

<概要>

messenger RNA脂質ナノ粒子製剤(いわゆるmRNAワクチン)接種後症候群(PVS)または新型コロナウイルス感染症後急性後遺症(Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2、以下PASC)として、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(Myalgic Encephalomyelitis /Chronic Fatigue Syndrome)を発症した患者に対して、活性型ビタミンD 製剤投与にビタミンD補充療養指導を上乗せし、活性型ビタミンD 製剤単独投与を対照治療としてME/CFSを構成する症状の改善効果を比較したランダム化比較試験を実施中である(<https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCTs041240135>)。本臨床試験は2群比較期(0日から12週)と継続期(12週から24週)に分けて実施されている。今回、プロトコルの規定に基づいて12週での有効性評価を行った。



<背景>

mRNAワクチン接種後症候群(以下PVS)としてME/CFSを発症し、血清25(OH)ビタミンDの不足または欠乏がある症例に対してビタミンD補充療養指導を行うことで顕著に症状が緩和されることを見出し報告した(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089990072500036X>)。この先行研究はレトロスペクティブなブラクティスレビューであり、プロスペクティブなランダム化比較臨床試験が必要であった。さらにPASCいわゆるLongCOVIDの一連の症状はME/CFSと合致しており、PASC症例に対してもビタミンD補充療養指導の症状軽快効果が期待できるため、合わせて検討が望まれた。



<目的>

PVSまたはPASCとしてME/CFSを発症し、血清25(OH)ビタミンDの値が30ng/mL未満の不足/欠乏症患者に対して、活性型ビタミンD 製剤投与にビタミンD補充療養指導を上乗せし、活性型ビタミンD製剤単独投与治療と比較することで、ビタミンD不足/欠乏症からの離脱によるME/CFS症状の改善を主要評価項目として検証する。
※スクリーニング時の血清25(OH)ビタミンD濃度が30ng/mL未満20ng/mL以上をビタミンD不足、20ng/mL未満をビタミンD 欠乏と定義する(https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv/66/6/66_497/_pdf-char/en)



<方法>

(研究デザインと研究概要)

本試験は多施設共同の特定臨床研究で、試験治療群(活性型ビタミンD 製剤投与+ビタミンD 補充療養指導)と対照群(活性型ビタミンD 製剤投与)に1:1で層別ブロックランダム化された並行群間比較試験である。目標症例数は90例(各群45例)で、スクリーニング時のME/CFS症状数(10以下、11以上)を層別化因子とした。解析対象は安全性解析集団(SAF)91例、有効性解析の最大の解析対象集団(FAS)は85例であった。(図1)

(倫理的側面)

本研究は世界医師会ヘルシンキ宣言、臨床研究法、臨床研究法施行規則、個人情報の保護に関する法律に準拠する。また、国立大学法人浜松医科大学臨床研究審査委員会(認定番号:CRB4180008)の承認を受け、Japan Registry of Clinical Trialsに登録されている(jRCT; jRCTs041240135)。

(研究期間と参加施設)

2024年12月2日～2025年12月31日
登録期間：2024年12月2日～2025年3月30日
追跡期間：2025年3月30日～2025年10月(予定)
蒲田よしのクリニック・こだま病院、児玉診療所・ほんべつ循環器内科クリニック・小林クリニック・十勝むつみのクリニック

(治療)

試験群に対しては試験治療を24週間実施する。対照群に対しては対照治療を12週間実施した後、試験治療に移行した場合の治療反応性を観察することを目的として試験治療を12週間実施する。(図2)

(対象者)

以下の基準を全て満たす患者とする。

- ・本研究の参加について文書同意が得られた患者・新型コロナ感染症の感染歴もしくはコロナワクチン接種歴のある患者
- ・同意取得時に18歳以上である日本人患者
- ・ME/CFSの診断基準(2003年のカナダの臨床症例定義(ME/CFC:臨床医のための手引書、IACFS/ME,2014,<https://mecfs.ncnp.go.jp/wp/wp-content/uploads/2020/06/4b906f6d9911d2f0d1eb62554ce0cb92.pdf>)を満たす患者
- ・スクリーニング時の血清25(OH)ビタミンD濃度が30ng/mL未満の患者



(評価項目)

- 1.主要評価項目
12週時点におけるME/CFS症状数のスクリーニング時からの変化量
- 2.副次評価項目
 - 1) 12週時点におけるME/CFS症状数8未満達成の有無
 - 2) 24週時点におけるME/CFS症状数のスクリーニング時からの変化量
 - 3) 12週時点における血清25(OH)ビタミンD濃度のスクリーニング時からの変化量
 - 4) 24週時点における血清25(OH)ビタミンD濃度のスクリーニング時からの変化量
 - 5) 12週時点におけるPerformance statusのスクリーニング時からの変化量
 - 6) 12週時点における血清アルブミン値のスクリーニング時からの変化量※症状数8未満をME/CFSの離脱と定義する(臨床医のための手引き書参照)
- 3.安全性評価項目
有害事象、重篤な有害事象、試験治療との因果関係が疑われる有害事象
- 4.サブグループ解析
 - (1) スクリーニング時のME/CSF症状数(10以下、11以上)
 - (2) ワクチン接種後後遺症(PVS)とPASC

(解析方法とソフトウェア)

解析はSAS Version 9.4を使用し、主要評価項目は混合効果モデルによる反復測定データ解析法(MMRM)により解析。欠測値のMissing at random仮定に対し感度分析も実施した。

<結果>

(研究対象者の特性)

FAS85例の背景は、男性30例(35.3%)、女性55例(64.7%)、平均年齢49.5歳、発症後中央値983日であった。PVS(ワクチン接種日が発症日に近い)56例、PASC(感染日が発症日に近い)29例に分類された。新型コロナ感染歴は68.2%、ワクチン接種歴は88.2%であった。Performance Statusは0～9まで分布し【厚生労働省(旧厚生省)慢性疲労症候群診断基準】、最も多かったのはPS4(週数日社会生活困難)と8(介助必要)であった。

(臨床検査値と症状の経時的変化)

血清25(OH)ビタミンD濃度はスクリーニング時平均18.7ng/mLであったが、12週時点で試験治療群は27.1ng/mLに改善し、対照群は17.5ng/mLと改善が乏しかった。ME/CFS症状は全例が病的疲労や睡眠問題、自律神経症状などを有し、12週時点で試験治療群の症状保持率は対照群より低かった。

(主要評価項目の結果)

12週時点におけるME/CFS症状数のスクリーニング時からの平均変化量は、試験治療群が-6.7、対照群が-1.2であり、群間差は-5.55(95%CI: -7.18, -3.91)で統計的に有意(P<0.001)であった。(図3) 感度分析のLOCF法でも同様の結果であった。

(副次評価項目の結果)

ME/CFS症状数8未満達成(ME/CFS離脱)率は試験治療群で高く(16/42, 38% vs 1/38, 2%)、層別化解析でも有意差が認められた。(P<0.001)(表1)
血清25(OH)ビタミンD濃度の12週時点変化量は試験治療群で約8.6ng/mLの増加、対照群は減少傾向で、群間差は約10ng/mLで有意であった。(P<0.001)。(図4)
Performance Statusは試験治療群で改善率50%(21/42)・悪化率14.3%(6/42)、対照群で改善率28.9%(11/38)・悪化率13.2%(5/38)であった。
血清アルブミン値の変化量に群間差はなかった(P=0.70)。

(サブグループ解析)

スクリーニング時のME/CFS症状数10以下群(7例)でも試験治療群の改善が有意(P=0.002)。
11以上群(78例)でも同様に有意差が認められた(P<0.001)。
PVS群(56例)では群間差-6.41(P<0.001)、PASC群(29例)でも群間差-3.68(P=0.04)と双方で有効性が示された。(図5)

(安全性評価)

SAF91例を対象に重篤な有害事象を評価し、対照群で急性肺炎と肺癌の2件が報告されたが、ビタミンD療法との因果関係は否定された。2025年7月18日現在で経過は不明である。

<考察>

PVSと診断される症例でビタミンD不足/欠乏のあるME/CFSに対して、活性型ビタミンD 製剤投与のみでは不十分で、ビタミンD補充療養指導を行うことで、血清25(OH)ビタミンD濃度、ME/CFSを構成する症状数が有意に改善することが本臨床試験で示された。ME/CFSについては遺伝素因や性別、ウイルス感染やワクチン接種、身体的外傷などによる誘発事象、免疫システムの機能不全や活動低下が関与することが指摘されている(同上臨床医のための手引き)が、ビタミンD不足/欠乏がある場合にはそれを補えば症状が改善することが明らかであり、ME/CFSと診断された場合には、ビタミンD不足/欠乏を伴うか否かは臨床実践上クリティカルである。一方で、PASCと診断される症例の約半数でME/CFSの基準を満たすと推定されている。PASCの原因として、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指摘されており、mRNAワクチン接種後のME/CFSとPASCにおけるそれは同様のメカニズムで発症していると考えられる。本試験によってビタミンD補充療養指導が、PASCのME/CFSに対しても症状改善に有意な効果を示すことが明らかとなった。ビタミンD補充療養指導による重篤な有害事象は認められなかった。
PVSあるいはPASCとして発症したME/CFSに対する診療においては、まず血清25(OH)ビタミンD濃度を測定して、30ng/mL未満であれば直ちにビタミンD補充療養指導を行うべきである。

<結論>

mRNAワクチン接種後症候群(PVS)または新型コロナウイルス感染症後急性後遺症(PASC)として、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)を発症し、血清25(OH)ビタミンD不足/欠乏がある患者に対してビタミンD補充療養指導の有効性が実証された。

第29回日本ワクチン学会／第66回日本臨床ウイルス学会
COI開示
筆頭演者名：児玉 慎一郎
今回の演題に関して開示すべきCOIはありません

※謝辞

本研究はクラウドファンディングにご参加くださったサポーターの皆様からのご寄付によって行う事ができました。
心より感謝申し上げます。
(<https://congrant.com/project/jsvrc/14267>)

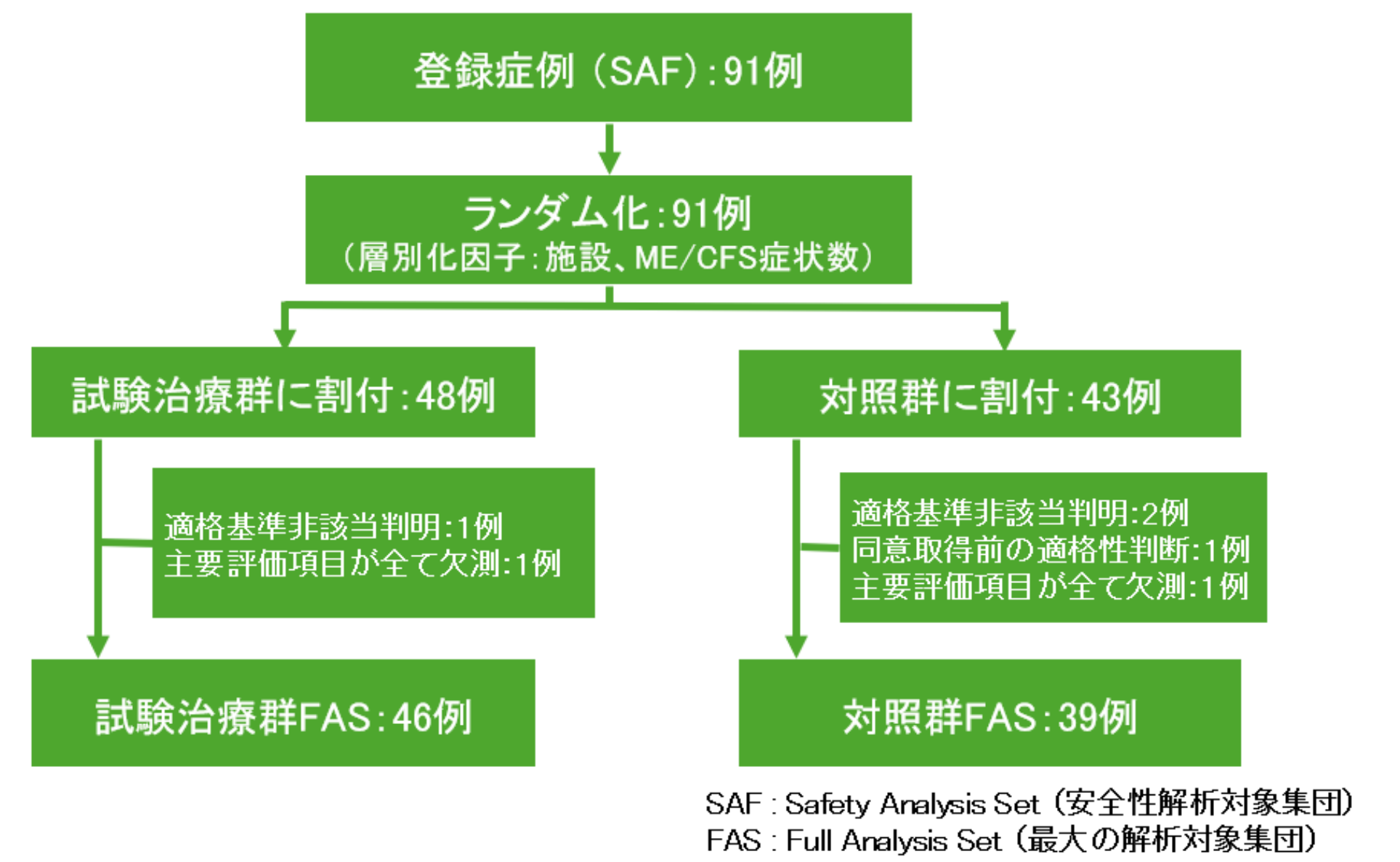


図1. 本試験のCONSORTフローチャート

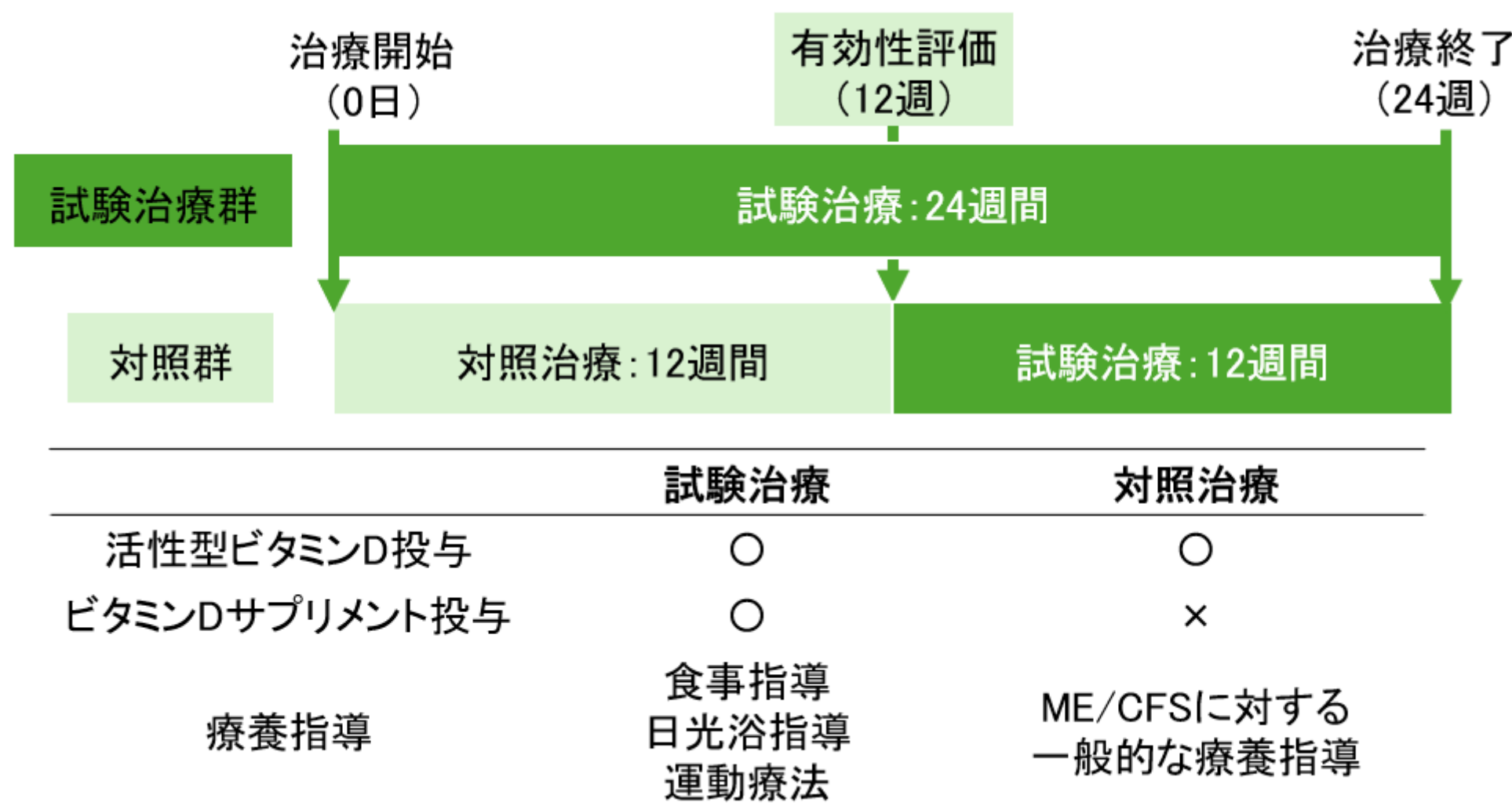


図2. 本試験のプロトコル治療

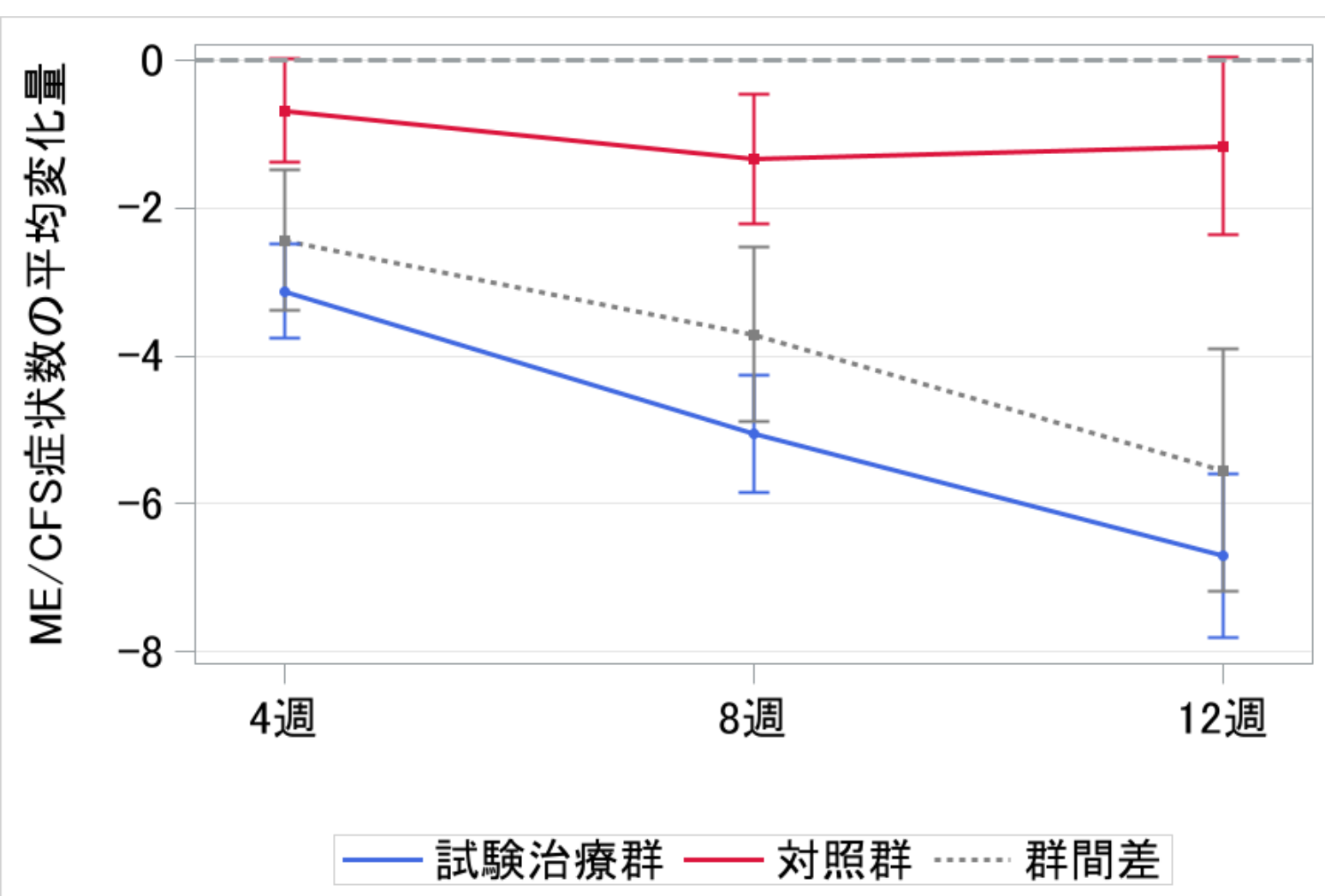


図3. ME/CFS症状数のスクリーニング時からの変化量の群間比較(平均と95%信頼区間)

表1. ME/CFS症状数8未満達成割合

スクリーニング時症状数	8未満達成	試験治療群 (N=42)	対照群 (N=38)	合計 (N=80)	P値*
10以下 (N=7)	あり	2 (66.7 %)	0 (0.0 %)	2 (28.6 %)	<0.001
	なし	1 (33.3 %)	4 (100.0 %)	5 (71.4 %)	
11以上 (N=73)	あり	14 (35.9 %)	1 (2.9 %)	15 (20.5 %)	
	なし	25 (64.1 %)	33 (97.1 %)	58 (79.5 %)	

*コクラン・マンテル・ヘンツェル検定P値

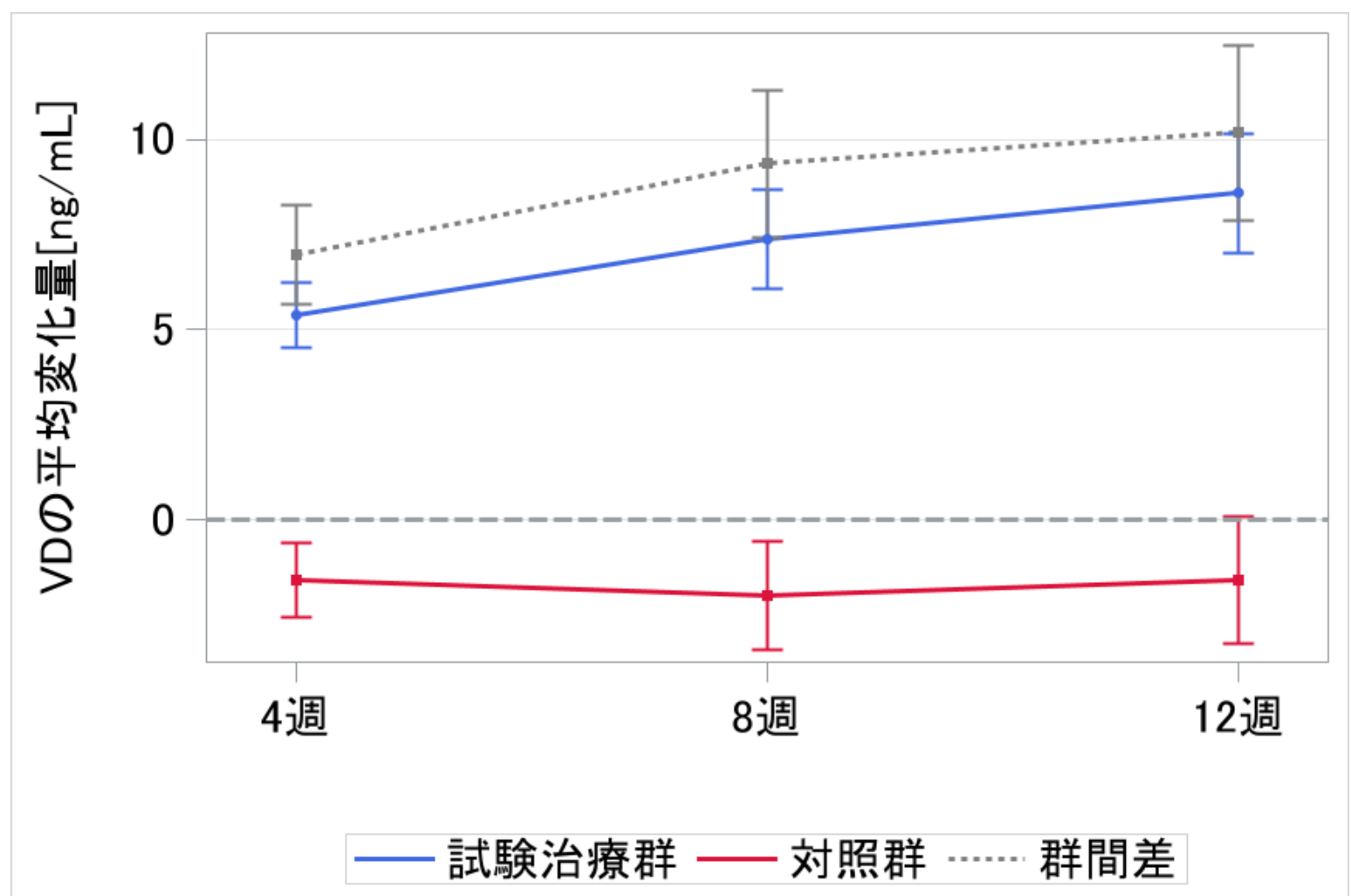


図4. 血清25(OH)ビタミンD濃度のスクリーニング時からの変化量の群間比較(平均と95%信頼区間)

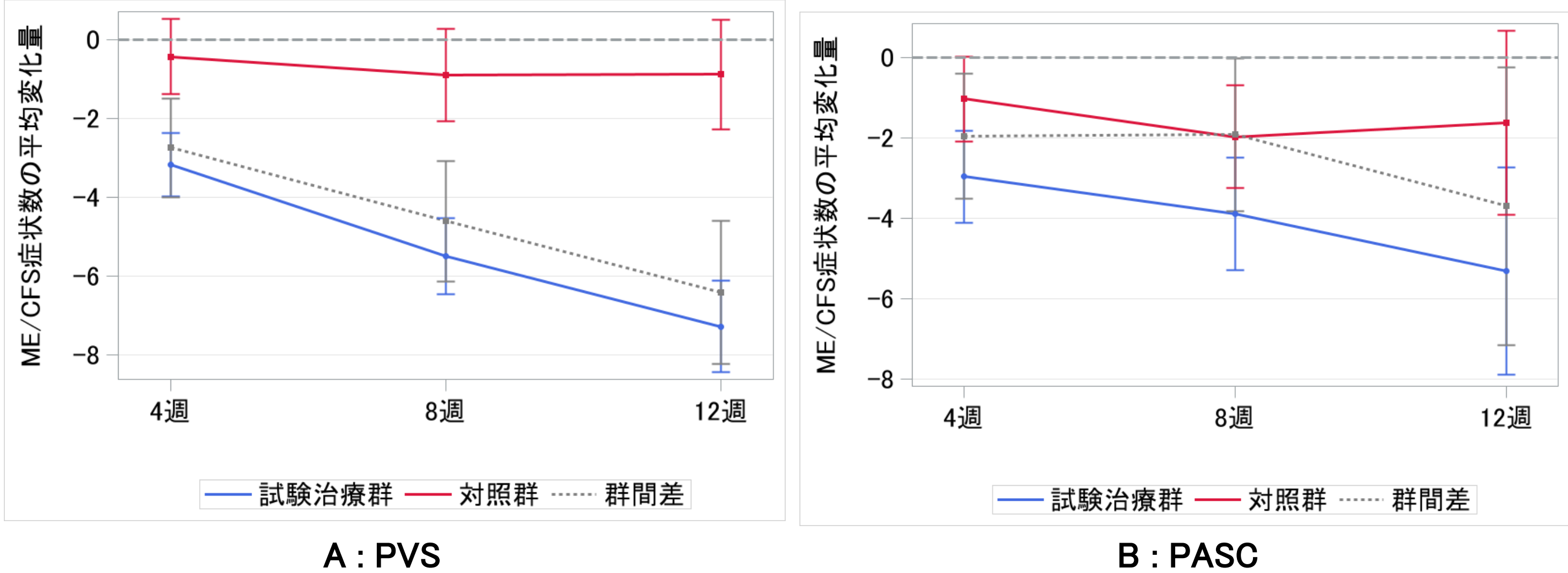


図5. ME/CFS症状数のスクリーニング時からの変化量の群間比較(サブグループ解析; 平均と95%信頼区間)