

## COVID-19 後の自己免疫性および自己炎症性結合組織障害

ソン・ハ・リム、ヒョン・ジョン・ジュ、ジュ・ヒ・ハン、ジ・ヘ・イ、ウォン・ソ・イ、  
チョン・ミン・ベ、ソラム・イ

### 概要

**重要性** COVID-19 後に自己免疫性および自己炎症性疾患の複数の症例が報告されている。しかし、その発生率とリスクは殆ど定量化されていない。

**目的** COVID-19 後の自己免疫性および自己炎症性結合組織疾患の発生率とリスクを調査すること。

**デザイン、環境、参加者** これは、2020年10月8日～2021年12月31日にかけて実施された後ろ向き集団ベースの研究で、『韓国疾病管理庁-COVID-19-国民健康保険制度』コホートから抽出した全国データを用い、ポリメラーゼ連鎖反応検査で COVID-19 と診断された個体群と、『韓国国民健康保険制度』コホートから確定された COVID-19 の証拠がない対照群を対象とした。データ分析は 2022 年 9 月～2023 年 8 月にかけて実施した。

**曝露** COVID-19 の診断の受領。

**主な転帰と尺度** 一次転帰は、COVID-19 後の自己免疫性および自己炎症性結合組織障害の発生率とリスクとした。人口統計、社会経済状況、ライフスタイル要因、併存疾患プロファイルを含む合計 32 の共変量を、逆確率重み付けを通じてバランスさせた。自己免疫性および自己炎症性結合組織障害の発生率とリスクを、多変数コックス比例ハザード分析を用いて、両群で比較した。

**結果** COVID-19 群(平均[SD]年齢:52.24[15.55]歳、女性:179,041 人[50.50%])の合計 354,527 人と、対照群(平均[SD]年齢:52.05[15.63]歳、女性:3,074,573 人[50.12%])の 6,134,940 人を対象とした。円形脱毛症(調整後ハザード比[aHR]:1.12、95%CI:1.05～1.19)、全頭型脱毛症(aHR:1.74、95%CI:1.39～2.17)、抗好中球細胞質抗体関連血管炎(aHR:2.76、95%CI:1.64～4.65)、クローン病(aHR:1.68、95%CI:1.31～2.15)、サルコイドーシス(aHR:1.59、95%CI:1.00～2.52)のリスクは COVID-19 群で高かった。全頭型脱毛症、乾癬、白斑、血管炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、成人発症スチル病、シェーグレン症候群、強直性脊椎炎、サルコイドーシスのリスクは COVID-19 の重症度と関連した。

**結論と関連性** この後ろ向きコホート研究では、COVID-19 が自己免疫性および自己炎症性結合組織疾患の重大なリスクと関連しており、COVID-19 感染者の長期管理には、このような疾患の評価を含めるべきであることが示唆される。

## 導入

COVID-19 の範囲は拡大しており、様々な他の疾患との関連性が報告されている。また、SARS-CoV-2 が自己耐性を混乱させ、自己免疫疾患の発症に繋がるかもしれない交差反応を通じて自己免疫反応を引き起こすように思えるため、COVID-19 と自己免疫疾患との関連性も示唆されている。SARS-CoV-2 感染後の免疫応答を伴う様々な疾患症例（一円形脱毛症、白斑、全身性エリテマトーデス(SLE)、血管炎、小児多系統炎症症候群）が報告されており、このことは、COVID-19 感染者に基礎となる免疫調節異常の存在の可能性を示唆する。

心肺不全に SARS-CoV-2 感染が関与しており、その重症度が患者の全死亡率に対する重要な因子であるため、COVID-19 感染後の心血管および呼吸器の転帰に関する広範な評価が行われている。COVID-19 といくつかの自己免疫疾患との類似性が示唆されているものの、自己免疫疾患や炎症性疾患をポスト COVID-19 の急性後遺症として包括的に評価することは、まだ確立されていない。そこで、この全国規模の集団ベースの研究は、COVID-19 後の様々な自己免疫性および自己炎症性結合組織障害の発生率とリスクを推定することを目的とした。

## 方法

### データ・ソース

このコホート研究は、『疫学における観察研究の報告の強化(STROBE)』の報告ガイドラインに従い、匿名化データの使用ゆえに、『韓国国家生命倫理政策院』により、インフォームド・コンセントの破棄が承認された。私たちは、『韓国疾病管理庁(KDCA)-COVID-19-国民健康保険制度(NHIS)』登録の全国規模の集団ベースのデータを使用した。NHIS COVID-19 登録は韓国政府が管理しており、確定した COVID-19 感染者の診断日、感染経路、死亡率の結果に関する情報をまとめている。韓国には単一の医療保険制度(NHIS)があり、韓国全人口の 99%以上をカバーし、社会経済状況、入院治療と外来治療、疾病の診断、医療手順、登録患者の処方箋に関する包括的な情報を提供する。

### データ設定と研究対象

韓国は COVID-19 の全国的な拡大が起きた最後の国家の一つであったため、2020 年 10 月以前に確定された COVID-19 症例数は非常に少なかった(2020 年の韓国の総人口に基づき推定された症例は 24,352[0.047%])。韓国政府が定めたデータ匿名化方針により、私たちのデータベースは 2020 年 10 月 7 日以前に収集された情報を除外した。2020 年 10 月 8 日～

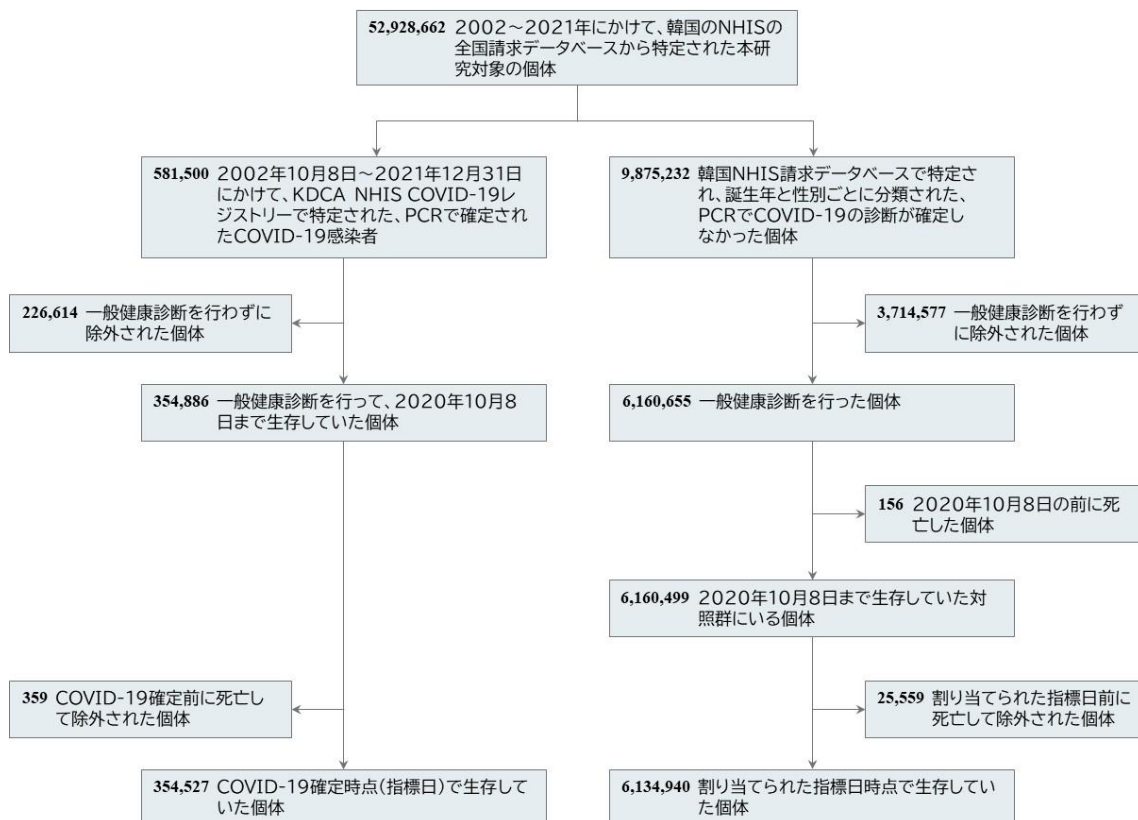


図 1. 研究対象の選択フローチャート

合計で COVID-19 感染者 354,527 人と、(対照群として)COVID-19 非感染者 6,134,940 人は、韓国疾病管理庁(KDCA)-COVID-19-国民健康保険制度(NHIS)コホートから選択された。PCR はポリメラーゼ連鎖反応を指す。

2021 年 12 月 31 日に COVID-19 の診断が確定した 581,500 人の中から、私たちは、更に共変量を制御するために、一般健康診断を受けた人たちのみ(354,886 人)のデータを抽出した。一般健康診断は、韓国政府が 40 歳以上のすべての従業員、世帯主、市民に対して年 1 回または年 2 回で実施される。血液検査と尿検査、身体測定値といった健康評価が含まれ、構造化されたアンケートを通じて個人のライフスタイルと行動に関する情報を収集している。最後に、ポリメラーゼ連鎖反応検査で COVID-19 陽性と判明し、診断日に生存していた個体が特定された(図 1)。すべての個体は、様々な都市にわたって敷設された政府運営のトリアージ・ルームでポリメラーゼ連鎖反応検査を受け、症状を呈した個体と、無症状だが高リスク環境で働いている、或いは住んでいる個体を含む。陽性の COVID-19 検査結果の日付を、COVID-19 コホートの研究指標日とした。

比較のために、私たちは、2020 年の韓国の総人口から、一次対照コホート(韓国の総人口の約 20%)として、SARS-CoV-2 感染の証拠がない 9,875,232 人(例えば、NHIS データベース

内の、NHIS COVID-19 の登録がない人たち)を特定し、出生年と性別ごとに階層化した。次に、私たちは、一般健康診断データがある人たち(6,160,655 人)と、2020 年 10 月 8 日までに生存していた人たち(6,160,499 人)のみからデータを抽出した。対照群が COVID-19 群と同様の観察期間を有することを確実にするため、私たちは、対照参加者群に対する研究指標日を、COVID-19 群における研究指標日の分布に応じて無作為に割り当てた。従って、ある日付に登録された人たちの割合は、対照群と COVID-19 群の両方で同じだった。研究対象は、研究指標日から、各疾患診断、移住、死亡、または研究期間終了(2021 年 12 月 31 日)まで経過観察された。

### 転帰

自己免疫性および自己炎症性結合組織障害の発生率とリスクは、研究指標日以前にこのような転帰の既往がない人たちの経過観察中に評価された。転帰疾患の発生は、対応する『疾病及び関連保健問題の国際統計分類第 10 版(ICD-10)』診断コードに基づき、少なくとも 3 回の医療受診として定義した。私たちのコホートと分析を検証するために、COVID-19 に関連すると報告された心血管疾患の転帰と、COVID-19 に関連する可能性が低い転帰を、それぞれ陽性対象転帰および陰性対照転帰として設定し、検証した。予め定義された転帰と、対応する ICD-10 コードは[補足 1](#) の e 表 1 にまとめた。

### 共変量

研究対象の人口統計、社会経済状況、ライフスタイル要因、併存疾患プロファイルは、NHIS データベースから取得した。私たちは、過去の文献と、関連性の生物学的妥当性に基づき、潜在的に疾患転帰と関連するかもしれない共変量を設定した。予め定義された共変量は[補足 1](#) の e 方法にリスト化した。

### 統計分析

個体の傾向スコアは、共変量に基づいて COVID-19 コホートに属する確率として推定され、逆確率重みを計算するために用いた。その重みは、以下  $-\text{COVID-19 コホートに属する確率}/(1-\text{COVID-19 コホートに属する確率})-$  のように計算した。確率重みの適用前後の共変量バランスは、標準化平均差を用いて評価した。次に、私たちは、COVID-19 コホートと対照コホートの予め定義された転帰のリスクを推定した。統計推定値は、逆確率加重み付けに用いられるすべての共変量に対して調整を行った後、多変数コックス比例ハザード分析を用いて導出した。各分析に対して、指標日またはそれ以前に、すでにターゲット転帰と診断された個体を除外したので、本分析は、リスクのある個体のみを対象とした。更に、両群の特定の集団を調査するために、私たちは、年齢、性別、COVID-19 の重症度(集中治療室[ICU]治療 vs 非 ICU 治療)、COVID-19 ワクチン接種状況に応じてサブグループ分析を行った。ウイルス・ベクター・ワクチン(ChAdOx1、オックスフォード、アストラゼネカ社、

Ad26.COV2.S、ヤンセン社、ジョンソン・エンド・ジョンソン社)、mRNA ワクチン (BNT162b2、ファイザー社、バイオンテック社、mRNA-1273、モデルナ社)、タンパク質サブユニット・ワクチン(NVX-CoV2373、ノババックス社)が全国規模で供給された。ワクチン接種完了は、各ワクチンに対して推奨されたスケジュールに応じて評価した。すべての統計分析は、2022年9月～2023年8月にかけて、SAS 統計ソフトウェア・バージョン 9.4(SAS Institute 社)と R 統計ソフトウェア・バージョン 3.4.1(R Project for Statistical Computing 社)を使用して実施した。

感度分析では、健康診断データのない多くの個体を除外したことを踏まえ、私たちは、調査対象と未調査対象との間で人口統計的および臨床的特徴を比較し、潜在的な選択バイアスを評価した。次に、私たちは、転帰疾患の発症における遅延を考慮した、より厳格な観察期間で、COVID-19 診断または指標日から少なくとも 60 日後に生存していた人たちのみを対象に私たちの分析を繰り返した。この 60 日の閾値は私たちの予備分析によって決定され、その期間中の COVID-19 コホートの死亡率が著しく上昇したことが示された(補足 1 の e 図 1)。これにより、早期死亡症例を、転帰疾患の発症に対する競合リスクとして除外した。

## 結果

### 研究対象

合計で、COVID-19 群の 354,527 人(平均[SD]年齢:52.24[15.55]歳、女性:179,041 人[50.50%])と、対照群の 6,134,940 人(平均[SD]年齢:52.05[15.63]歳、女性:3,074,573 人[50.12%])が分析された(表および図 1)。逆確率重み付けを適用した後の共変量バランスの評価では、共変量は十分にバランスが取れていることが示唆された(補足 1 の e 図 2)。COVID-19 コホートと対照コホートに対する平均(SD)経過観察期間は、それぞれ 119.70(117.90)日と 121.40(118.70)日だった。

### COVID-19 後の自己炎症性および自己免疫性結合障害

経過観察中の COVID-19 コホートと対照コホートにおける予め定義された疾患の発生率とリスクを推定した(図 2)。COVID-19 感染者は、円形脱毛症(調整後ハザード比[aHR]:1.12、95%CI:1.05～1.19)、全頭型脱毛症(aHR:1.74、95%CI:1.39～2.17)、抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎(aHR:2.76、95%CI:1.64～4.65)、クローン病(aHR:1.68、95%CI:1.31～2.15)、サルコイドーシス(aHR:1.59、95%CI:1.00～2.52)のリスクが有意に高かった。しかし、COVID-19 コホートでは、SLE のリスクが低かった(aHR:0.47、95%CI:0.36～0.61)。陽性転帰と陰性転帰は、COVID-19 コホートにおける過剰検出バイアスが最小限であることを示唆した。各転帰疾患の累積発生率を、補足 1 の e 図 3 に示す。

表. 逆確率治療重み付け前後における、COVID-19 患者および対照群の人口統計学および臨床的特徴

特徴	重み付け前、患者、人数(%)			重み付け後、重み付け%		
	COVID-19 群 (n=354,527)	対照群 (n=6,134,940)	ASD	COVID-19 群	対照群	ASD
年齢、平均(SD)、歳	52.24 (15.55)	52.05 (15.63)	0.0097	52.00 (65.90)	52.00 (16.01)	0.0010
性別						
女性	179,041 (50.50)	3,074,573 (50.12)	0.0055	50.26	50.25	0.0003
男性	175,486 (49.50)	3,060,367 (49.88)		49.74	49.75	
保険のタイプ						
標準	341,665 (96.37)	5,925,309 (96.58)	0.0084	97.11	97.08	0.0015
メディケイド	12,862 (3.63)	209,631 (3.42)		2.89	2.92	
収入レベル四分位数 <sup>a</sup>						
1(最も高い)	102,008 (28.77)	1,836,937 (29.94)	0.0342	30.03	30.25	0.0006
2(比較的高い)	100,392 (28.32)	1,764,919 (28.77)		29.09	29.06	
3(比較的低い)	93,035 (26.24)	1,541,440 (25.13)		25.94	25.39	
4(最も低い)	57,718 (16.28)	957,348 (15.60)		14.94	15.29	
居住エリア						
都市	193,943 (54.70)	2,735,002 (44.58)	0.2028	54.39	54.76	0.0074
地方	160,584 (45.30)	3,399,938 (55.42)		45.61	45.24	
年あたりの医療機関訪問回数、平均(SD)	15.90 (16.73)	15.03 (16.75)	0.0514	15.09 (64.96)	14.94 (17.09)	0.0091
COVID-19 ワクチン接種状況						
少なくとも1回ワクチン接種	194,194 (54.78)	3,954,348 (64.46)	0.0221	63.39	63.9	0.0083
ワクチン未接種	160,333 (45.22)	2,180,592 (35.54)		36.61	36.1	
一般健康診断データ、平均(SD)						
身長、cm	164.40 (9.36)	164.20 (9.35)	0.0158	164.30 (39.63)	164.30 (9.60)	0.0002
体重、kg	66.28 (13.37)	65.62 (13.30)	0.0506	65.65 (55.72)	65.66 (13.69)	0.0007
体格指数 <sup>b</sup>	24.40 (3.70)	24.20 (3.92)	0.0540	24.21 (15.41)	24.21 (4.12)	0.0001
胸囲、cm	81.95 (11.20)	81.38 (11.77)	0.0504	81.41 (44.73)	81.38 (11.95)	0.0024
喫煙状況						
現在吸っている	68,162 (19.23)	1,161,460 (18.93)	0.0080	19.04	18.96	0.0020
過去に吸っていた	52,678 (14.86)	1,086,653 (17.71)		17.55	17.54	
一度も吸ったことがない	233,687 (65.92)	3,886,827 (63.36)		63.41	63.50	
血圧、平均(SD)、mmHg						
収縮期	123.00 (15.14)	123.00 (15.04)	0.0009	123.00 (64.61)	123.00 (15.48)	0.0013

拡張期	75.88 (10.36)	75.90 (10.20)	0.0015	75.88 (44.10)	75.90 (10.49)	0.002
検査値、平均(SD)						
ヘモグロビン、g/dL	14.17 (1.58)	14.20 (1.59)	0.0177	14.19 (6.72)	14.19 (1.64)	0.0025
空腹時血糖値、mg/dL	101.60 (25.88)	101.30 (25.14)	0.0122	101.30 (109.50)	101.30 (25.90)	0.0006
アスパラギン酸アミノ酸転移酵素、U/L	26.68 (25.47)	26.49 (23.70)	0.0075	26.72 (131.20)	26.53 (28.09)	0.0078
アラニン・アミノ基転移酵素、U/L	26.30 (28.92)	26.17 (27.39)	0.0049	26.46 (183.40)	26.17 (28.12)	0.0104
γ-グルタミルトランスフェラーゼ、U/L	36.81 (50.82)	36.53 (50.97)	0.006	36.55 (212.10)	36.54 (52.56)	0.0002
クレアチニン、mg/dL	0.86 (0.63)	0.86 (0.53)	0.0097	0.86 (2.70)	0.86 (0.54)	0.0013
基礎疾患						
高血圧	106,702 (30.1)	1,759,640 (28.68)	0.0290	28.71	28.62	0.0018
糖尿病	61,160 (17.25)	966,435 (15.75)	0.0388	15.78	15.73	0.0013
脂質異常	143,511 (40.48)	2,363,824 (38.53)	0.0374	38.67	38.57	0.0020
慢性閉塞性肺疾患	5,676 (1.60)	94,600 (1.54)	0.0037	1.50	1.50	0.0002
慢性腎疾患	4,881 (1.38)	68,218 (1.11)	0.0225	1.13	1.11	0.0019
肝疾患	10,113 (2.85)	169,071 (2.76)	0.0056	2.73	2.75	0.0010
アトピー性皮膚炎	4,114 (1.16)	68,358 (1.11)	0.0039	1.12	1.12	0.0004
アレルギー性鼻炎	17,869 (5.04)	297,662 (4.85)	0.0085	4.87	4.87	0.0001
喘息	8,427 (2.38)	136,555 (2.23)	0.0096	2.23	2.22	0.0009
B型肝炎	7,217 (2.04)	123,402 (2.01)	0.0014	2.02	2.02	0.0003
C型肝炎	1,318 (0.37)	18,817 (0.31)	0.0107	0.31	0.31	0.0002
HIV感染	18 (0.01)	276 (<0.01)	0.0005	0	0	0.0005

略語 ASD:絶対標準化差。

SI換算係数:γ-グルタミルトランスフェラーゼを1リットルあたりのマイクロカタールに換算するには、0.0167を掛ける。アラニン・アミノ基転移酵素を1リットルあたりのマイクロカタールに換算するには、0.0167を掛ける。アスパラギン酸アミノ酸転移酵素を1リットルあたりのマイクロカタールに換算するには、0.0167を掛ける。クレアチニンを1リットルあたりのマイクロモルに換算するには、76.25を掛ける。空腹時血糖値を1リットルあたりのマイクロモルに換算するには、0.0555を掛ける。ヘモグロビンを1リットルあたりのグラムに変換するには、10を掛ける。

a 収入レベルは、健康保険料に基づいて四分位群に分類した。

b 体格指数は、体重(キログラム)を身長(メートル)の二乗で割って算出した。

転帰	発生率、事象の数/(人×年)		aHR(95%CI)
	COVID-19群	対照群	
<b>自己免疫性/自己炎症性疾患</b>			
円形脱毛症	11.79 (135/114,542)	9.48 (1,907/2,012,295)	1.12 (1.05~1.19)
全頭型脱毛症	1.21 (14/116,054)	0.60 (123/2,036,903)	1.74 (1.39~2.17)
乾癬	5.40 (62/114,856)	5.09 (1,025/2,013,810)	1.00 (0.91~1.09)
白斑	2.59 (30/115,768)	2.30 (467/2,032,049)	1.04 (0.91~1.19)
ANCA関連血管炎	0.26 (3/116,137)	0.10 (21/2,038,149)	2.76 (1.64~4.65)
ベーチェット病	0.34 (4/116,008)	0.38 (78/2,036,137)	0.79 (0.56~1.11)
クローン病	1.03 (12/116,063)	0.52 (106/2,036,833)	1.68 (1.31~2.15)
潰瘍性大腸炎	1.12 (13/115,873)	1.07 (21/2,034,322)	1.04 (0.86~1.26)
関節リウマチ	16.92 (190/112,321)	15.56 (3,068/1,971,486)	1.02 (0.97~1.08)
成人発症スチル病	0.09 (1/116,137)	0.08 (17/2,038,152)	1.18 (0.63~2.23)
多発筋炎	0.09 (1/116,141)	0.10 (21/2,038,049)	0.63 (0.30~1.31)
全身性エリテマトーデス	0.52 (6/115,992)	0.92 (188/2,035,386)	0.47 (0.36~0.61)
全身性強皮症	0.09 (1/116,119)	0.15 (31/2,037,867)	0.99 (0.58~1.69)
シェーグレン症候群	1.29 (15/115,956)	1.53 (312/2,034,400)	0.85 (0.71~1.00)
強直性脊椎炎	1.99 (23/115,821)	1.86 (379/2,032,445)	1.00 (0.87~1.16)
サルコイドーシス	0.26 (3/116,132)	0.14 (29/2,037,948)	1.59 (1.00~2.52)
<b>陽性対照転帰</b>			
心筋梗塞	4.15 (48/115,684)	3.38 (685/2,029,628)	1.31 (1.18~1.45)
鬱血性心不全	31.10 (352/113,190)	18.02 (3,580/1,986,762)	1.60 (1.54~1.68)
脳卒中	24.24 (273/112,637)	20.15 (3,983/1,976,716)	1.28 (1.23~1.34)
<b>陰性対照転帰</b>			
表皮嚢腫	18.45 (211/114,386)	19.99 (4,010/2,005,922)	0.90 (0.86~0.94)
鼓膜穿孔	1.99 (23/115,847)	2.06 (418/2,033,487)	0.97 (0.85~1.12)
多数部位の外傷	30.47 (346/113,544)	33.65 (6,709/1,993,987)	0.89 (0.86~0.92)

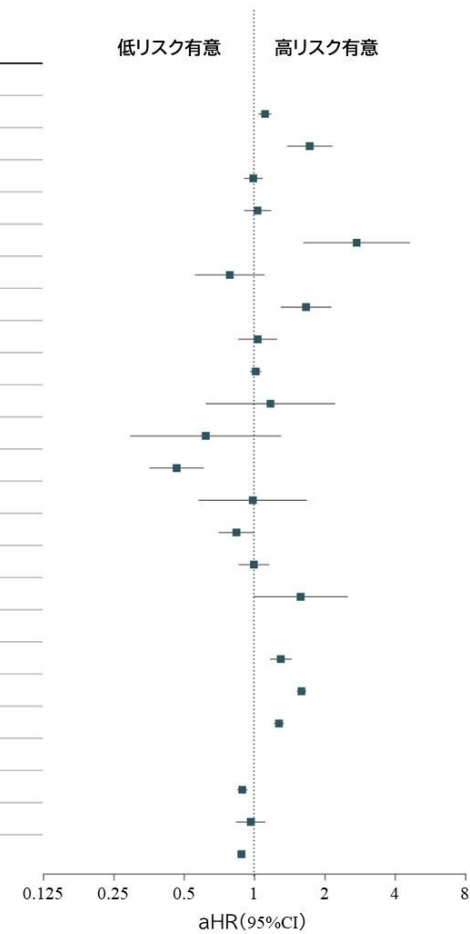
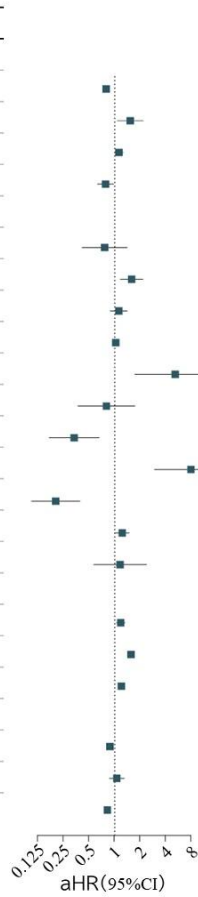
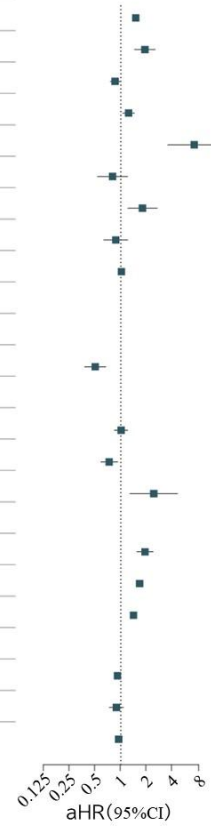


図 2. 対照コホートと比較した、COVID-19 コホートにおいて起きやすい自己免疫性および自己炎症性疾患転帰のリスク

転帰	aHR (95%CI)	
	男性	女性
<b>自己免疫性/自己炎症性疾患</b>		
円形脱毛症	0.08 (0.73~0.88)	1.48 (1.36~1.61)
全頭型脱毛症	1.54 (1.08~2.20)	1.89 (1.42~2.51)
乾癬	1.13 (1.01~1.28)	0.85 (0.74~0.97)
白斑	0.79 (0.63~0.99)	1.22 (1.04~1.43)
ANCA関連血管炎	NA	7.13 (3.48~14.62)
パーチエット病	0.77 (0.42~1.42)	0.79 (0.53~1.20)
クローン病	1.60 (1.17~2.18)	1.77 (1.19~2.65)
潰瘍性大腸炎	1.13 (0.90~1.43)	0.86 (0.62~1.20)
関節リウマチ	1.04 (0.96~1.13)	1.01 (0.94~1.07)
成人発症スチル病	5.16 (1.73~15.39)	NA
多発筋炎	0.81 (0.37~1.75)	NA
全身性エリテマトーデス	0.34 (0.17~0.67)	0.50 (0.37~0.66)
全身性強皮症	7.88 (2.96~21.02)	NA
シェーグレン症候群	0.21 (0.11~0.40)	1.00 (0.83~1.20)
強直性脊椎炎	1.24 (1.03~1.50)	0.73 (0.58~0.91)
サルコイドーシス	1.17 (0.57~2.40)	2.40 (1.26~4.58)
<b>陽性対照転帰</b>		
心筋梗塞	1.19 (1.06~1.34)	1.90 (1.52~2.38)
鬱血性心不全	1.57 (1.48~1.67)	1.64 (1.55~1.75)
脳卒中	1.21 (1.14~1.29)	1.39 (1.31~1.49)
<b>陰性対照転帰</b>		
表皮嚢腫	0.89 (0.84~0.95)	0.91 (0.84~0.97)
鼓膜穿孔	1.07 (0.87~1.32)	0.88 (0.73~1.07)
多数部位の外傷	0.83 (0.79~0.88)	0.94 (0.89~0.98)



女性	
円形脱毛症	1.48 (1.36~1.61)
全頭型脱毛症	1.89 (1.42~2.51)
乾癬	0.85 (0.74~0.97)
白斑	1.22 (1.04~1.43)
ANCA関連血管炎	7.13 (3.48~14.62)
パーチエット病	0.79 (0.53~1.20)
クローン病	1.77 (1.19~2.65)
潰瘍性大腸炎	0.86 (0.62~1.20)
関節リウマチ	1.01 (0.94~1.07)
成人発症スチル病	NA
多発筋炎	NA
全身性エリテマトーデス	0.50 (0.37~0.66)
全身性強皮症	NA
シェーグレン症候群	1.00 (0.83~1.20)
強直性脊椎炎	0.73 (0.58~0.91)
サルコイドーシス	2.40 (1.26~4.58)
<b>陽性対照転帰</b>	
心筋梗塞	1.90 (1.52~2.38)
鬱血性心不全	1.64 (1.55~1.75)
脳卒中	1.39 (1.31~1.49)
<b>陰性対照転帰</b>	
表皮嚢腫	0.91 (0.84~0.97)
鼓膜穿孔	0.88 (0.73~1.07)
多数部位の外傷	0.94 (0.89~0.98)



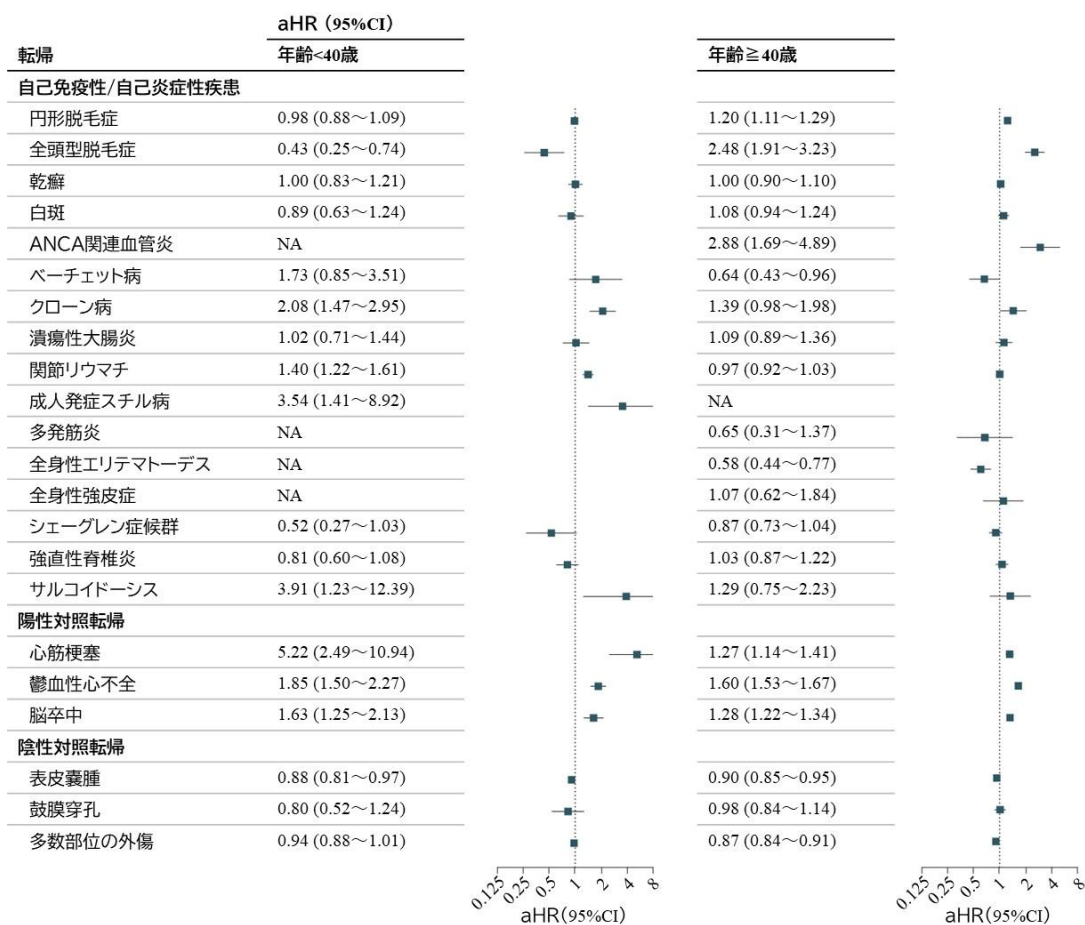
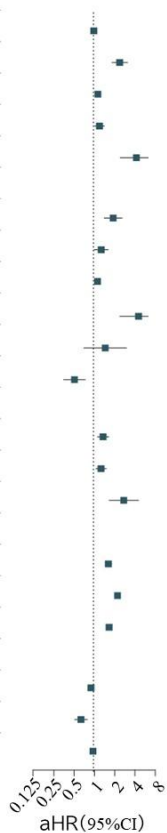


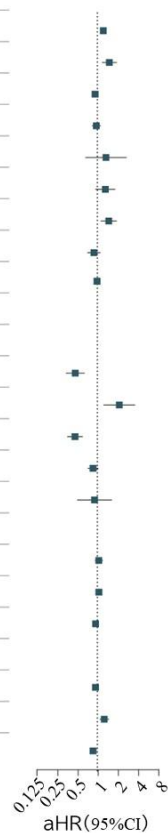
図 3. 年齢ごと、および性別ごとに層別化した、起きやすい自己免疫性および自己炎症性疾患転帰のリスクに関するサブグループ分析

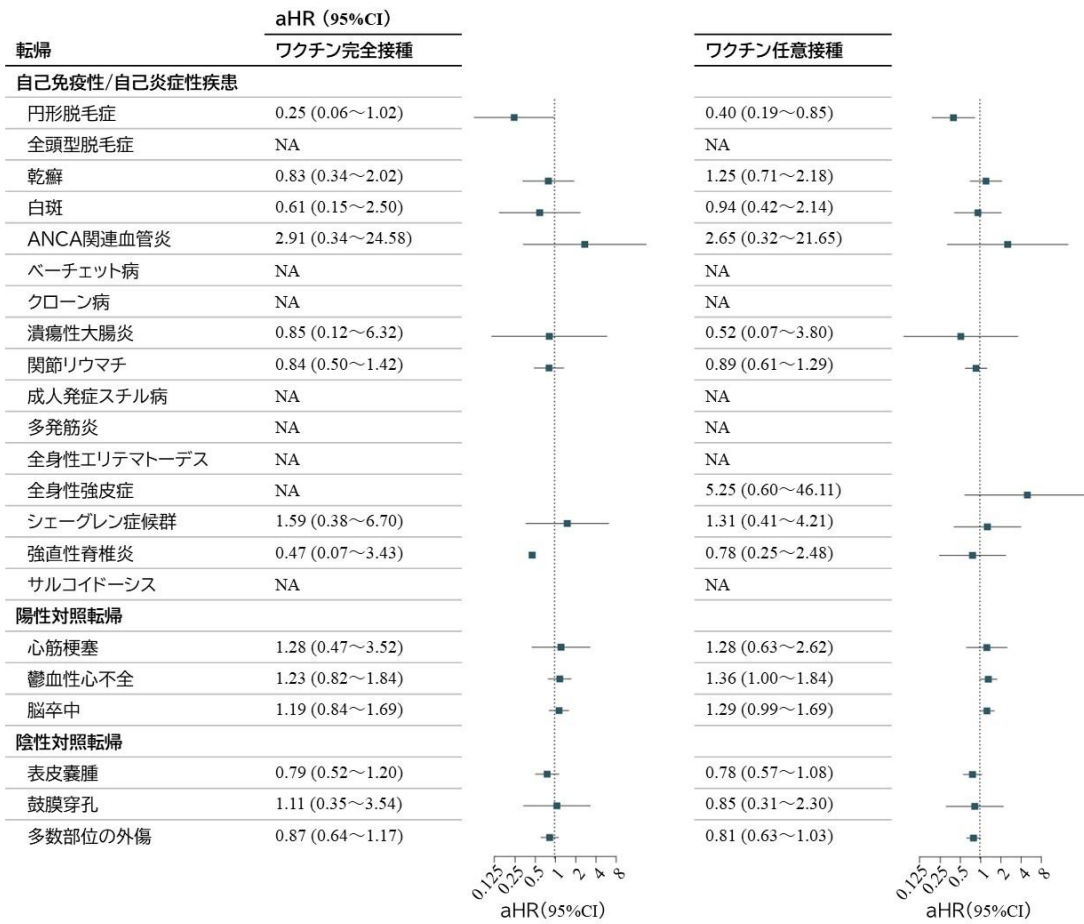
このフォレスト・プロットは、対照参加者群と比較した、COVID-19 感染者群の調整後ハザード比(aHR)と 95%CI を示している。ハザード推定値は、治療の逆確率重み付けに使用された 32 の共変量すべてに対して調整されている。ANCA は抗好中球細胞質抗体を、NA は利用可能なデータのないことを示す。

転帰	aHR (95%CI)	
	ICU入院	
自己免疫性/自己炎症性疾患		
円形脱毛症	1.00	(0.91~1.10)
全頭型脱毛症	2.45	(1.85~3.23)
乾癬	1.15	(1.02~1.29)
白斑	1.22	(1.02~1.45)
ANCA関連血管炎	4.36	(2.47~7.68)
ベーチェット病	NA	
クローン病	1.95	(1.42~2.68)
潰瘍性大腸炎	1.29	(1.01~1.65)
関節リウマチ	1.13	(1.06~1.21)
成人発症スチル病	4.70	(2.43~9.07)
多発筋炎	1.48	(0.70~3.12)
全身性エリテマトーデス	0.51	(0.35~0.75)
全身性強皮症	NA	
シエーグレン症候群	1.38	(1.14~1.67)
強直性脊椎炎	1.28	(1.07~1.54)
サルコイドーシス	2.82	(1.68~4.71)
陽性対照転帰		
心筋梗塞	1.65	(1.47~1.87)
鬱血性心不全	2.27	(2.17~2.38)
脳卒中	1.70	(1.61~1.78)
陰性対照転帰		
表皮嚢腫	0.91	(0.85~0.97)
鼓膜穿孔	0.64	(0.51~0.81)
多数部位の外傷	0.97	(0.93~1.02)



非ICU入院	
1.18	(1.11~1.27)
1.46	(1.13~1.88)
0.89	(0.80~0.99)
0.93	(0.80~1.09)
1.30	(0.63~2.65)
1.27	(0.90~1.79)
1.43	(1.08~1.89)
0.85	(0.68~1.07)
0.95	(0.90~1.01)
NA	
NA	
0.45	(0.32~0.62)
2.06	(1.20~3.56)
0.44	(0.34~0.58)
0.83	(0.69~0.99)
0.87	(0.48~1.60)
1.01	(0.89~1.16)
1.01	(0.95~1.08)
0.91	(0.85~0.96)
0.90	(0.86~0.95)
1.22	(1.05~1.43)
0.83	(0.80~0.87)





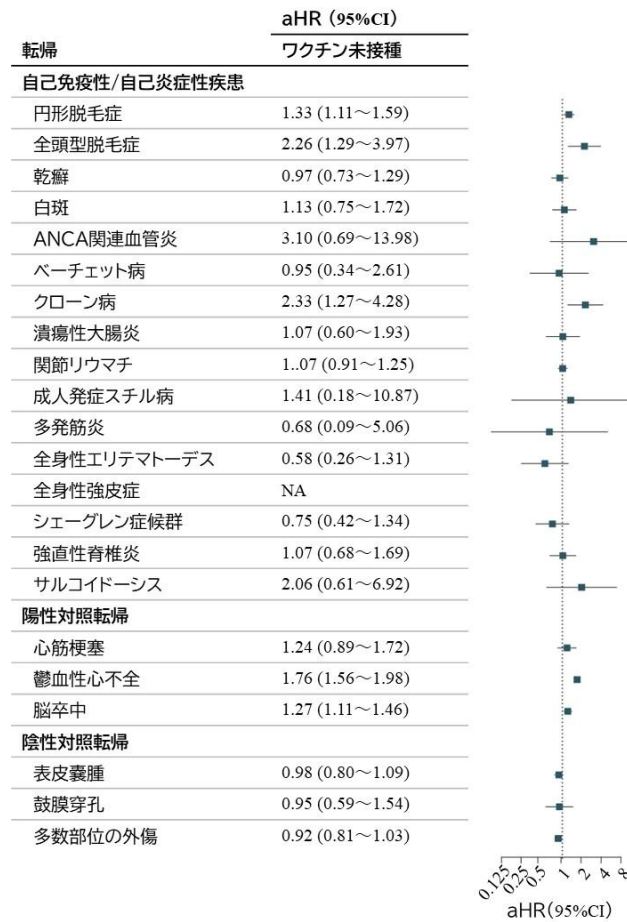


図 4. COVID-19 の重症度ごと、および COVID-19 ワクチン接種状況ごとに層別化した COVID-19 コホートにおける、起きやすい自己免疫性および自己炎症性疾患転帰のリスクに関するサブグループ分析

このフォレスト・プロットは、対照参加者群と比較した、COVID-19 感染者群の調整後ハザード比(aHR)と 95%CI を示している。COVID-19 の重症度(集中治療室[ICU]vs 非 ICU)ごと、およびワクチン接種状況ごとに層別化したサブグループ分析を示す。ワクチン接種完了は、各ワクチンに対して推奨されたスケジュールに応じて評価した。ハザード推定値は、治療の逆確率重み付けに使用された 32 の共変量に対して調整されている。ANCA は抗好中球細胞質抗体を、NA は利用可能なデータのないことを示す。

## サブグループ分析

更に、私たちは、年齢、性別、COVID-19の重症度に応じたサブグループにおける疾患転帰の発症リスクを調査した(図3と図4)。女性から成るサブグループは、COVID-19コホートにおいて円形脱毛症、全頭型脱毛症、白斑、ANCA関連血管炎、クローン病、サルコイドーシスのリスク増加を示した。COVID-19コホートの男性から成るサブグループは、全頭型脱毛症、乾癬、クローン病、成人発症スチル病、全身性強皮症、強直性脊椎炎のリスク増加が明らかとなった。年齢層別では、円形脱毛症、全頭型脱毛症、ANCA関連血管炎のリスクが、40歳以上の個体で高かった一方、クローン病、関節リウマチ、成人発症スチル病、サルコイドーシスのリスクは40歳未満の個体で高かった(図3)。

その後、COVID-19の重症度に基づいて、発症した疾患転帰を評価した(図4)。どちらのサブグループでもSLEリスクが低く、非ICU群ではシェーグレン症候群と強直性脊椎炎のリスクが減少したにも拘らず、COVID-19の急性期の重症度とともに、疾患転帰の全体的な発症リスクは著しく増加した。COVID-19ワクチン接種状況(図4)で層別化すると、ワクチン未接種群において、陽性対照転帰に対してだけでなく、円形脱毛症、全頭型脱毛症、クローン病といった自己免疫疾患のリスクも高くなることが観察された。しかし、ワクチン接種のサブグループでは、自己免疫性転帰および陽性対照転帰いずれの場合もリスク増加は減少した。

## 感度分析

健康診断を受けた人と受けなかった人たちの間で人口統計データと臨床的特徴を比較した(補足1のe表2)。健康診断が一般的に世帯主や雇用者を対象としているため、検査群は主に成人で構成された。COVID-19陽性率は両群で類似した。特に、COVID-19ワクチン接種率は、検査群の方が高かった。この格差は、有効性や潜在的リスクへの懸念から、青少年や子どもへのワクチン接種に慎重な姿勢を取っていた当時の韓国の公衆衛生政策に起因しているかもしれない。このことは、私たちの調査結果は、主に成人集団から導き出されたことを示唆している。

COVID-19診断後の少なくとも60日間で、生存者の疾患リスクの感度分析を実施した(補足1のe表3とe図4)。更に、居住エリアの標準化平均差が最も高いため、私たちは、この変数のみを補正した追加分析を実施した(補足1のe図5)。調査結果の2つのセットは主要な結果と一致した。

## 考察

このコホート研究で私たちは、COVID-19コホートと対照コホートにおける自己免疫性および自己炎症性結合組織障害のリスクを包括的に検討、比較した。これまでのいくつかの報告では、COVID-19後の自己免疫疾患の発生率を評価している。世界的なCOVID-19データ・セットを用いた、ある大規模なコホート研究では、COVID-19群は、対照群と比較して

様々な自己免疫疾患のリスクが高いことが判明した。人種別に階層化したサブグループ分析では、白人患者は一般的にアジア系患者よりも、SLE を除きリスクが高いことが示された。ドイツ人の集団において COVID-19 後の自己免疫疾患の発生率を評価した別の研究では、COVID-19 コホート内でリスクが高まっていることが観察された(自己免疫疾患の初回発症の発生率比:1.43、95%CI:1.37~1.48)。私たちの研究が主にアジア系参加者を対象としていることを考慮して、私たちは、疾患の発症や進行が遅れた結果として、推定リスクが、他の民族グループ内で観察される推定リスクと比較して低くなる、或いは低く見えるかもしれない、と仮定している。更に、韓国における SLE の有病率は米国よりも低く(10 万人あたり 18.8~21.7 症例 vs 10 万人あたり 78.5~124.0 症例)、自己免疫疾患に関連する単一塩基変異の対立遺伝子頻度は、アジア人種よりも白人種の間でより多様である。

生物学的な文脈で見ると、ある研究では、SARS-CoV-2 感染が自己免疫と関連しているかもしれない、と示唆した。広範囲に分布する組織抗原は、SARS-CoV-2 エピトープに対して生成される交差反応抗体の標的となるかもしれない。COVID-19 感染者は、補体レベルが低く、自己抗体が陽性であると報告された。別の仮説では、サイトカインの放出(例えば、サイトカイン・ストーム)がバイスタンダー活性化として自己免疫応答を引き起こすかもしれない、と示唆した。インターロイキン(IL)-6 と IL-1 を含む様々なサイトカインは、SARS-CoV-2 感染者において免疫介在性損傷と関連すると報告されており、重症患者において、このようなサイトカインの拮抗薬の有効性が広範に研究されている。アンジオテンシン変換酵素 2 の機能障害およびその変異体も、偏った炎症性微小環境に寄与する、と示唆された。

COVID-19 感染者は、ウイルス感染に対して極めて重要な 1 型および 2 型インターフェロン(IFN)応答の活性化を通じて、早期の、かつ強力な防御を開始する。それにも拘らず、研究によれば、これらの IFN 応答は過炎症を引き起こし、COVID-19 の重症度を悪化させ、死亡率と関連するかもしれないことが示されている。高い IFN 状態は、それぞれ 1 型および 2 型 IFN シグネチャーを呈する、白斑や円形脱毛症といった自己免疫疾患の機序とも関連しており、このことは、過剰な抗ウイルス応答と、それに続いて起きる、自己抗原に対する免疫応答を引き起こす免疫特権領域の突破との潜在的な関連性を示唆している。

乾癬のリスクは、男性と重症 COVID-19 患者とから成る COVID-19 サブコホートでわずかに上昇した。過去の報告では、COVID-19 感染者における既存の乾癬性病変の増悪や、ヘルパーT( $T_H$ )17 関連サイトカインのレベル増加が報告された。従って、SARS-CoV-2 感染によって誘発される  $T_H$ 17 偏在環境が、乾癬の機序に寄与しているかもしれない。

COVID-19 感染者では ANCA 関連血管炎の発生率が増加し、これは過去の報告と一致した。尤もらしいメカニズムとしては、最終的に血管障害に繋がる、内皮感染や損傷に起因するウイルス誘発性凝固性亢進、補体系の活性化、凝固カスケードの調節障害、が含まれる。更に、好中球細胞外トラップの長期化した曝露が、抗好中球抗体の発生を誘発すると仮定されている。

いくつかの研究では、COVID-19 後のクローン病や潰瘍性大腸炎が報告されている。特筆すべきは、私たちの COVID-19 コホート全体では、クローン病のリスク増加が示されたのに対し、潰瘍性大腸炎のリスクは、重度の COVID-19 サブグループのみで増加した点である。クローン病は主に T<sub>H</sub>1 と T<sub>H</sub>17 によって媒介されるが、潰瘍性大腸炎は非定型 T<sub>H</sub>2 疾患である。SARS-CoV-2 に対して過剰活性化した T<sub>H</sub>1 応答は、クローン病と関連しているかもしれないし、COVID-19 の予後悪化と関連している T<sub>H</sub>2 応答の誘発は、潰瘍性大腸炎の発症に寄与しているかもしれない。

COVID-19 と関節リウマチとの正確な関連性は不明であり、文献でも一貫性のない調査結果が報告されている。いくつかの調査では、COVID-19 後の抗シトルリン化抗体陽性の有病率に有意な差が検出できなかったが、サイトカイン調節障害が抗体介在性反応よりも関節リウマチと関連している可能性が高いことを示唆する調査も存在する。私たちのデータは、若い個体(<40 歳)や重度の COVID-19 感染者は、関節リウマチのリスクが増加していることを示した。

COVID-19 感染後のサルコイドーシスの発症も報告されている。サルコイドーシスの原因は完全には解明されていないが、IL-2、IL-12、IL-17、IL-22、IFN- $\gamma$ 、腫瘍壊死因子- $\alpha$  といったサイトカイン、並びに異常な T<sub>H</sub>1 応答とがサルコイド肉芽腫形成に寄与しているかもしれないことを示唆する証拠が存在する。しかし、COVID-19 群における発症症例の数がわずかしかかないため、私たちは、これに関する私たちの調査結果は慎重に解釈されるべきだ、と考えている。

私たちのデータは、COVID-19 コホートで SLE の発症リスクが低下していることを明らかにしたが、これは、私たちの研究における他の自己免疫疾患の結果と矛盾しているように見える。SLE 発症の全スペクトルを捉えるにあたって、観察期間が十分な長さでなかったのかもしれない。このことは、COVID-19 診断から約 100 日後に遅延して疾患発症が起きていることを示している、SLE の累積発生率(補足 1 の e 図 3)によって示唆される。更に、SLE は COVID-19 の重症度と関連しているのかもしれない。深刻な COVID-19 症例において死亡率の高いことが、SLE のリスク低下に向かって偏っているのかもしれない。

COVID-19 の急性期の重症度は、自己免疫疾患の転帰と関連した。全体として、軽度(非 ICU)症例のサブグループと比較して、ICU 入院サブグループ間で、最も一般的な転帰疾患のリスクが高かった。COVID-19 の重症度と死亡は、腫瘍壊死因子- $\alpha$  と IL-6 といった多様なサイトカインのレベル増加と関連しており、このことは、持続的な自己免疫との考えられ得る関連性を示唆する。

COVID-19 ワクチン接種が自己免疫疾患を引き起こすかどうか議論の的となっている。私たちのデータは、ワクチン接種のサブグループにおいて疾患リスクの上昇を示さなかった。特に、陽性対照転帰におけるリスクも消失しており、このことは、COVID-19 関連疾患の発症に対するワクチン接種の潜在的な保護効果を示唆している。これは、韓国の集団における mRNA ワクチン接種後の自己免疫疾患リスクを評価した過去の報告と一致する一方で、

自己免疫疾患のリスクに有意な増加は認められなかった。

私たちの結果は、急性期の COVID-19 そのものだけでなく、COVID-19 の合併症としての自己免疫疾患をも管理することに注力する必要性を強調する。COVID-19 後に各疾患を発症するリスクは異なるが、特に COVID-19 の重度の症例を経験した人たちの場合、全体的にリスクが高まる明確な傾向が認められた。このことは、各疾患の基礎をなす特定の病態生理学を引き起こす慢性的な自己免疫応答へと導く過剰なサイトカイン・ストームを伴うかもしれない共通経路の存在を示唆する。総合すれば、世界中の多くの COVID-19 生存者に対して、自己免疫性および自己炎症性疾患の新たな発生に向けて観察することが提案される。

### 制約と強み

この研究にはいくつかの制約がある。人口構成は、ほぼ単一民族で構成されており、年齢分布は大人の側に大きく偏っていた。従って、本結果は、青少年や子どもに一般化できない。共変量の厳密な調整にも拘らず、考えられ得る誤分類や残留交絡因子が存在しているかもしれない。SARS-CoV-2 に感染したけれども、COVID-19 のポリメラーゼ連鎖反応検査を受けず、対照群に割り当てられた人たちも存在する。曖昧な解釈へと導く可能性のある、少数の発症症例しか含まれない疾患も存在する。私たちのデータは、各参加者に関する詳細な情報(例えば、遺伝的背景についての情報)が欠けており、自己免疫疾患に罹りやすい個体を区別できなかった。早期死亡率が、疾患の発症を分かりにくくさせ得る競合因子として作用したかもしれない。更に、疾患の発症を完全に評価するのに、経過観察期間が比較的短かった。しかし、この研究の最大の強みは、多様な共変量を陽性対照および陰性対照と組み合わせた包括的な統計分析にある。

### 結論

私たちの研究は、COVID-19 感染者群における自己免疫性および自己炎症性結合組織障害のリスクを、対照群と比較して、包括的に調査し、これらの障害を、ポスト COVID-19 の考えられ得る後遺症として強調している。COVID-19 感染者の長期管理には、続いて発症した自己免疫性および自己炎症性結合組織障害の評価を含めるべきである。