	3	なし	0日	なし	2023/1/13
6	24	男性	なし	気管支喘息	なし	不明	10	1年7ヶ月	2	なし	0日	あり	2023/4/17
7	71	男性	なし	なし	なし	不明	4	1年9ヶ月	2	なし	0日	なし	2023/4/18
8	36	男性	なし	なし	なし	不明	1	1年4ヶ月	3	なし	0日	あり	2023/4/24
9	65	女性	なし	重症筋無力症	アンペニウム塩化物・プレドニゾン	不明	1	8ヶ月	4	なし	0日	あり	2023/5/15
10	36	女性	なし	筋膜痛疼痛症候群	なし	慢性疲労症候群・線維筋痛症	7	2年4ヶ月	1	なし	0日	なし	2023/5/22
11	20	女性	なし	なし	漢方治療（詳細不明）	不明	2	1年1ヶ月	3	なし	1日	あり	2023/6/5
12	82	女性	なし	不眠症	睡眠導入剤（詳細不明）	不眠症・認知症	2	1年4ヶ月	3	なし	0日	あり	2023/6/9
13	47	男性	あり	なし	多数投薬・漢方治療（詳細不明）	コロナワクチン後遺症	多数	1年	4	なし	0日	あり	2023/6/19
14	49	女性	あり	なし	プレドニゾン・ボラプレジック	慢性疲労症候群	多数	1年9ヶ月	2	なし	0日	あり	2023/6/23
15	47	男性	あり	なし	スルピリド・ボラプレジック・イベルメクチン（週一回）	慢性疲労症候群・副交感神経麻痺	多数	1年5ヶ月	3	あり	3日	あり	2023/6/23
16	50	男性	なし	なし	なし	副鼻腔炎・偏頭痛	7	1年5ヶ月	3	なし	14日	あり	2023/7/14
17	49	男性	なし	うつ病	なし	不明	6	1年3ヶ月	3	なし	0日	なし	2023/7/24
18	28	男性	あり	なし	プレドニゾン・ボラプレジック	慢性疲労症候群・脳炎	多数	1年8か月	2	なし	1日	あり	2023/8/1
19	19	女性	なし	なし	ロキソプロフェンナトリウム水和物・レンボレキサント	不明	3	1年3ヶ月	3	なし	0日	なし	2023/9/11
20	34	女性	なし	パセドウ病	レボチロキシンナトリウム水和物	不明	4	1年6ヶ月	3	なし	5ヶ月	あり	2023/9/15
21	14	男性	なし	なし	漢方治療（詳細不明）・多数のサリ	体位性頻脈症候群・起立性調節障害・慢性疲労症候群	多数	2年	5	なし	1日	あり	2023/10/16
22	86	女性	なし	気管支拡張症・胃癌・胆嚢癌	クロナゼパム・プロマゼパム・アロチノール塩酸塩・メコバミン・大建中湯・大黃甘草湯・カモスタットメシル酸塩・ピフィス菌製剤	薬物アレルギー	2	5ヶ月	6	なし	0日	あり	2023/10/23
23	69	男性	なし	高血圧症	降圧剤・抗うつ剤（詳細不明）	うつ病	3	10ヶ月	5	あり	14日	あり	2023/10/23
24	37	女性	なし	なし	漢方多数・向精神薬・各種サリ・多数の睡眠導入剤	コロナ後遺症	多数	1年1ヶ月	3	あり	0日	なし	2023/10/27
25	64	女性	なし	なし	なし	不明	4	1年9ヶ月	3	なし	0日	なし	2023/11/6
26	71	女性	なし	腰部脊柱管狭窄症・逆流性食道炎	なし	右肩関節炎・気管支喘息	3	6ヶ月	6	なし	0日	あり	2023/12/8
27	80	女性	なし	B型肝炎・肝癌・不整脈・不安神経症・肺気腫	バルサルタン・リパーロキサパン・ウルソデオキシコール酸・エソピクロン・ロラゼパム・ピフィス菌製剤	コロナ後遺症	3	1年9ヶ月	3	あり	0日	あり	2023/11/28
28	46	女性	あり	なし	補中益気湯・ボラプレジック	コロナワクチン後遺症	6	1年1ヶ月	1	あり	0日	あり	2023/7/24

*症例番号は初診日順に付している（一部例外あり）。

初診時および観察終了時の症状

診断基準に基づき、当院の患者 28 名の症状を分析したところ(図 1)、病的疲労、労作後の消耗(症状悪化)、睡眠に関する問題、痛みの他に、神経・認知に関する症状では、「筋力低下」が最多で 20 症例、ついで、「混乱しやすい」が 17 症例、「集中力低下」が 16 症例と多かった。自律神経の症状では、「起立不耐性」が最多で 17 症例、ついで「めまい感」が 12 症例であった。神経内分泌の症状では、「ストレスによる症状悪化」が最多で 12 症例、ついで「暑さや寒気への不耐」11 症例、「ストレス耐性の低下」10 症例、「手足の冷え」7 症例であった。免疫系の症状では、「インフルエンザ様症状が頻発する」が最多の 14 症例であった。

		症例番号*2																												初診時 該当 症例数	観察終了時 該当 症例数	消失数
ME/CFS診断基準症状*1		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28			
■病的疲労		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	28	22	6
■労作後の消耗(症状悪化)		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	28	13	15
■睡眠に関する問題		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	28	8	20	
■痛み		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	28	14	14	
■神経・認知に関する症状2つ	集中力低下			●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		16	5	11		
	短期記憶障害		●					●				●	●							●					●	●			9	3	6	
	または語想起の障害																												0	0	0	
	光・音過敏や感情の大きな負荷	●																											3	1	2	
	混乱しやすい	●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		17	7	10	
	見当識障害																												0	0	0	
	思考緩慢		●				●	●		●							●	●							●	●			6	3	3	
	筋力低下		●	●		●		●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		20	9	11	
	運動失調			●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		●	●			8	3	5	
	■(a) 自律神経の症状	起立不耐性		●	●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		17	4	13	
	神経介在性低血圧(NMH)																												0	0	0	
	体位性起立性頻拍症候群(POTS)												●			●							●	●		●		5	1	4		
	めまい感	●	●				●	●												●	●	●		●	●			12	5	7		
	極度の蒼白																												1	0	1	
	動悸	●						●																					3	2	1	
	労作性呼吸困難			●						●						●													3	0	3	
	頻尿																												0	0	0	
	過敏性腸症候群(IRS)		●						●																			●	3	2	1	
	嘔気		●		●																								3	1	2	
■(b) 神経内分泌の症状		低体温																											0	0	0	
	手足の冷え	●	●		●	●																			●	●		7	2	5		
	発汗過多		●																										1	0	1	
	暑さや寒気への不耐	●	●					●	●		●											●	●		●	●			11	3	8	
	ストレス耐性の低下	●												●	●							●	●		●	●			10	6	4	
	ストレスによる症状悪化	●	●		●	●			●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		●	●			12	8	4		
	体重変化		●																										1	0	1	
	食欲亢進						●																						1	0	1	
■(c) 免疫系の症状		インフルエンザ様症状が頻発する	●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		●	●		●	14	5	9		
	のどの痛み																												0	0	0	
	リンパ節痛																												0	0	0	
	発熱																												1	1	0	
	食品や薬品・におい・化学物質に対する以前はなかった過敏症	●																											6	1	5	
症例番号		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28			
初診時各症例症状数		12	18	10	10	11	11	10	15	10	9	8	8	14	9	9	10	13	9	9	8	10	10	14	13	11	9	12	10			
VD補充療法後観察終了時の症状数		3	10	5	4	4	8	6	4	3	4	0	3	7	2	5	1	2	3	0	3	1	7	9	13	5	6	10	1			

*1:筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)臨床医のための手引書:ME/CFS 臨床診断基準ワークシートより[13]
 *2:症例番号は初診日順に付している(一部例外あり)。
 ●および●はいずれも初診時にみられた症状を示す。うち、●は観察終了時に消失した症状を示す。

図 1 初診時およびビタミン D 補充療養指導後に観察された症状

全ての患者が鑑別疾患を除外した後に当院を受診していた。紹介状を持参した患者の一部はすでに ME/CFS と診断されていたが、ほとんどの患者は当院を受診した後に ME/CFS と診断された。ME/CFS と診断されるには、診断基準に準ずる症状が最低 8 項目必要であり、各項目 1 点とした場合の各症例の症状の数に基づくスコアは 8~18 点であった。

表 2 に初診時からビタミン D 補充療養指導後までの患者の症状の変化を示す。観察終了時には、28 例中 23 例 (82%) が ME/CFS の診断基準から離脱した。特に顕著に改善されたものは睡眠に関する問題のほか、神経・認知に関する症状のうちの自律神経に関する症状であった (改善率はそれぞれ 71% と 68%)。ME/CFS 診断基準必須症状である病的疲労は、ビタミン D 補充療養指導では改善しにくい傾向にあった。ビタミン D 中毒を来した症例はなかった。

表 2 初診時およびビタミン D 補充療養指導後の ME/CFS における症状の消失数および症状消失割合

ME/CFS診断基準症状カテゴリ	初診時症例数	ビタミンD補充療法後 (観察終了時) 症例数	消失症例数	症状消失割合
■病的疲労	28	22	6	21.4%
■労作後の消耗 (症状悪化)	28	13	15	53.6%
■睡眠に関する問題	28	8	20	71.4%
■痛み	28	14	14	50.0%
■神経・認知に関する症状 2つ	28	16	12	42.9%
●(a) 自律神経の症状	28	9	19	67.9%
●(b) 神経内分泌の症状	26	14	12	46.2%
●(c) 免疫系の症状	18	6	12	66.7%

■は必須, ●はa~cのうちいずれか2つにおいて1つ以上の症状

初診時の血清 25(OH)ビタミン D 濃度

当院に受診する前後に施行された血液検査では 28 例中 27 例で血清 25(OH)ビタミン D の不足または欠乏が認められた (表 3)。残りの 1 例は充足状態であった。他の血液検査の項目では共通してみられる異常はなかった (補足表)。

表3 ビタミンD 補充療養指導前の最初の臨床検査値

症例番号	検査項目		
	25(OH)ビタミンD【ECLIA】 (ng/mL)	eGFR	MCH(平均赤血球Hb量) (pg)
1	14 ↓	80	30
2	10 ↓	101	31
3	12 ↓	171	30
4	12 ↓	108	33
5	12 ↓	65	28
6	20 ↓	127	31
7	19 ↓	81	33
8	*	*	*
9	11 ↓	60	31
10	16 ↓	103	31
11	13 ↓	110	30
12	20 ↓	57 ↓	32
13	21 ↓	97	31
14	11 ↓	78	31
15	15 ↓	71	30
16	26 ↓	81	30
17	23 ↓	72	31
18	14 ↓	112	31
19	15 ↓	106	27
20	11 ↓	64	26 ↓
21	26 ↓	n/a	29
22	19 ↓	79	31
23	21 ↓	67	29
24	14 ↓	86	31
25	16 ↓	78	29
26	15 ↓	101	30
27	20 ↓	77	30
28	16 ↓	76	31

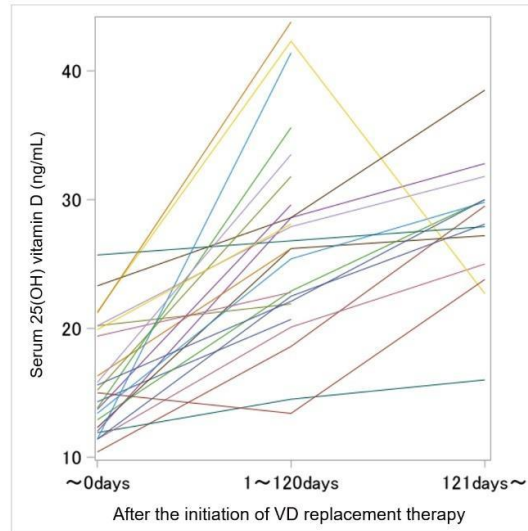
*患者番号8のデータが欠落している。

↑は基準値を超えていることを示し、↓は基準値を下回っていることを示す

ビタミンDは血清25(OH)ビタミンDで測定し、25(OH)ビタミンD濃度(ng/mL)が30ng/mL以上であれば充足状態、20ng/mL以上30ng/mL未満であれば不足状態、20ng/mL未満であれば欠乏状態と判定した[24]。

ビタミン D 補充療養指導後の血清 25(OH)ビタミン D 濃度および症状の数の変化

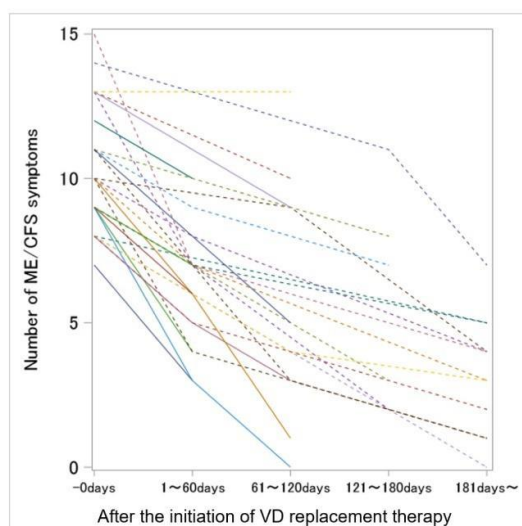
ビタミン D 補充療養指導開始後の各時点区分において、血清 25(OH)ビタミン D 値にベースラインからの統計的に有意な上昇が認められた:ビタミン D 補充開始から 1~120 日に 11ng/mL の上昇、121 日目~に 13ng/mL の上昇であった(図 2)。また、ME/CFS の症状数の変化は、1~60 日で 2.9 減少、61~120 日に 4.8 減少、121~180 日に 5.5 減少、181 日~で 7.0 減少であり、いずれも統計学的に有意な減少であった(図 3)。



	N=25	mean ± SD	Change from baseline	95%CI	P-value*
~0 days	25	16 ± 4		N/A	
1~120days	25	27 ± 8	11	8, 14	<0.001
121days~	14	28 ± 5	13	9, 17	<0.001

図 2 血清 25(OH)ビタミン D の経時的変化とベースラインからの変化に対する MMRM 推定値
CI: 信頼区間

* 帰無仮説をベースラインからの変化量=0とする。



	N=28	mean ± SD	Change from baseline	95%CI	P-value*
~0 days	28	10.3 ± 2.1		N/A	
1~60days	20	6.7 ± 2.3	-2.9	-3.9, -1.9	<0.001
61~120days	12	5.5 ± 3.9	-4.8	-6.0, -3.7	<0.001
121~180days	5	6.2 ± 3.7	-5.5	-7.1, -3.9	<0.001
181days~	12	3.3 ± 2.0	-7.0	-8.2, -5.8	<0.001

図3 ME/CFS 症状数の経時的変化とベースラインからの変化に対する MMRM 推定値

CI: 信頼区間

* 帰無仮説をベースラインからの変化量=0とし、破線は中間時点区分での欠測値を示す。

ME/CFS 症状数 8 未満になるまでの時間に影響を与える変数

ME/CFS 症状数の変化と関連する因子を探索的に同定するため、症状数が 8 未満になるまでの時間に対する多変数 Cox 回帰分析を行ったところ、症状改善を促進する因子として初診時血清 25(OH)ビタミン D 濃度 (1ng/mL 増加毎ハザード比 1.20、95%信頼区間 1.02-1.40)、症状改善を阻害する因子としてベースライン症状数 (1 症状増加毎ハザード比 0.57、95%信頼区間 0.39-0.83)、既往歴の有無 (無に対する有のハザード比 0.24、95%信頼区間 0.07-0.77)、eGFR (1 単位増加毎ハザード比 0.98、95%信頼区間 0.96-1.00)、MCH (1pg 増加毎ハザード比 0.58、95%信頼区間 0.39-0.87) が同定された (表 4)。

表 4 症状数 8 未満までの時間に対する多変数 COX 回帰 (N=26)

	(N=26)	ハザード比	95%信頼区間	P 値
ベースライン症状数	1 症状毎	0.57	0.39 - 0.83	0.003
既往歴	あり	0.24	0.07 - 0.77	0.02
25(OH)ビタミン D	1ng/mL 毎	1.20	1.02 - 1.40	0.03
eGFR	1unit 毎	0.98	0.96 - 1.00	0.03
MCH (平均赤血球 Hb 量)	1pg 毎	0.58	0.39 - 0.87	0.009

考察

本論文では、COVID-19 ワクチン接種後に発症した ME/CFS 患者を対象にビタミン D 補充療養指導を行うことにより、ME/CFS の診断基準として挙げられている症状がどのように軽減し、ME/CFS の診断基準から離脱するかについて、定量的な分析を行った。ME/CFS は慢性ウイルス感染や免疫疾患が誘因となる可能性があることが報告されており[25]、実際に COVID-19 感染症罹患後の長期化する後遺症は post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC) とも呼ばれ、PASC の患者の約半数で ME/CFS の基準を満たすと推定されている[5]。また、Long COVID と ME/CFS の臨床所見と症状を比較した系統的レビューでは、両者の臨床像と発生機序に多くの類似点があることが示唆されている[26]。

PASC の原因については多くの推測がなされているが、近年では SARS-CoV2 のスパイクタンパク質が免疫系と関連し、神経炎症を引き起こしている可能性がある[27]、スパイクタンパク質にはプリオン様タンパク質に特徴的なアミノ酸配列が含まれており、それが神経変性疾患につながる可能性がある[28]などの考察がある。他にも、スパイクタンパク質が血管内皮障害を引き起こしたとする報告や[29]、血管内皮障害が赤血球変形能の低下と関連していたとする報告もある[30]。

ME/CFS 患者では赤血球の変形能の低下が低下しているとの報告もあり[31]、スパイクタンパク質は赤血球の変形能にも影響を与えている可能性があることが示唆されている。赤血球の変形能の低下は、幾何学的因子(表面積/容積比、形態変化)、赤血球の内部粘度、赤血球膜の粘弾性により規定されると考えられている[32]。興味深いことに、本研究では、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)の高値とビタミン D 補充療養指導後の ME/CFS 症状改善の遅れとの間に有意な関連があることが明らかにされた。さらに、赤血球の変形能の低下に関連する平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)および平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)の上昇が、ME/CFS の高い判別診断能力を持つ変数として同定されたとの報告もある[33]。MCH および MCHC の増加に影響する因子については詳細な検討を行っていないが、赤血球に対するスパイクタンパク質の影響が ME/CFS の発症と関連している可能性がある。以上を総合すると、COVID-19 ワクチン接種後と COVID-19 感染後にみられる ME/CFS の症状は、Spikeopathy による兆候(manifestation)と考えることができる[9]。

これらの知見を考慮すると、COVID-19 ワクチン接種後の ME/CFS と PASC は同様のメカニズムによって引き起こされている可能性があり、今回の研究で COVID-19 ワクチン接種後の ME/CFS に対して認められたように、ビタミン D は PASC に対しても効果があると考えられる。PASC では非常に消耗性の精神神経症状が同定されているが、ビタミン D は神経、精神、心臓、および免疫の各領域で良好な特性を有しており、PASC に対して病態生理学的防御をもたらす可能性があることが示されている[34]。また、COVID-19 感染により全身性の炎症が起こり、25(OH)ビタミン D の減少につながるという報告もある[35]。さらには、COVID-19 感染は血液細胞におけるビタミン D 受容体の発現を低下させ、サイトカインやケモカインの放出を抑制するビタミン D 活性の低下を引き起こし、その結果炎症性サイトカインの産生亢進が引き起こされるとする報告もある[36]。ビタミン D の減少過程については、今後さらに詳しく検討する必要がある。また、各人にとって、健康時のベースラインのビタミン D レベルを決定することが重要である。

さらに、600IU のビタミン D₃ 製剤を毎日補充することで COVID-19 ワクチン接種の副作用が軽減したという報告もあり[37]、ビタミン D の不足と PASC の発症および COVID-19 ワクチン接種後の副作用との間に関連性がある可能性が示唆されている。本研究ではビタミン D の補充を治療として用いたが、今後の研究により、予防的なビタミン D 補充が COVID-19 感染に関連する症状およびワクチン接種の副作用の軽減に役立つ可能性があるか否かを明らかにできる可能性がある。

ビタミン D 補充の最適量は、この分野では依然として議論の対象である。高用量ビタミン D のボラス投与は、ビタミン D 濃度を急速に上昇させ、炎症性サイトカインを減少させると報告されているが[38]、このアプローチは現在のところ日本では臨床使用が承認されていない。今後の研究は、ビタミン D 補充における様々な投与戦略の潜在的役割を明らかにするのに役立つと考えられる。

今回の研究では COVID-19 感染歴を有する患者は少なかったが、COVID-19 罹患後の患者と COVID-19 ワクチン接種後の患者では初診時のビタミン D 不足および欠乏の程度、ビタミン D 補充療養指導における効果に差は認められなかった。

COVID-19 ワクチンの毒性によって神経変性疾患が引き起こされることも報告されており[28]、COVID-19 ワクチン接種により広く神経が障害され、神経症状を発症する可能性がある。実際に、本レトロスペクティブ研究でも、ME/CFS の患者が多くの神経症状を訴えていた。神経症状とビタミンとの関係については、筋萎縮性側索硬化症(ALS)に対して超高用量メチルコバラミンが有効であったとの報告や[39]、COVID-19 ワクチン後遺症の患者に対するビタミン D やビタミン B12 の投与がある程度有効であったとの報告がある[40]。ME/CFS の病因に関連するビタミンの作用については、さらに包括的な研究が必要である。

今回我々は当院での治療経過を通じて、ME/CFS 患者に対してビタミン D 補充療養指導は効果があることを示した。この知見は、ビタミン D 補充療法が COVID-19 感染症の重症化予防にも有効であるとする報告と一致しており[41]、ビタミン D が体内の免疫機能および神経機能に重要な役割を果たしていることを示唆している。このようにビタミン D の重要性が認識されつつある一方で、世界中では 10 億人以上がビタミン D 欠乏または不足状態にあると推定されており[42]、世界の成人の約 75% で血清 25(OH)D レベルが 30ng/mL 未満という報告がある[43]。

ビタミン D 欠乏状態の有病率は、最近の研究によってさらに強調されている。COVID-19 パンデミックの最中に日本の一施設で行われた研究では、90%以上の医療従事者の血中ビタミン D 値が正常値を下回っていた[44]。また、2019 年 4 月から 2020 年 3 月に東京で実施された別の研究では、健康診断を受けた 5518 名の参加者のビタミン D 血中濃度を測定したところ、驚くべきことに 5396 名(全体の 98%)にビタミン D の不足または欠乏が認められた[45]。この事実は、COVID-19 パンデミック時にみられた症状の拡大、発症、重症度、および長期化の根底にビタミン D 欠乏状態があった可能性を示唆している。これらの知見を考慮すると、現代人の栄養状態についてはさらなる調査が必要であろう。

ME/CFS の多くの症例は、血液検査や画像検査で異常が認められないため診断が困難であり、原因究明や治療法の開発が制限されてきた[18]。しかしながら、最近になって ME/CFS 患者で特定の B 細胞受容体の発現量が増加していることが発見され、それらを解析する B 細胞受容体レパトア解析を用いた研究が進められ、ME/CFS のバイオマーカー候補として注目を浴びている[46]。また、神経変性疾患における微細構造変化を研究するために用いられる拡散テンソル画像(DTI)のパラメータは、ME/CFS の微細構造変化(特に脳幹)に敏感であり、ME/CFS の異常な病態生理の画像バイオマーカーとして役立つ可能性があることが報告されている[47]。

本研究では、ME/CFS 患者の血清 25(OH)ビタミン D 濃度を測定し、ビタミン D の不足または欠乏の有病率が有意に高いことを明らかにした。ビタミン D 補充療養指導によるこの値の改善は、ME/CFS 症状の有意な改善と関連していた。この結果に基づくと、ビタミン D 濃度は ME/CFS の 1 つのバイオマーカーとして役立つ可能性がある。

全体として、今回の我々のレトロスペクティブ研究の結果は、ME/CFS 症状の発症に寄与する可能性のある基礎的な病態生理学的機序とそれらのビタミン D との関係を理解することが今後の課題であることを示している。この知見は、第一段階として、ビタミン D の不足または欠乏がある ME/CFS 患者におけるビタミン D 補充療養指導の有効性を証明するためのランダム化比較試験の必要性を裏付けるものである。

結論

単一施設の実際の診療において、COVID-19 ワクチン接種後に発症した ME/CFS 症例に対してビタミン D 補充療養指導を行った結果、ビタミン D の不足または欠乏状態が改善するにつれて ME/CFS の症状が軽減することが観察された。注目すべきことに、82%の患者が治療後に ME/CFS の診断基準から離脱した。この有望な結果に基づき、COVID-19 ワクチン接種後に体調不良を報告した患者には、血

清 25(OH)ビタミン D 濃度を測定し、不足または欠乏が判明した場合にはビタミン D 補充療養指導を行うことを推奨する。この知見をさらに検証するため、PASC または COVID-19 ワクチン接種後に発症した ME/CFS 患者を対象としてビタミン D 補充療養指導の有効性を検討するランダム化比較試験のプロトコルを浜松医科大学生命科学・医学系研究倫理委員会に提出した。

謝辞

本研究の準備過程で著者らは、英文の最終調整を目的として、生成系 AI である Claude 3.5 Sonnet (Anthropic, 2025. "Claude." Anthropic. <https://www.anthropic.com/claude>.) を使用した。【日本語翻訳版追記: また、基礎となる英文作成および本日本語訳作成では医学コンテンツ特化型翻訳エンジンである MediTRANS Plus を活用した。】

著者分担

SK; 方法論、概念化、データ収集、執筆-原案作成

NK; 執筆-レビューと編集、参考文献検索

YH; データキュレーション、図表作成

AF; 方法論、倫理的配慮

MN; 解析、執筆-原案の作成、図表の作成

ST; 解析、レビュー、監督

MF; レビュー、監督、プロジェクト管理

著者全員が原稿を確認し、公表に同意している。

【日本語翻訳版追記: 著者全員が本日本語翻訳版を確認し、公表に同意している。】

資金源

本研究は外部からの資金提供は受けていない。

データと資料の提供について

本研究の知見を裏付けるデータの一部は、本論文に添付した補足資料から入手可能である。これにはビタミン D 補充療養指導前の臨床検査値(血液)が含まれる。

倫理規定

本研究は浜松医科大学生命科学・医学系研究倫理委員会により承認されている(試験番号 24-075)。

利益相反

著者らには公開すべき利益相反はない。

参考文献

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition. [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition), (accessed 2024 Aug 2).
2. Azcue N, Del Pino R, Acera M, Fernández-Valle T, Ayo-Mentxakatorre N, Pérez-Concha T. Dysautonomia and small fiber neuropathy in post-COVID condition and Chronic Fatigue Syndrome. *J Transl Med.* 2023;21(1):814. Published 2023 Nov 15. doi:10.1186/s12967-023-04678-3
3. Cogliandro V, Bonfanti P. Long COVID: lights and shadows on the clinical characterization of this emerging pathology. *New Microbiol.* 2024;47(1):15-27.
4. Retornaz F, Rebaudet S, Stavris C, Jammes Y. Long-term neuromuscular consequences of SARS-Cov-2 and their similarities with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: results of the retrospective CoLGEM study. *J Transl Med.* 2022;20(1):429. Published 2022 Sep 24. doi:10.1186/s12967-022-03638-7
5. Sherif ZA, Gomez CR, Connors TJ, Henrich TJ, Reeves WB; RECOVER Mechanistic Pathway Task Force. Pathogenic mechanisms of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *Elife.* 2023;12:e86002. Published 2023 Mar 22. doi:10.7554/eLife.86002
6. Sadat Larijani M, Bavand A, Banifazl M, Ashrafian F, Moradi L, Ramezani A. Determination of COVID-19 late disorders as possible long-COVID and/or vaccination consequences. *J Prim Care Community Health.* 2024;15:21501319241251941. doi:10.1177/21501319241251941
7. Mouliou DS, Dardiotis E. Current evidence in SARS-CoV-2 mRNA vaccines and post-vaccination adverse reports: knowns and unknowns. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(7):1555. Published 2022 Jun 26. doi:10.3390/diagnostics12071555
8. Mohseni Afshar Z, Tavakoli Pirzaman A, Liang JJ, Sharma A, Pirzadeh M, Babazadeh A, et al. Do we miss rare adverse events induced by COVID-19 vaccination?. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:933914. Published 2022 Oct 10. doi:10.3389/fmed.2022.933914
9. Parry PI, Lefringhausen A, Turni C, Neil CJ, Cosford R, Hudson NJ, et al. 'Spikeopathy': COVID-19 spike protein is pathogenic, from both virus and vaccine mRNA. *Biomedicines.* 2023;11(8):2287. Published 2023 Aug 17. doi:10.3390/biomedicines11082287
10. Bateman L, Bested AC, Bonilla HF, Chheda BV, Chu L, Curtin JM, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: essentials of diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(11):2861-2878. doi:10.1016/j.mayocp.2021.07.004
11. Sandvik MK, Sørland K, Leirgul E, Rekeland IG, Stavland CS, Mella O, et al. Endothelial dysfunction in ME/CFS patients. *PLoS One.* 2023;18(2):e0280942. Published 2023 Feb 2. doi:10.1371/journal.pone.0280942
12. Ghorbani Z, Togha M, Rafiee P, Ahmadi ZS, Magham RR, Haghghi S, et al. Vitamin D in migraine headache: a comprehensive review on literature. *Neurol Sci.* 2019;40(12):2459-2477. doi:10.1007/s10072-019-04021-z
13. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013;5(7):2502-2521. Published 2013 Jul 5. doi:10.3390/nu5072502
14. Knutsen KV, Brekke M, Gjelstad S, Lagerløv P. Vitamin D status in patients with musculoskeletal pain, fatigue and headache: a cross-sectional descriptive study in a multi-ethnic general practice in Norway. *Scand J Prim Health Care.* 2010;28(3):166-171. doi:10.3109/02813432.2010.505407
15. Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, Murakami M, Noya M, Takahashi D, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(5):1004-1013. doi:10.3945/ajcn.112.051664

16. Gao Q, Kou T, Zhuang B, Ren Y, Dong X, Wang Q. The association between Vitamin D deficiency and sleep disorders: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018;10(10):1395. Published 2018 Oct 1. doi:10.3390/nu10101395
17. International Association for Chronic Fatigue Syndrome/ Myalgic Encephalomyelitis (IACFS/ME). *Chronic Fatigue Syndrome Myalgic Encephalomyelitis: A Primer for Clinical Practitioners 2014 Edition*. https://www.iacfsme.org/assets/pdf/Primer_Post_2014_conference/, (accessed 2024 Aug 2).
18. International Association for Chronic Fatigue Syndrome/ Myalgic Encephalomyelitis (IACFS/ME). *Chronic Fatigue Syndrome Myalgic Encephalomyelitis: A Primer for Clinical Practitioners 2014 Edition* [in Japanese]. Development of Medical Network Model for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS), Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) trans. <https://mecfs.ncnp.go.jp/wp/wp-content/uploads/2020/06/4b906f6d9911d2f0d1eb62554ce0cb92.pdf>, (accessed 2024 Aug 2).
19. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndrome*. 2003;11(1);7–115. doi:10.1300/J092v11n01_02
20. Neill HR, Gill CIR, McDonald EJ, McRoberts WC, Pourshahidi LK. The future is bright: biofortification of common foods can improve vitamin D status. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63(4):505-521. doi:10.1080/10408398.2021.1950609
21. Miyauchi M, Hirai C, Nakajima H. The solar exposure time required for vitamin D3 synthesis in the human body estimated by numerical simulation and observation in Japan. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2013;59(4):257-263. doi:10.3177/jnsv.59.257
22. Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), Japan. 1-6 Vitamin. In: *A Report of the Study Group for Formulation of "Dietary Reference Intakes in Japanese (2020)"* [in Japanese]. <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586561.pdf>, (accessed 2024 Aug 2).
23. Institute of Medicine. 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. *National Academies Press*. 2011. doi:10.17226/13050
24. Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, Inoue D, Yamauchi M, Minagawa M, et al. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan: proposal by an expert panel supported by the Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research and the Japan Endocrine Society [Opinion]. *J Bone Miner Metab*. 2017;35(1):1-5. doi:10.1007/s00774-016-0805-4
25. Rasa S, Nora-Krukke Z, Henning N, Eliassen E, Shikova E, Harrer T, et al. Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. 2018;16(1):268. Published 2018 Oct 1. doi:10.1186/s12967-018-1644-y
26. Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A systemic review and comparison of clinical presentation and symptomatology. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(5):418. Published 2021 Apr 26. doi:10.3390/medicina57050418
27. Mishra R, Banerjee AC. SARS-CoV-2 spike targets USP33-IRF9 axis via exosomal miR-148a to activate human microglia. *Front Immunol*. 2021;12:656700. Published 2021 Apr 14. doi:10.3389/fimmu.2021.656700
28. Seneff S, Kyriakopoulos AM, Nigh G, McCullough PA. A potential role of the spike protein in neurodegenerative diseases: a narrative review. *Cureus*. 2023;15(2):e34872. Published 2023 Feb 11. doi:10.7759/cureus.34872
29. Boschi C, Scheim DE, Bancod A, Militello M, Bideau ML, Colson P, et al. SARS-CoV-2 spike protein induces hemagglutination: implications for COVID-19 morbidities and therapeutics and for vaccine adverse effects. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15480. Published 2022 Dec 7. doi:10.3390/ijms232415480

30. Maruyama T, Odashiro K. Estimation of erythrocyte deformability and medical application [in Japanese]. *J Jpn Soc Biorheol.* 2013;27(1):2-7. http://biorheology.jp/img/action/e-last-br_27_1.pdf, (accessed 2024 Aug 2).
31. Saha AK, Schmidt BR, Wilhelmy J, Nguyen V, Abugherir A, Do JK, et al. Red blood cell deformability is diminished in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2019;71(1):113-116. doi:10.3233/CH-180469
32. Uyesaka N, Maruyama T. Physiological significances of erythrocyte deformability in microcirculation [in Japanese]. *Membrane.* 2005;30(6):308-311. doi:10.5360/membrane.30.308
33. González-Cebrián A, Almenar-Pérez E, Xu J, Yu T, Huang WE, Giménez-Orenga K, et al. Diagnosis of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome with partial least squares discriminant analysis: relevance of blood extracellular vesicles. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:842991. Published 2022 Apr 1. doi:10.3389/fmed.2022.842991
34. Chen TB, Chang CM, Yang CC, Tsai IJ, Wei CY, Yang HW, et al. Neuroimmunological effect of vitamin D on neuropsychiatric long COVID syndrome: a review. *Nutrients.* 2023;15(17):3802. Published 2023 Aug 30. doi:10.3390/nu15173802
35. Smolders J, van den Ouweland J, Geven C, Pickkers P, Kox M. Letter to the Editor: Vitamin D deficiency in COVID-19: Mixing up cause and consequence. *Metabolism.* 2021;115:154434. doi:10.1016/j.metabol.2020.154434.
36. Peramaiyan R, Anthony J, Varalakshmi S, Sekar AK, Ali EM, A AHS. Comparison of the role of vitamin D in normal organs and those affected by COVID-19. *Int J Med Sci.* 2025;22(2):240-251. doi: 10.7150/ijms.103260.
37. Fateh HL, Kareem G, Rezaeian S, Moludi J, Kamari N. The effect of vit-D supplementation on the side effect of BioNTech, Pfizer vaccination and immunoglobulin G response against SARS-CoV-2 in the individuals tested positive for COVID-19: a randomized control trial. *Clin Nutr Res.* 2023;12(4):269-282. Published 2023 Oct 24. doi:10.7762/cnr.2023.12.4.269
38. Alsufiani HM, AlGhamdi SA, AlShaibi HF, Khoja SO, Saif SF, Carlberg C. A Single Vitamin D3 Bolus Supplementation Improves Vitamin D Status and Reduces Proinflammatory Cytokines in Healthy Females. *Nutrients.* 2022;14(19):3963. doi:10.3390/nu14193963
39. Oki R, Izumi Y, Fujita K, Miyamoto R, Nodera H, Sato Y, et al. Efficacy and safety of ultrahigh-dose methylcobalamin in early-stage amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2022;79(6):575-583. doi:10.1001/jamaneurol.2022.0901
40. Patterson BK, Yogendra R, Francisco EB, Long E, Pise A, Osgood E, et al. Persistence of S1 spike protein in CD16+ monocytes up to 245 days in SARS-CoV-2 negative post COVID-19 vaccination individuals with post-acute sequelae of COVID-19 (PASC)-like symptoms. Preprint. *medRxiv.* 2024;2024.03.24.24304286. Published 2024 Mar 24. doi:10.1101/2024.03.24.24304286
41. Asla MM, Nawar AA, Elsayed E, Farahat RA, Abdulgadir A, Alsharabas MA, et al. Vitamin D on COVID-19 patients during the pandemic, 2022: a systematic review and meta-analysis. *Curr Res Nutr Food Sci.* 2023;11(1):37-60. doi:10.12944/CRNFSJ.11.1.3
42. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: a forgotten hormone important for health. *Public Health Rev.* 2010;32(1):267–283. doi:10.1007/BF03391602
43. Reddy P, Edwards LR. Magnesium supplementation in vitamin D deficiency. *Am J Ther.* 2019;26(1):e124-e132. doi:10.1097/MJT.0000000000000538
44. Funaki T, Sanpei M, Morisaki N, Mizoue T, Yamaguchi K. Serious vitamin D deficiency in healthcare workers during the COVID-19 pandemic. *BMJ Nutr Prev Health.* 2022;5(1):134-136. doi:10.1136/bmjnp-2021-000364
45. Miyamoto H, Kawakami D, Hanafusa N, Nakanishi T, Miyasaka M, Furutani Y, et al. Determination of a serum 25-hydroxyvitamin D reference ranges in Japanese adults using fully automated liquid

chromatography-tandem mass spectrometry. *J Nutr.* 2023;153(4):1253-1264.
doi:10.1016/j.tjnut.2023.01.036

46. Sato W, Ono H, Matsutani T, Nakamura M, Shin I, Amano K, et al. Skewing of the B cell receptor repertoire in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun.* 2021;95:245-255. doi:10.1016/j.bbi.2021.03.023
47. Thapaliya K, Marshall-Gradisnik S, Staines D, Barnden L. Diffusion tensor imaging reveals neuronal microstructural changes in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Eur J Neurosci.* 2021;54(6):6214-6228. doi:10.1111/ejn.15413