

COVID-19 感染者における自己免疫疾患のリスク:後ろ向きコホート研究

張人尹、陳彥廷、王秀英、洪耀敏、陳慧媛、魏正宗

概要

背景:COVID-19 後に発症する様々な自己免疫疾患の症例報告の件数は増加しつつあるが、この潜在的な関連性を裏づける大規模な集団ベースの証拠は存在しない。この研究は、COVID-19 と自己免疫疾患の関連性へのより詳しい洞察を提供し、参加者の性別、年齢、人種にわたって見られる不整合を明らかにする。

方法:これは TriNetX「米国共同ネットワーク」に基づく後ろ向きコホート研究である。検査陰性デザインにおいて、症例群は、SARS-CoV-2 のポリメラーゼ連鎖反応(PCR)検査結果が陽性の参加者とし、対照群は、検査結果が陰性で、経過観察期間を通じて COVID-19 と診断されなかった参加者とした。COVID-19 感染者群と対照群は、年齢、性別、人種、不利な社会経済状況、ライフスタイル関連変数、併存疾患に対して、傾向スコア・マッチング(1:1)を行った。主要エンドポイントは、新たに記録された自己免疫疾患の発生率とした。自己免疫疾患の調整後ハザード比(aHR)と 95%信頼区間(CI)を、コックス比例ハザード回帰モデルを用いて、傾向スコア・マッチングされた群の間で算出した。

調査結果:2020 年 1 月 1 日～2021 年 12 月 31 日まで、3,814,479 人の参加者が本研究に含まれた(888,463 人の症例群と 2,926,016 人の対照群)。マッチング後、COVID-19 コホートは、関節リウマチ(aHR:2.98、95%CI:2.78～3.20)、強直性脊椎炎(aHR:3.21、95%CI:2.50～4.13)、全身性エリテマトーデス(aHR:2.99、95%CI:2.68～3.34)、皮膚筋炎/多発性筋炎(aHR:1.96、95%CI:1.47～2.61)、全身性強皮症(aHR:2.58、95%CI:2.02～3.28)、シェーグレン症候群(aHR:2.62、95%CI:2.29～3.00)、混合結合組織疾患(aHR:3.14、95%CI:2.26～4.36)、ベーチェット病(aHR:2.32、95%CI:1.38～3.89)、リウマチ性多発筋痛症(aHR:2.90、95%CI:2.36～3.57)、血管炎(aHR:1.96、95%CI:1.74～2.20)、乾癬(aHR:2.91、95%CI:2.67～3.17)、炎症性腸疾患(aHR:1.78、95%CI:1.72～1.84)、セリアック病(aHR:2.68、95%CI:2.51～2.85)、1 型糖尿病(aHR:2.68、95%CI:2.51～2.85)、死亡率(aHR:1.20、95%CI:1.16～1.24)のリスクが顕著に高いことが示された。

解釈:COVID-19 は、様々な自己免疫疾患に対し、異なるリスク度と関連する。サンプル・サイズが大きく、効果も比較的緩やかであることを考慮すると、これらの調査結果は、独立したデータセットでも再現されるはずである。その根本的なメカニズムをより深く理解するためには、更なる研究が必要である。

コンテキストにおける研究

本研究より前の証拠

私たちは、2022年9月30日以前に発表された論文に対し、要旨、タイトル、MESHの見出しで見つけられる検索語と併せて、「SARS-CoV-2」または「COVID-19」、かつ

「Autoimmune Diseases自己免疫疾患」または「Arthritis Rheumatoid関節炎、Spondylitis Ankylosingリウマチ」「Lupus Erythematosus Systemic脊椎炎、強直性」「エリテマトーデス、全身性」

「Dermatomyositis皮膚筋炎」「Scleroderma Systemic強皮症、全身性」「Sjogren's Syndromeシェーグレン症候群」「Mixed Connective Tissue Diseases混合結合組織疾患」

「Behcet Syndromeベーチェット症候群」「Polymyalgia Rheumaticaリウマチ性多発筋痛症」「Vasculitis血管炎」「Psoriasis乾癬」「Inflammatory Bowel Diseases炎症性腸疾患」

「Celiac Diseaseセリアック病」または「Diabetes Mellitus Type 1糖尿病、1型」という検索語を用いて、言語制限なく PubMed

を検索した。複数の研究で、コロナウイルス感染症 2019(COVID-19)後に様々な自己免疫疾患が報告されているが、この潜在的な関連性を支持する大規模な集団ベースの証拠は存在しない。

本研究の付加価値

私たちは、TriNetXの「米国共同ネットワーク」から取得したデータを用いて、COVID-19と自己免疫疾患との疫学的関係性を調査するために、この傾向スコア・マッチング・コホート研究を実施した。私たちの調査結果は、COVID-19コホートは、COVID-19未感染コホートに対して、関節リウマチ、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎/多発性筋炎、全身性強皮症、シェーグレン症候群、混合結合組織疾患、ベーチェット病、リウマチ性多発筋痛症、血管炎、乾癬、炎症性腸疾患、セリアック病、1型糖尿病、死亡率のリスクが顕著に高くなることを示した。更に、私たちは、年齢、性別、人種、疾患の重症度に基づく、COVID-19患者における自己免疫疾患のリスクの違いを割り出すために、サブグループ分析も実施した。感度分析も実施し、世界的に概ね類似した結果を示した。

利用可能なすべての証拠の含意

6ヶ月の経過観察期間において、死亡の競合リスクを脇に置くと、様々な自己免疫疾患のリスクは、COVID未感染対照群よりもCOVID-19感染者の方が著しく高い。サンプル・サイズが大きく、効果の強度が比較的緩やかであることを考慮すると、この研究は、自己免疫疾患をもたらしたり、引き起こしたりする際の、SARS-CoV-2感染の役割を客観的に検証するにあたって、他国の独立したデータセットでも再現されるはずである。

導入

工業化された世界で罹患率の主要因第 3 位である自己免疫疾患は、アメリカでは数千万人を苦しめている。ウイルスが分子擬態を通じて、遺伝的素因を持つ人たちに自己免疫を引き起こし得るという考えは、しばらくの間、活発な議論がなされていた。ウイルスは、いくつかの自己免疫疾患の臨床症状を誘発し、変化させるうえで、1 型糖尿病だとコクサッキー・ウイルス、関節リウマチだとコロナウイルス、全身性自己免疫疾患だとエプスタイン・バー・ウイルス、といった具合に一つの役割を演じている可能性が示されている。しかし、ウイルスを疾患組織から抽出することがしばしば不可能であるだけでなく、十分な量の疫学的証拠の収集が、長いプロセスや地理的距離によって制約されているため、ウイルス感染とその後の自己免疫疾患との繋がりを決定的に示す証拠を得ることは困難である。2020 年に始まったコロナウイルス感染症 2019(COVID-19)パンデミック以来、ほぼ同時期に何百万人もの人たちがこの急性感染に苦しみ、研究者らに、特定のウイルスと自己免疫疾患との強固な繋がりを立証するための知識を提供した。一方で、COVID-19 は、成熟したナチュラル・キラー細胞や CD8+T 細胞の過剰活性化、B 細胞と T 細胞の調節異常といった、自己免疫疾患に似た免疫学的特性を示すと報告されている。また、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 型(SARS-CoV-2)は、免疫応答の調節障害や、腫瘍壊死因子(TNF)- α 、インターロイキン(IL)-1、IL-6 といった炎症性サイトカインの増加を引き起こすかもしれない。SARS-CoV-2 感染後の自己免疫疾患の症例が報告されている。川崎様疾患(現在、小児多系統炎症性症候群、MIS-C として認識されている)の発生率は、COVID-19 パンデミック中に増加していることが観察されている。一部の症例報告では、SARS-CoV-2 感染後にギラン・バレー症候群が発症したことが示された。また、COVID-19 によって引き起こされる全身性エリテマトーデスおよび乾癬の症例も報告されている。しかし、COVID-19 生存者は COVID-19 未感染者と比べて新規発症の自己免疫疾患のリスクが増加しているか、を評価した大規模な研究は存在しない。この研究の目的は、COVID-19 とその後の自己免疫疾患との関連性を調査し、性別、年齢、人種の違いがこの関連性に効果を及ぼすかどうかを調査することである。

方法

研究デザインとデータ・ソース

この後ろ向きコホート研究で私たちは、TriNetX 研究ネットワーク内にある 48 のグローバル医療機関(HCO)の「米国共同ネットワーク」を利用した。TriNetX データベースは、世界最大の COVID-19 データセットを保持しており、ライフ・サイエンスや医療にとって実世界のデータと証拠の生きたエコシステムである。このデータベースには、120 以上の HCO から収集された 2 億 5,000 万人以上の参加者の匿名化された電子健康記録が含まれる。TriNetX の詳細は[ウェブサイト](#)で利用可能である。TriNetX は疫学研究にとって有用なデータベースとなっている。利用可能なデータには、人口統計、診断(「国際疾病分類第 10 改訂

版、臨床修正(ICD-10-CM)」コードに基づく)、治療行為(「国際疾病分類第10改訂版、治療行為コード・システム(ICD-10-PCS)」または「現在の医師診療行為用語(CPT)」に基づく)、投薬(「退役軍人医薬品処方集」のコードに基づく)、検査室測定(論理的観察識別子(LOINC)の名前およびコードで符号化)、医療利用、が含まれる。私たちは、一次分析のために、48のHCOを含むTriNetXネットワークのサブセットである「米国共同ネットワーク」を使用した。データ分析は2022年6月に行われ、調査期間は2020年1月1日~2021年12月31日までに制限した。

TriNetXプラットフォームは、「医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律」と「一般データ保護規則」に準拠する。このプラットフォームが匿名情報の集計数と統計的要約のみを統合しているため、「西部治験審査委員会」は、TriNetXがインフォームド・コンセントを放棄することを認めた。この研究に向けたTriNetXの使用は、中山医科大学病院の治験審査委員会(CSMUH 番号:CS2-21176)の権限の下で承認された。本報告は、コホート研究に対する「日常的に観察されて集められる健康情報を用いて行われる研究の報告(RECORD)」に関する声明により情報を得ている。

参加者

検出バイアスを減らすため、TriNetXデータベースで、研究期間中に少なくとも2回の医療受診があり、PCR検査を受けた成人患者(≧18歳)のみを対象にした。PCR検査日を指標日として設定した。COVID-19ワクチン接種とその後の自己免疫現象との関連性は物議をかもしているため、私たちは、解釈を明確にするため、本研究を通じて、COVID-19ワクチン接種を受けた患者を意図的に対象とはしなかった。指標日以前に自己免疫疾患や腫瘍と診断された個体、指標日後30日以内に自己免疫疾患と診断されたか死亡した個体は除外した。COVID-19群はPCR検査の陽性結果に基づいて規定した(詳細コードは[補足資料](#))。このコホート構築のフローチャートは図1に示されている。対照群はCOVID-19未感染の参加者から成り、PCR検査が陰性の個体、PCR検査以外の他のCOVID-19関連の検査で陰性結果の個体、COVID-19に対するICD-10コードが一度も付与されなかった個体、と定義した。年齢、性別、人種、不利な社会経済状況、ライフスタイル関連変数、併存疾患に対して1:1の傾向スコア・マッチングを使用した。

手順

2つのコホート間のベースライン特徴の違いを調整するため、私たちは、以下の共変量因子を取り入れた。ベースライン特徴に関する情報を得るために、私たちは、指標日前の1年以内で、指標日の1日前までの記録を追跡した。人口統計的共変量には、指標日の年齢、性別、人種、健康に対して不利な社会経済的決定因子(住宅や経済環境に関連する問題(ICD-10コードZ59)、雇用や失業に関連する問題(ICD-10コードZ56)、教育と識字に関連する問題(ICD-10コードZ55)、リスク因子への職業曝露(ICD-10コードZ57)、によって表され

る)が含まれた。ライフスタイル関連変数には、タバコの使用(ICD-10 コード Z72.0、喫煙の代理指標として)、ニコチン依存(ICD-10 コード F17、喫煙の代理指標として)、アルコール性肝疾患(ICD-10 コード K70、アルコール使用の代理指標として)が含まれた。ベースライン併存疾患には、2型糖尿病(ICD-10 コード E11)、ビタミン D 欠乏症(ICD-10 コード E55)、脂質異常症(ICD-10 コード E78.5)、喘息(ICD-10 コード J45)、うつ病(ICD-10 コード F32)、慢性腎疾患(ICD-10 コード N18)、睡眠障害(ICD-10 コード G47)、精神活性物質使用(ICD-10 コード F10~F19)が含まれた。クレアチニン($\geq 1.5\text{mg/dL}$)、ヘモグロビン($\geq 12\text{g/dL}$)、体格指数(BMI:肥満は $\text{BMI} \geq 30\text{kg/m}^2$ と定義)、ヘモグロビン A1C($\geq 7\%$)、C 反応性タンパク質($\geq 40\text{mg/dL}$)を含む検査室測定を調査した。データが欠損している個体数は表 1 に報告されている。

転帰

本研究の主要転帰は、データベース内の対応する ICD-10 コードで規定された、関節リウマチ(ICD-10 コード M05~M06)、強直性脊椎炎(ICD-10 コード M45)、全身性エリテマトーデス(ICD-10 コード M32)、皮膚筋炎/多発性筋炎(ICD-10 コード M33)、全身性強皮症(ICD-10 コード M34)、シェーグレン症候群(ICD-10 コード M35.0)、混合結合組織疾患(ICD-10 コード M35.1)、ベーチェット病(ICD-10 コード M35.2)、リウマチ性多発筋痛症(ICD-10 コード M35.3)、血管炎(ICD-10 コード M30~31 または L95)、乾癬(ICD-10 コード L40)、炎症性腸疾患(ICD-10 コード K50~52)、セリアック病(ICD-10 コード K90.0)、1型糖尿病(ICD-10 コード E10)を含む新たに診断された自己免疫疾患とした。競合リスクに対処するため、私たちは、死亡率も二次転帰として含めた。転帰尺度のウォッシュアウト期間として 30 日の時間枠を用い、原発性バイアス(すなわち、SARS-CoV-2 感染後の自己免疫疾患の警戒強化と早期診断)を緩和した。両コホートは、指標日の 30 日後から 6 ヶ月まで追跡され、自己免疫疾患の発症リスクを推定した。

統計分析

私たちは、傾向スコア・マッチングを用いて、バランスの取れたベースライン特徴を持つ群を作成した。TriNetX の組み込み関数を採用し、年齢、性別、人種、不利な社会経済状況(住宅や経済環境に関連する問題、雇用と失業に関連する問題、教育と識字に関連する問題、リスク因子への職業曝露)、ライフスタイル関連の代理変数(タバコの使用、ニコチン依存、アルコール性肝疾患)、併存疾患に対して、最近傍マッチングにより 2 つの群を 1:1 でマッチングした。私たちは、標準化平均差(SMD)を用いて、傾向スコア・マッチングした集団におけるベースライン特徴のバランスを評価した。SMD <0.1 の変数ならどれでも充分マッチングしているとみなした。調整後ハザード比(aHR)を用いて、COVID-19 群と対照群の事象発生時間の分析に基づき、自己免疫疾患の相対リスクを定量化した。R の生存パッケージ 3.2~3 版を用いて、比例性の検定と一緒に、HR および関連する 95%信頼区間(95%CI)を計

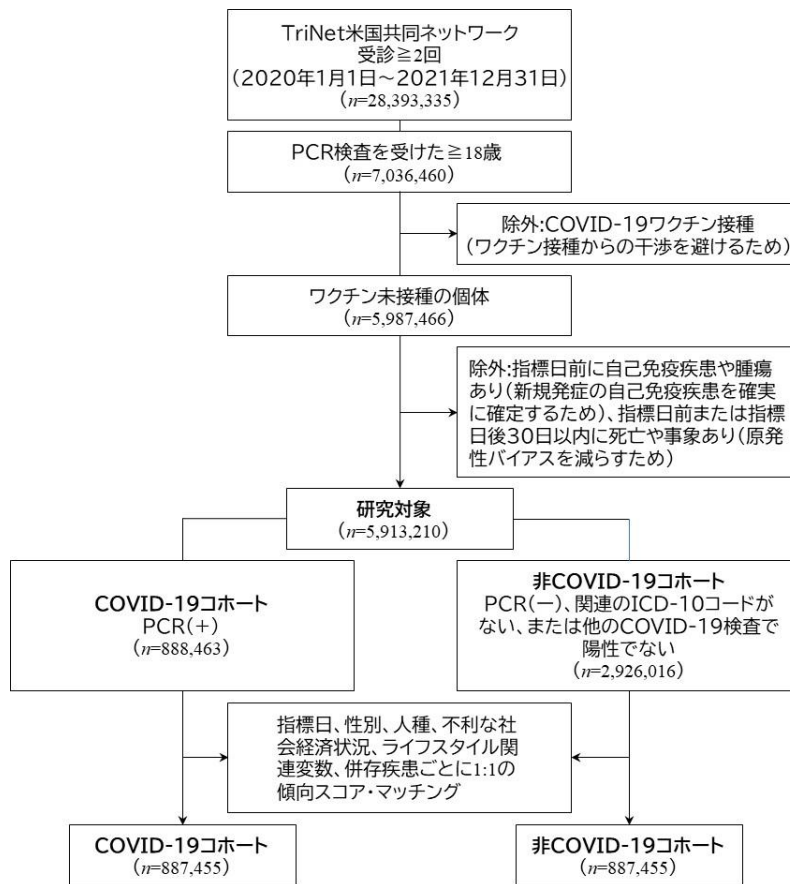


図 1. コホート構築のフローチャート

算するために、コックス比例ハザード・モデルを実施した。比例ハザード仮定は、TriNetX ネットワークに構築された一般化シェーンフェルド手法を用いて検定した。生存確率には Kaplan-Meier 法を用いた。統計的有意性は、両側の p 値 < 0.05 と定義した。

サブグループ分析で、COVID-19 生存者の自己免疫疾患リスクが性別、年齢、人種によって異なるかどうかを調査した。更に、自己抗体の存在が COVID-19 の重症度と関連していることが示されている研究が存在するため、私たちは、(COVID-19 の重症度の代理として) 入院/外来ごとに層別化した分析を行い、COVID-19 の重症度の違いが異なる転帰に繋がりが得るかどうかを明らかにした。更に、COVID-19 の有病率、医療サービスの構造、医療リソースの利用可能性に関して国ごとに地理的な違いがあるかもしれないため、「グローバル・ネットワーク」と「EMEA(ヨーロッパ、中東、アフリカ)ネットワーク」を使って感度分析も行い、結果の一貫性を検証した。更に、患者が一つ以上の、関心のある転帰と競合するかもしれない重篤な転帰を経験している場合、競合リスクが生じるだろう。競合リスクに対処するため、私たちは、マーニャらが提案した方法に基づき、私たちの研究における各転帰に対して、死亡率を競合イベントとして含めた。報告は、コホート研究に対する「日常的に観

察されて集められる健康情報を用いて行われる研究の報告(RECORD)」に関する声明により情報を得ている。

資金源の役割

本研究の資金提供者は、研究デザイン、データ収集、データ分析、データ解釈、報告書の作成に関与していない。

結果

研究対象者のベースライン特徴

傾向スコア・マッチングの後、COVID-19 と診断された患者($N=887,455$)と、検査陰性の参加者による対照群($N=887,455$)を本研究において規定した。選択プロセスを図 1 に示している。傾向スコア・マッチング前後の COVID-19 群と対照群の人口統計的特徴、併存疾患、検査室測定を表 1 に示す。COVID-19 コホートにいる参加者の平均年齢は、マッチング後の指標日時点で約 45.2 歳(標準偏差:17.6 歳)だった。COVID-19 感染者の約 57.4%が女性で、主要な人種は白人(64.4%)だった。2 つの群は人口統計の分布、併存疾患、検査室測定に関して良好にマッチングされていた($SMD<0.1$)。

COVID-19 群と対照群における自己免疫疾患の発生率

私たちは、6 ヶ月間の経過観察追跡で、COVID-19 群と対照群における自己免疫疾患リスクを推定した(図 2 と [補足表 S1](#))。COVID-19 症例は、関節リウマチ(aHR:2.98、95%CI:2.78~3.20)、強直性脊椎炎(aHR:3.21、95%CI:2.50~4.13)、全身性エリテマトーデス(aHR:2.99、95%CI:2.68~3.34)、皮膚筋炎/多発性筋炎(aHR:1.96、95%CI:1.47~2.61)、全身性強皮症(aHR:2.58、95%CI:2.02~3.28)、シェーグレン症候群(aHR:2.62、95%CI:2.29~3.00)、混合結合組織疾患(aHR:3.14、95%CI:2.26~4.36)、ベーチェット病(aHR:2.32、95%CI:1.38~3.89)、リウマチ性多発筋痛症(aHR:2.90、95%CI:2.36~3.57)、血管炎(aHR:1.96、95%CI:1.74~2.20)、乾癬(aHR:2.91、95%CI:2.67~3.17)、炎症性腸疾患(aHR:1.78、95%CI:1.72~1.84)、セリアック病(aHR:2.68、95%CI:2.51~2.85)、1 型糖尿病(aHR:2.68、95%CI:2.51~2.85)、死亡率(aHR:1.20、95%CI:1.16~1.24)について著しく高いリスクを有していることが分かった。また、自己免疫疾患のすべての転帰に関するカプラン・マイヤー曲線は、2 つのコホート間に確率の差があることを示した(ログ・ランク検定、 $p<0.001$ 、図 3)。

表 1 研究の被験者のベースライン特徴(PSM マッチング前後)

	マッチング前				マッチング後			
	COVID-19 コホート (n=888,463)	非 COVID-19 コホート (n=2,926,016)	標準化差	p 値	COVID-19 コホート (n=887,455)	非 COVID-19 コホート (n=887,455)	標準化差	p 値
指標日時点の年齢								
平均±SD	45.2 ± 17.6	46.7 ± 18.5	0.083	<0.001	45.2 ± 17.6	45.1 ± 17.6	0.005	0.001
性別								
女性	510,200 (57.4)	1,633,065 (55.8)	0.033	<0.001	509,494 (57.4)	508,254 (57.3)	0.003	0.06
男性	377,971 (42.5)	1,291,191 (44.1)	0.032	<0.001	377,669 (42.6)	378,916 (42.7)	0.003	0.058
欠損	292 (00.0)	1,760 (00.1)	0.013	<0.001	292 (00.0)	285 (00.0)	<0.001	0.771
人種								
白人	572,496 (64.4)	1,916,777 (65.5)	0.022	<0.001	571,870 (64.4)	570,595 (64.3)	0.003	0.046
黒人またはアフリカ系アメリカ人	182,253 (20.5)	553,192 (18.9)	0.04	<0.001	181,942 (20.5)	183,503 (20.7)	0.004	0.004
アジア人	16,737 (01.9)	62,705 (02.1)	0.018	<0.001	16,763 (01.9)	16,764 (01.9)	<0.001	0.877
アメリカ・インディアン	3,082 (00.3)	9,995 (00.3)	0.001	0.454	3,081 (00.3)	3,008 (00.3)	0.001	0.349
ネイティブ・ハワイアン	1,553 (00.2)	4,339 (00.1)	0.007	<0.001	1,549 (00.2)	1,579 (00.2)	0.001	0.591
欠損または不明	112,342 (12.6)	379,008 (13.0)	0.009	<0.001	112,250 (12.7)	112,006 (12.6)	0.001	0.54
社会経済状況								
住宅/経済環境の問題	5,242 (00.6)	14,409 (00.5)	0.013	<0.001	5,187 (00.6)	4,168 (00.5)	0.016	<0.001
雇用と失業の問題	2,124 (00.2)	5,097 (00.2)	0.014	<0.001	2,066 (00.2)	1,663 (00.2)	0.01	<0.001
教育と識字に関連する問題	307 (00.0)	700 (00.0)	0.006	<0.001	305 (00.0)	211 (00.0)	0.006	<0.001
リスク因子への職業曝露	382 (00.0)	729 (00.0)	0.01	<0.001	375 (00.0)	268 (00.0)	0.006	<0.001
ライフスタイル								
タバコの使用(喫煙)	18,356 (02.1)	46,984 (01.6)	0.034	<0.001	18,084 (02.0)	16,441 (01.9)	0.013	<0.001
ニコチン依存(喫煙)	48,280 (05.4)	171,048 (05.8)	0.018	<0.001	48,143 (05.4)	46,543 (05.2)	0.008	<0.001
アルコール性肝疾患(アルコール飲料)	2,662 (00.3)	10,471 (00.4)	0.01	<0.001	2,654 (00.3)	2,019 (00.2)	0.014	<0.001
併存疾患(有)								
2 型糖尿病	83,751 (09.4)	188,593 (06.4)	0.11	<0.001	82,856 (09.3)	82,661 (09.3)	0.001	0.615
ビタミン D 欠乏症	40,384 (04.5)	71,514 (02.4)	0.115	<0.001	39,506 (04.5)	40,363 (04.5)	0.005	0.002
脂質異常症	82,991 (09.3)	200,600 (06.9)	0.091	<0.001	82,179 (09.3)	81,712 (09.2)	0.002	0.226
喘息	47,052 (05.3)	106,079 (03.6)	0.081	<0.001	46,545 (05.2)	45,822 (05.2)	0.004	0.015
うつ病	59,941 (06.7)	140,009 (04.8)	0.084	<0.001	59,261 (06.7)	56,987 (06.4)	0.01	<0.001
慢性腎疾患	38,775 (04.4)	77,650 (02.7)	0.093	<0.001	38,002 (04.3)	35,837 (04.0)	0.012	<0.001

睡眠障害	64,454 (07.3)	143,362 (04.9)	0.099	<0.001	63,623 (07.2)	62,816 (07.1)	0.004	0.019
精神活性物質使用	67,878 (07.6)	248,822 (08.5)	0.032	<0.001	67,694 (07.6)	63,609 (07.2)	0.018	<0.001
検査室								
BMI								
n(%)	241,939 (27.2)	749,036 (25.6)			241,219 (27.2)	245,367 (27.6)		
平均±SD、kg/m ²	30.5 ± 7.1	29.5 ± 6.8	0.144	<0.001	30.5 ± 7.1	30.3 ± 7.0	0.028	<0.001
≥30kg/m ² 、n(%)	126,078 (14.2)	334,120 (11.4)	0.083	<0.001	125,459 (14.1)	124,525 (14.0)	0.003	0.044
欠損	646,524 (72.8)	2,176,980 (74.4)			646,236 (72.8)	642,088 (72.4)		
CRP								
n(%)	53,292 (06.0)	79,610 (02.7)			53,031 (06.0)	25,957 (02.9)		
平均±SD、mg/L	36.2 ± 59.7	29.6 ± 58.6	0.111	<0.001	36.2 ± 59.7	28.9 ± 57.8	0.125	<0.001
≥40 mg/L、n(%)	18,699 (02.1)	17,165 (00.6)	0.132	<0.001	18,594 (02.1)	5,450 (00.6)	0.128	<0.001
欠損	835,171 (94.0)	2,846,406 (97.3)			834,424 (94.0)	861,498 (97.1)		
クレアチニン								
n(%)	379,705 (42.7)	1,126,839 (38.5)			378,775 (42.7)	355,248 (40.0)		
平均±SD、mg/dL	1.1 ± 1.9	1.0 ± 1.9	0.014	<0.001	1.1 ± 1.9	1.1 ± 1.9	0.002	0.351
≥1.5 mg/dL、n(%)	47,258 (05.3)	112,483 (03.8)	0.071	<0.001	46,775 (05.3)	38,611 (04.4)	0.043	<0.001
欠損	508,758 (57.3)	1,799,177 (61.5)			508,680 (57.3)	532,207 (60.0)		
ヘモグロビン								
n(%)	364,755 (41.1)	1,127,923 (38.5)			363,828 (41.0)	355,105 (40.0)		
平均±SD、g/dL	13.0 ± 2.1	13.0 ± 2.2	0.008	<0.001	13.0 ± 2.1	13.0 ± 2.2	0.009	<0.001
≥12g/dL、n(%)	308,009 (34.7)	927,016 (31.7)	0.063	<0.001	307,303 (34.6)	290,399 (32.7)	0.04	<0.001
欠損	523,708 (58.9)	1,798,093 (61.5)			523,627 (59.0)	532,350 (60.0)		

太字フォントは標準化差>0.1であることを示す。患者数が10人以下の場合、結果は10と表示される。

BMI:体格指数、CRP:C反応性タンパク質

傾向スコア・マッチングは、指標日時点での年齢、性別、人種、住居と経済環境に関連する問題(社会経済状況の代理指標)、雇用と失業に関連する問題、教育と識字に関連する問題、リスク因子への職業上曝露、2型糖尿病、ビタミンD欠乏症、脂質異常症、喘息、アルコール性肝疾患、ニコチン依存、タバコの使用(喫煙の代理指標)、精神活性物質使用による精神障害と行動障害、うつ病エピソード、慢性腎臓病(CKD)、睡眠障害、BMIの特徴、において実施した。

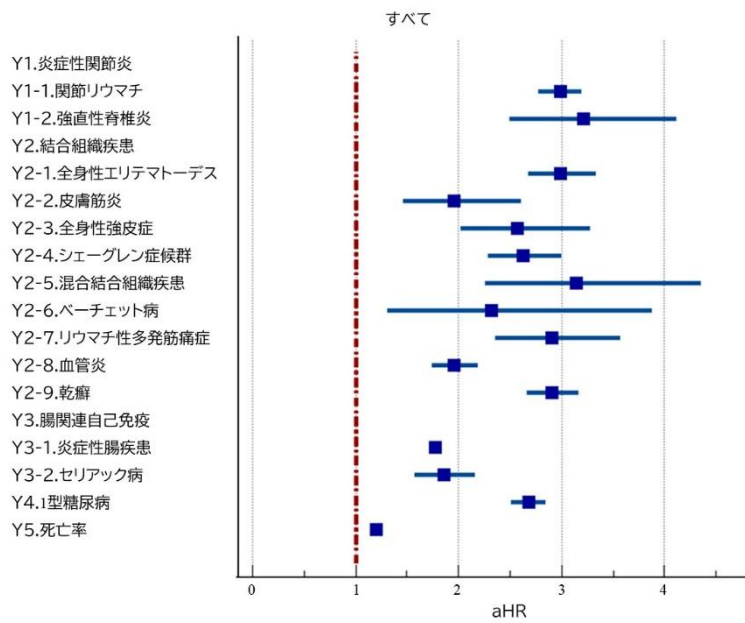


図2. 転帰のフォレスト・プロット

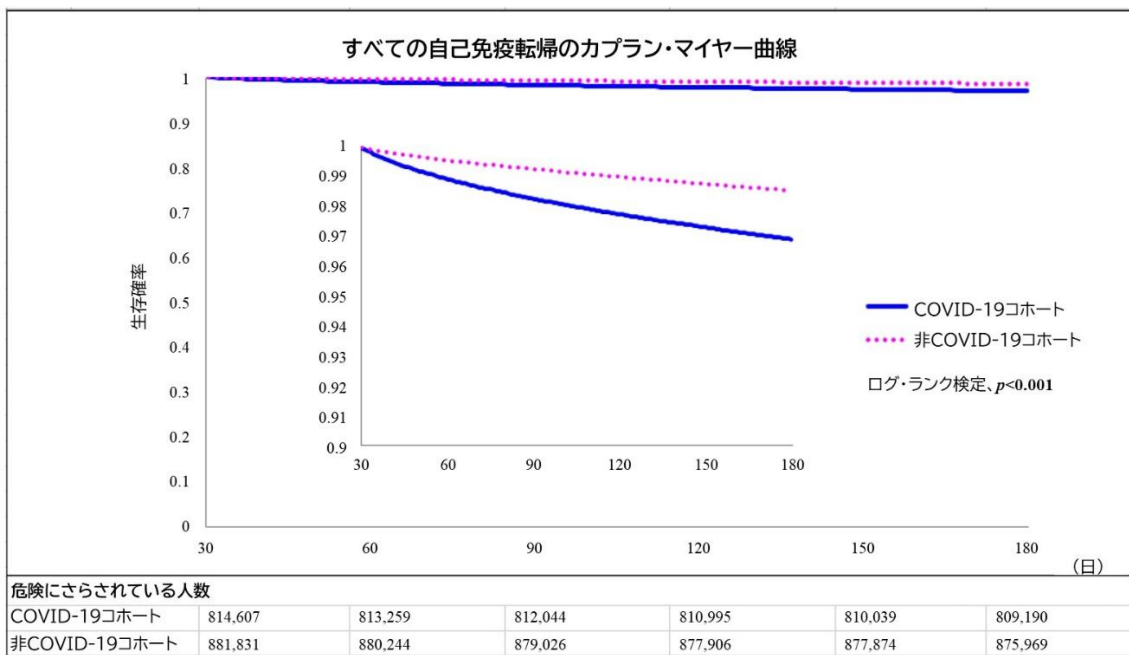


図3. すべての自己免疫転帰のカプラン・マイヤー曲線

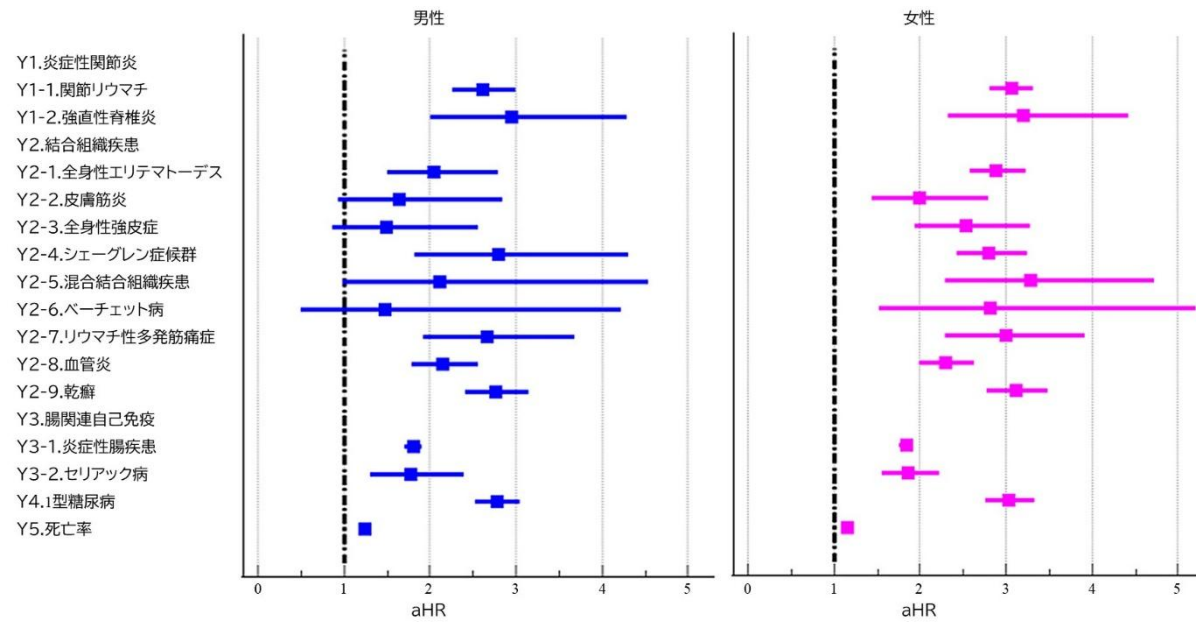


図 4. 性別ごとに層別化した転帰のフォレスト・プロット

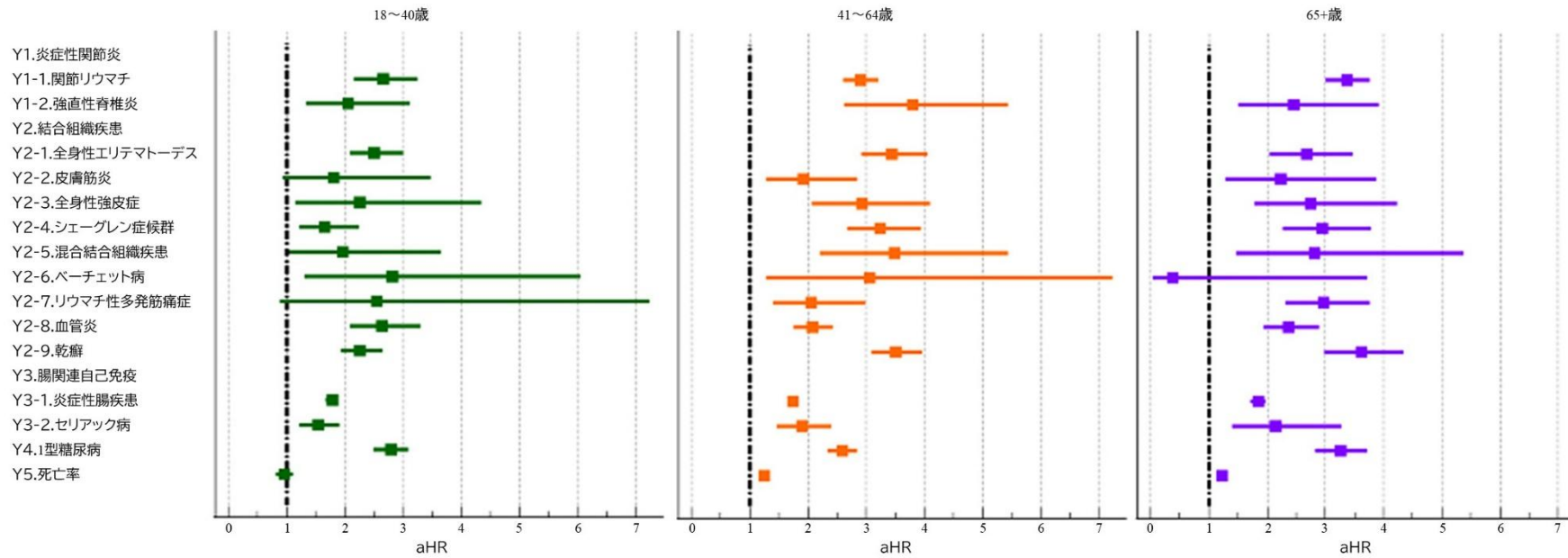


図5. 年齢ごとに層別化した転帰のフォレスト・プロット

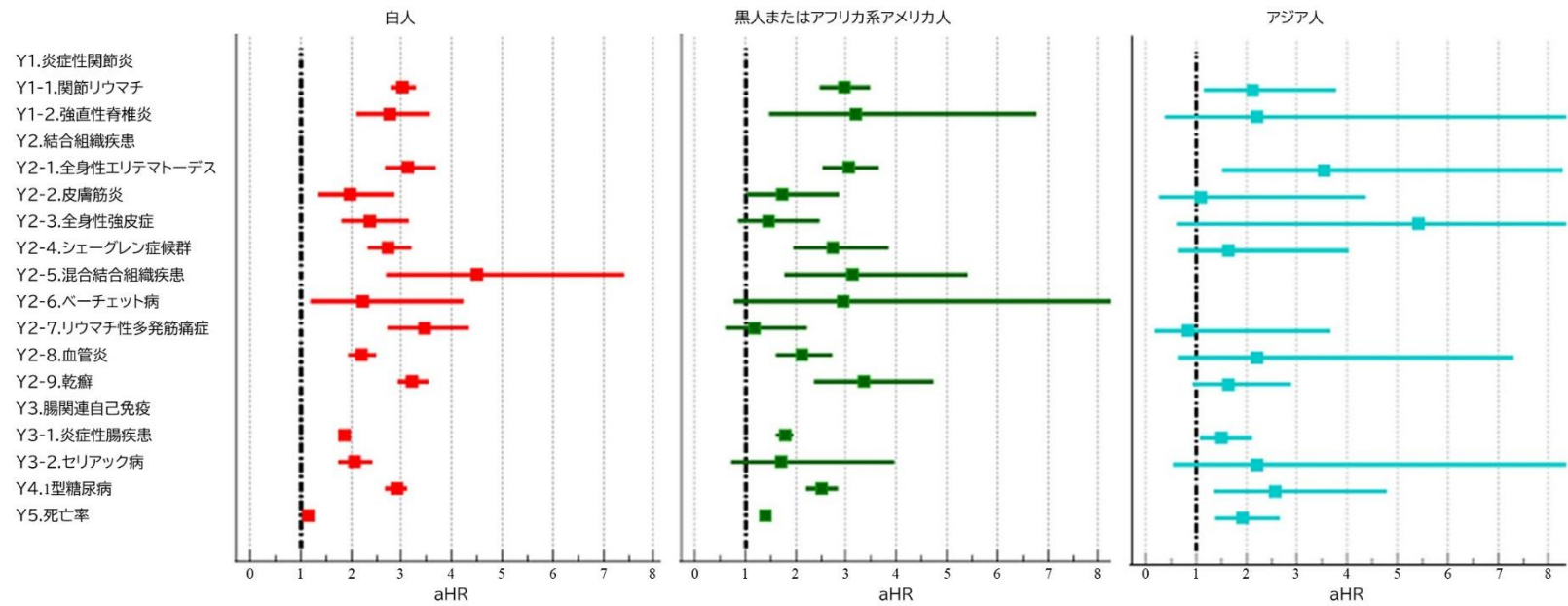


図 6. 人種ごとに層別化した転帰のフォレスト・プロット

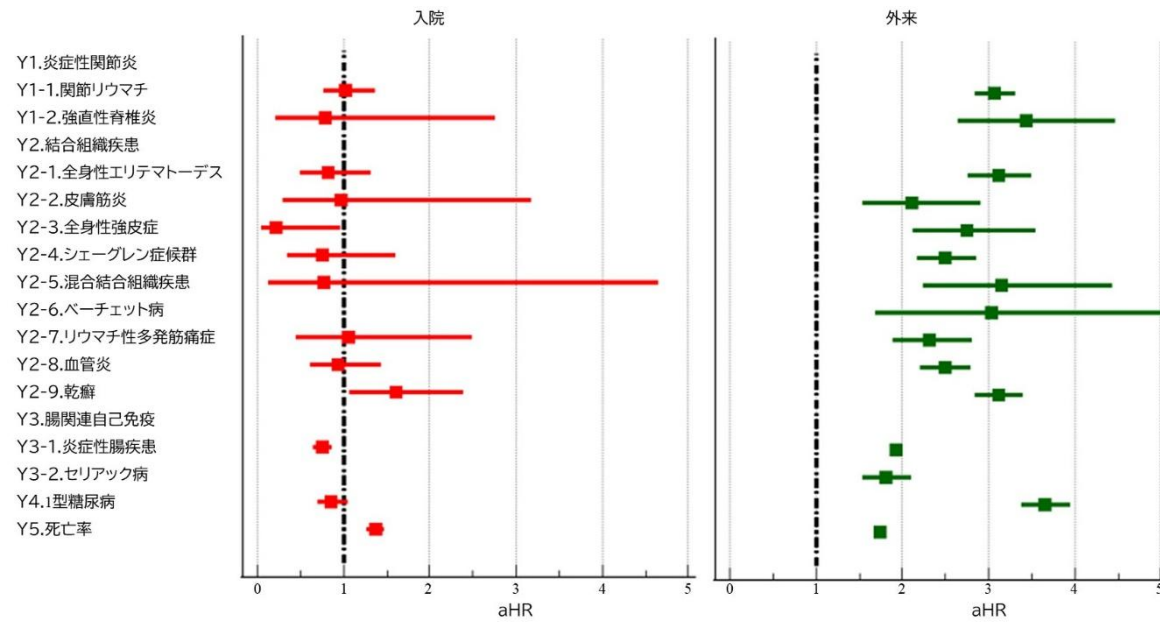


図 7. 疾患の重症度ごとに層別化した転帰のフォレスト・プロット

サブグループ分析

更に、私たちは、性別、年齢、人種に基づくサブグループにおいて自己免疫疾患の発症リスクを調査した。殆どの自己免疫疾患のリスクは、男性と女性の COVID-19 感染者の間で類似していた(図 4 と [補足表 S2](#))。しかし、皮膚筋炎、全身性強皮症、混合結合組織疾患、ベーチェット病のリスクは、女性の COVID-19 感染者だけが有意だった。COVID-19 感染者における自己免疫疾患のリスクは、年齢サブグループにわたり概ね類似していた(図 5 と [補足表 S3](#))。しかし、皮膚筋炎、リウマチ性多発筋痛症、死亡率のリスクは 18~40 歳のグループで顕著ではなく、ベーチェット病のリスクは ≥ 65 歳のグループで顕著ではなかった。COVID-19 感染者における自己免疫疾患のリスクは、人種サブグループにわたって不均一だった(図 6 と [補足表 S4](#))。対照群と比較して、COVID-19 コホートは、白人において、すべての自己免疫疾患と死亡率のリスクが有意に高く(aHR:1.15、95%CI:1.10~1.20)、黒人において、乾癬(aHR:3.36、95%CI:2.37~4.76)、強直性脊椎炎のリスクが高く(aHR:3.18、95%CI:1.49~6.79)、アジア人において、全身性エリテマトーデスのリスクが高かった(aHR:3.56、95%CI:1.53~8.29)。

感度分析

入院患者(PCR 検査後 4 週間以内に入院した患者)と外来治療で層別化した私たちの分析において、入院と外来の COVID-19 感染者の間で自己免疫疾患の発症リスクにいくつかの不整合が認められた(図 7 と [補足表 S5](#))。COVID-19 は、外来患者のすべての自己免疫疾患と死亡率のリスク増加と関連した。COVID-19 入院患者は、乾癬(aHR:1.60、95%CI:1.07~2.40)と死亡率(aHR:1.37、95%CI:1.27~1.48)のリスクが増加するが、全身性強皮症(aHR:0.21、95%CI:0.05~0.97)と炎症性腸疾患(aHR:0.76、95%CI:0.65~0.87)のリスクは有意に低いことが分かった。「グローバル・ネットワーク」を用いた私たちの追加研究の結果は、「米国共同研究ネットワーク」を用いた分析の主な調査結果と概ね一致した([補足表 S6](#))。しかし、「EMEA(ヨーロッパ、中東、アフリカ)ネットワーク」を使うと、異なる結果が見られた。競合リスクを脇に置いて、COVID-19 は、依然としてすべての自己免疫疾患のリスク増加と有意に関連した([補足表 S7](#)、[補足図 S1](#))。しかし、調整後ハザード比は、競合リスクを脇に置かないオリジナル・モデルと比較すると、低かった。

考察

米国の多機関の「共同研究ネットワーク」による現在の大規模傾向スコア・マッチング研究では、COVID-19 に対する PCR 検査結果が陽性の患者は、「PCR 検査陰性」の COVID-19 未感染対照群と比較した場合、関節リウマチ、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、全身性強皮症、シェーグレン症候群、混合結合組織疾患、ベーチェット病、リウマチ性多発筋痛症、血管炎、乾癬、炎症性腸疾患、セリアック病、1 型糖尿病、を含む自己免疫疾患と死亡率のリスクが有意に高いことが示された。この結果は、TriNetX の別のデータセットで交差検証された。性別と年齢別のサブグループ分析の結果は概ね一貫した。人種別の

サブグループ分析の結果では、いくつかの人種上の不均衡が認められた。COVID-19 非感染対照群と比較すると、COVID-19 感染者は、白人ですべての自己免疫疾患と死亡率の有意に高いリスクと関連があり、黒人で乾癬と強直性脊椎炎の高いリスクと関連があり、アジア人で全身性エリテマトーデスの高いリスクと関連があった。また、入院と外来の COVID-19 感染者の間で自己免疫疾患のリスクにいくつかの不整合が認められた。COVID-19 は、外来患者の間ですべての自己免疫疾患と死亡率のリスクの増加と関連する一方で、COVID-19 入院患者は乾癬と死亡率のリスクが増加するが、全身性強皮症と炎症性腸疾患のリスクは有意に低いことが分かった。

ウイルスはヒト免疫系に影響を与える環境因子に重要な役割を果たす。サイトメガロウイルスやエプスタイン・バー・ウイルスは、多くの自己免疫疾患と連携しているウイルスの例であり、今や SARS-CoV-2 もそのリストに加えられる可能性がある。このような現象の背後にある明確なメカニズムは不明である。最近の研究によると、ウイルスは分子擬態、エピトープ拡散、バイスタンダー活性化を含む異なるメカニズムを通じて自己免疫を引き起こす可能性がある。私たちは、COVID-19 の長期炎症が免疫系を動作させ、自己抗原と構造的類似性を共有するウイルス抗原に対する抗体を作り出し、更に、自己抗原と非自己抗原の両方に対する交差反応応答へと導くかもしれない、と仮説を立てた。また、SARS-CoV-2 感染後の炎症や免疫応答の過剰刺激や調節障害は、感染しやすい個体において、観察された疾患を引き起こす他の環境的攪乱に寄与するかもしれない。カナスは、COVID-19 が2つの因子 — 結果として自己抗原への自己耐性の喪失をもたらす自然免疫と獲得免疫の一時的な機能障害、そして自己免疫の素因的条件を有する人たちにおける不適切な免疫再構築 — によって自己免疫状態を引き起こす、という理論を提唱した。更に、前述の自己免疫現象は、ポスト COVID-19 症候群(PCS)の発症にも寄与しているかもしれない。PCSにおいてまだ見ぬ自己免疫に関する現在の証拠を踏まえると、私たちは、十分な経過観察期間があれば COVID-19 症例における自己免疫疾患の発生率は更に高まると予想することができる。更に、COVID-19 と自己免疫疾患との関連に寄与し得る他の潜在的なメカニズムも存在する。例えば、過去の研究では、過剰な好中球細胞外トラップが関節リウマチや筋炎に関与し、好中球細胞外トラップは COVID-19 の機序とも関連することが報告されている。これに反して、ウイルスが自己免疫に対して防御的な役割を果たすことができ、それによってウイルス感染が調節免疫応答を引き起こし、翻って自己免疫反応の発生を防ぐ、という証拠も増えている。ウイルス感染が自己免疫に及ぼす二重の影響は、異なる宿主、ウイルス、環境因子によって調整されている、とするのが妥当である。

更に、SARS-CoV-2 の重要なウイルス融合タンパク質であるアンジオテンシン変換酵素2(ACE-2)が血管内皮細胞により広く発現しており、そのため SARS-CoV-2 が血管内皮に侵入して血管炎を引き起こすと提案されている。SARS-CoV-2 は ACE-2 受容体に結合し、免疫細胞の活性化と再分布を引き起こす。ACE-2 受容体は、肺と小腸の上皮組織に豊富に存在することが知られている。興味深いことに、私たちの研究では、COVID-19 コホートは入院患者の炎症性腸疾患と全身性強皮症のリスク低下と関連していることが分かった。感

感染症が炎症性腸疾患を引き起こし得るかどうかはまだ不確かだが、疾患に関する現在の病態生理学の知見から、感染症と炎症性腸疾患の発症との関連が示唆されている。しかし、私たちの研究の結果は、入院中の COVID-19 感染者は炎症性腸疾患のリスクが低いことを示しており、このことは初期の研究と一致する。ハディらによると、COVID-19 は大腸内視鏡検査や軟性 S 状結腸鏡検査のような検査方法に障壁を作り、その結果、炎症性腸疾患の短期的な過小診断をもたらしている可能性がある。

全身性強皮症は、主に 40~50 歳の個体に影響を及ぼす稀な自己免疫疾患である。血管損傷、免疫系の調節障害とともに、皮膚や内臓器官の線維化が特徴である。ウイルス感染やインターフェロンが、遺伝的素因のある患者において、全身性強皮症の機序に重要な役割を果たしていることはよく知られている。フィネスキは、全身性強皮症の診断と一致する皮膚症状、消化管症状、自己抗体産生、放射線学的所見を伴う COVID-19 感染の症例を提示した。COVID-19 が、遺伝的に罹りやすい可能性があるゆえに、その患者に全身性強皮症を引き起こしたのだと疑われた。しかし、私たちの研究で、入院中の COVID-19 感染者において全身性強皮症のリスクが低いことが分かった。私たちは、全身性強皮症の診断を確定するのに正確な経過観察が不足しているゆえに、全身性強皮症が過小診断されていることが可能性のある説明になるかもしれない、と推測した。一方で、このことは、SARS-CoV-2 が標的細胞内の ACE-2 を下方制御し、過剰なアンジオテンシン II を産生させ、炎症、血管収縮、細胞増殖、最終的には肺線維症を順繰りに促進する、異なる機序経路を示しているのかもしれない。私たちの研究で見つかった不整合は、他の全身性自己免疫疾患とは異なる遺伝的素因を持つ全身性強皮症によって引き起こされている可能性がある、と仮説を立てることができるだろう。

COVID-19 が自己免疫疾患の発症に及ぼす影響は、人種サブグループによって異なっているかもしれない。しかし、関連する既存の文献は乏しい。全体として、COVID-19 に感染した場合、黒人の患者は強直性脊椎炎と乾癬に罹りやすい集団である一方、アジア系の患者は全身性エリテマトーデスに罹りやすいように思える。自己免疫疾患のリスク増加の主要因となるかもしれない因子には、遺伝的特性、ライフスタイルの特徴、そして細菌、ウイルス、薬物や金属の有害な服用、への環境曝露、が含まれる。更に、遺伝的素因と環境因子が相互作用する可能性もある。ジャマリアリアらの研究によると、黒人の患者は、強直性脊椎炎の白人の患者よりも、HLA-B27 の頻度が低いだけでなく、疾患が重症化する。黒人の患者は、遺伝的な違いにより疾患が重症化するのかもしれない、その結果、より重篤な影響を被った黒人の患者は強直性脊椎炎と診断されやすい。ポノメッティらは、イタリアで、SARS-CoV-2 感染によって引き起こされた血管炎を伴う全身性エリテマトーデスの症例を発表した。この疾患の発症と活動性は、遺伝的素因、環境刺激、ホルモン環境の組み合わせに依存する。更に、張らは、民族グループにわたって見られる遺伝的な類似点と相違点を見出し、アジア系統の人たちにおいて SLE の高い発生率の遺伝的根拠を支持する証拠の数を増やした。私たちの研究には、いくつかの独自の利点がある。研究デザインと症例確認は、縦断的研究で確固たる結論に達するために最も重要な 2 つの要素であるため、私たちは、曝露群と対照

群の妥当性に対して「検査陰性デザイン」を用いた。交絡バイアスの可能性があることは、傾向スコア・マッチングを通じて考慮されている。更に、私たちは、自己免疫疾患の将来的な監視に対するリスクが高いサブ集団を特徴づけるサブグループ分析だけでなく、この調査結果を裏づける複数の感度分析も実施した。私たちは、「グローバル・ネットワーク」を用いて概ね一貫した結果を得たので、自己免疫疾患の転帰の発症リスクは世界的に明白だった。しかし、「EMEA(ヨーロッパ、中東、アフリカ)ネットワーク」では異なる結果が認められ、COVID-19 の有病率、医療サービスの構造、医療の利用可能性の地域差が起因している可能性がある。これらの調査結果を独立したデータセットで裏づけるには、更なる研究が推奨される。

私たちは、この研究にいくつかの限界があることを認める。第一に、私たちが使用したデータベースには、電子カルテ研究に固有の弱点がある。自己免疫疾患の診断の定義は、医師が報告する ICD-10-CM コードに依存しており、バイアスを避けるために検証済みの定義を使用したものの、臨床基準で作成された診断よりも正確さが劣っているかもしれない。社会経済状況やライフスタイルはデータベースで利用できないため、私たちは代理変数を使用した。これらの交絡因子の調整の妥当性には偏りがあるかもしれない。また、データベースは、ソースとなる集団を、研究期間中に医療保険に加入し、医療受診した成人患者に限定した。更に、指標日より前に自己免疫疾患や腫瘍と診断された個体、指標日後 30 日以内に自己免疫疾患と診断されたか死亡した個体、COVID-19 ワクチンを接種した個体を除外した。従って、私たちの結論の一般化可能性は制約される。TriNetX は、参加している HCO の固有性や、データセットへの寄与に関する情報を提供していないので、私たちは、病院レベルでの異質性を考慮できなかった。経過観察の欠如や検査室測定値の欠損がある参加者も、私たちの調査結果を偏らせている可能性がある。私たちは、経過観察への欠如の効果を軽減するために、少なくとも 2 回の診察を受けた参加者のみを対象とした。第二に、新たに診断された自己免疫疾患の患者について、COVID-19 中に産生された自己抗体のレベルやタイプが利用できなかった。SARS-CoV-2 の特定の変異型、関連する自己免疫疾患、このプロセスに参与する COVID-19 関連分子パターンの性質、も更なる調査を必要とする。第三に、この研究では、COVID-19 が、その後の自己免疫疾患に対する固有の誘因か非固有の誘因かを区別することができない。つまり、COVID-19 後に診断された自己免疫疾患を患う人たちは、たとえ SARS-CoV-2 に感染していなくても、他の環境誘因に応答して疾患を必然的に発症する。第四に、パンデミック中に多くの人が医療制度を避けているため、誤分類バイアスと監督バイアスがこの研究に対する懸念事項となる。しかし、対照群が PCR 検査を受け、本研究期間中に COVID-19 に感染していないことを確認するため、私たちは検査陰性デザインを用いた。この研究では、私たちは、誤分類バイアスと監督バイアスは最小限だったと考えている。更に、私たちの症例グループと、COVID-19 検査室で公的に確認された症例(疾病予防管理センターCDC、[COVID-19 データ・トラッカー](#)から得られた)との間で、私たちは適合度検定を実施した。その結果は、本研究における COVID-19 症例が、CDC の検査室で確認された COVID-19 症例と著しく異なっているかもしれないことを示

した(ピアソンの r の効果サイズは、性別、年齢、民族それぞれに対して0.0735、0.081、0.0289、[補足表 S8](#))。最後になったが、早期または未診断の自己免疫疾患を患っている患者は SARS-CoV-2 に感染しやすい可能性があるかもしれないので、この研究には逆因果関係の可能性もある。逆因果関係を避けるため、私たちは、検査の 30 日後に経過観察を開始し、6 ヶ月まで継続した。

結論として、私たちの予備データは、COVID-19 が様々な自己免疫疾患の著しく異なるリスクと関連していることを示唆する。医師が、進行中のパンデミックおよび長期的なパンデミック後のフェーズで適切に対応するためには、関連する考え方をもち、これらの自己免疫症状を認識することが不可欠である。ワクチン接種が自己免疫疾患の発症に及ぼす影響も今後研究するべきである。