

翻 訳

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

児玉慎一郎^{1)*} 小西菜普子²⁾ 平井由里子³⁾ 藤沢 明德⁴⁾
中田美津子⁵⁾ 手良向 聡⁵⁾ 福島 雅典⁶⁾

1) 医療法人社団それいゆ会 こだま病院／児玉診療所

2) ヴィオラクリニック

3) 株式会社MCL

4) 医療法人社団心 ほんべつ循環器内科クリニック

5) 京都府立医科大学大学院医学研究科 生物統計学

6) 一般財団法人LHS研究所

Efficacy of vitamin D replacement therapy on 28 cases of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome after COVID-19 vaccination

Shinichiro Kodama¹⁾ Nafuko Konishi²⁾ Yuriko Hirai³⁾ Akinori Fujisawa⁴⁾
Mitsuko Nakata⁵⁾ Satoshi Teramukai⁵⁾ Masanori Fukushima⁶⁾

1) Kodama Clinic, Hyogo, Japan. Electronic address: shin421124@gmail.com

2) Viola Clinic, Osaka, Japan

3) MCL Corporation, Kyoto, Japan

4) Honbetsu Cardiovascular Medicine Clinic, Hokkaido, Japan

5) Departments of Biostatistics, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

6) Foundation of Learning Health Society Institute, Nagoya, Japan

訳 児玉慎一郎¹⁾ 小西菜普子²⁾ 平井由里子³⁾ 藤沢 明德⁴⁾
中田美津子⁵⁾ 手良向 聡⁵⁾ 福島 雅典⁶⁾

Translated by Shinichiro Kodama¹⁾ Nafuko Konishi²⁾ Yuriko Hirai³⁾ Akinori Fujisawa⁴⁾
Mitsuko Nakata⁵⁾ Satoshi Teramukai⁵⁾ Masanori Fukushima⁶⁾

本記事は、下記の英文論文からの和訳であり、CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) によるオープンアクセスのもと掲載する。なお、下訳にMediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) を使用した。

Kodama S, Konishi N, Hirai Y, Fujisawa A, Nakata M, Teramukai S, Fukushima M. Efficacy of vitamin D replacement therapy on 28 cases of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome after COVID-19 vaccination. *Nutrition*. 2025 Jun;134:112718. doi: 10.1016/j.nut.2025.112718. Epub 2025 Feb 18. PMID: 40090177.

* 責任著者：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

Email: shin421124@gmail.com

目次

抄録	174
はじめに	175
方法	175
介入	176
統計解析	177
結果	177
患者背景	177
初診時および観察終了時の症状	179
初診時の血清25(OH)ビタミンD濃度	179
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	181
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	183
考察	183
結論	185
参考文献	186

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。こだま病院／児玉診療所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 ± 4 ng/mL, 平均±SD）。ビタミンD補充療養指導で同濃度の上昇を認め（ 28 ± 5 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。

キーワード

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

© 2025 The Author(s). Published by Elsevier Inc.

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

投稿日：2024年9月29日 改訂版投稿日：2025年2月6日 受理日：2025年2月14日 [訳注：原本の掲載誌への投稿日～受理日.]

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2025 ; 53(1) : 173-88.

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）からも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[12-14]。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補充療養指導を実施した。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学会による[19] “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 µg)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 µg/日、71歳以上で20 µg/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 µg/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 µg/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ー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の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・ダイアグノスティックス社）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、および校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、患者を変量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Table 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。

当院初診時までには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

Table 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 関係する 理押	初診日
1	55	女性	なし	なし	なし	不明	3	49ヶ月	2	なし	67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塩塩・アチロール錠・トリア ム・クロキサゼム	心身症・頸肩腕症候群・変形性 頸椎症・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	下股末梢神経炎	3	59ヶ月	3	なし	59ヶ月	あり	2022/12/26
4	36	女性	あり	双膝性障害	なし	不明	2	47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・バロキサゼン塩塩塩水 和物・クイチアピニアル錠塩・プロチラム・ロキソ プロフェンナトリウム水和物	不明	3	99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	重症筋力症	アンペゾラム塩化物・プレトニリン	不明	1	89ヶ月	4	なし	0日	あり	2023/5/15
10	36	女性	なし	筋腹痛症候群	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	薄方治療（詳細不明）	不明	2	1年17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・薄方治療（詳細不明）	コロアワチン後遺症	多数	1年	4	なし	0日	あり	2023/6/19
14	49	女性	あり	なし	プレトニリン・ボラリジンカ	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	ズルビロト・ボラリジンカ・ベルメカン（連 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	副腎炎・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	プレトニリン・ボラリジンカ	慢性疲労症候群・脳炎	多数	1年8ヶ月	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・レボロキサゼン ナント	不明	3	1年3ヶ月	3	なし	0日	なし	2023/9/11
20	34	女性	なし	バセドウ病	レボロキサゼンナトリウム水和物	不明	4	1年6ヶ月	3	なし	59ヶ月	あり	2023/9/15
21	14	男性	なし	なし	薄方治療（詳細不明）・多数のザラリ	体位性動脈血圧・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・腎癌・胆嚢癌	クロキサゼム・プロメチン・プロチロール塩塩塩・ メコナム・大連中湯・大真甘湯湯・カモスタット メシル塩塩・ピラミズ塩塩剤	薬物アレルギー	2	59ヶ月	6	なし	0日	あり	2023/10/23
23	69	男性	なし	高血圧症	メシル塩塩・ピラミズ塩塩剤	うつ病	3	107ヶ月	5	あり	14日	あり	2023/10/23
24	37	女性	なし	なし	薄方多数・向精神薬・各種ワリ・多数の睡眠障 害	コロア後遺症	多数	1年7ヶ月	3	あり	0日	なし	2023/10/27
25	64	女性	なし	なし	入病	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	69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	バロキサゼン・リト・ロキガリン・ワルファリン・コ ルゲル・エズロピロン・ロキサゼム・ピラミズ塩塩剤	コロア後遺症	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・ボラリジンカ	コロアワチン後遺症	6	1年7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）。

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（68%）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捉えられて，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。

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（Fig. 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。

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。

Table 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。

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（Table 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

Fig. 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

		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
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:筋毒性型脊髄炎/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。

Table 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

Table 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

異常はなかった。補足表（英語）については以下を参照されたい。

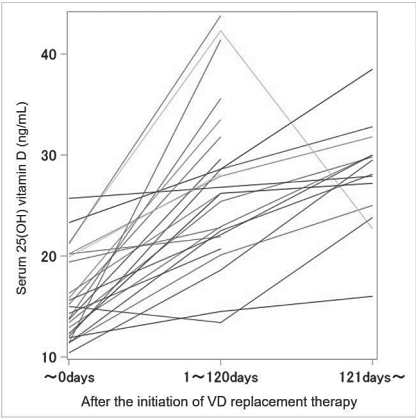
<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S089990072500036X-mmc1.pdf>

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30 ng/mL以上であれば充足状態、20 ng/mL以上30 ng/mL未満であれば不足状態、20 ng/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11 ng/mLの上昇、121日～に13 ng/mLの上昇であった (Fig. 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 (Fig. 3)。

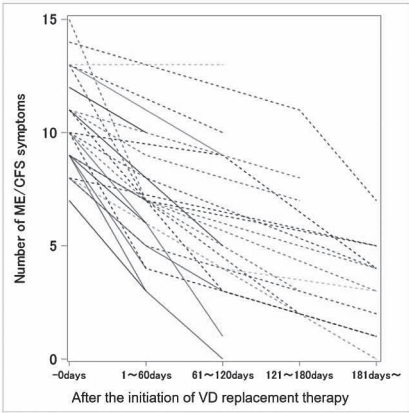
Fig. 2 血清25 (OH) ビタミンDの経時的変化とベースラインからの変化に対するMMRM推定値



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

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.

Fig. 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



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

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.

Table 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

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 (1 ng/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 (1 pg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 (Table 4)。

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と報告されており[25]、実際にCOVID-19感染症罹患後の長期化する後遺症はLong COVIDまたはpost-acute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC) と呼ばれ、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-CoV-2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、600 IU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)ビタミンDレベルが30 ng/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5,518

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5,396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，以下の補足資料から入手可能である。

<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S089990072500036X-mmc1.pdf>

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. Moulou 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. *Biomedicine.* 2023;11(8):2287. Published 2023 Aug 17. doi:10.3390/biomedicine11082287
10. Bateman L, Bested AC, Bonilla HE, 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, Haghighi 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. Priel 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