

## COVID-19 後の自己免疫性および自己炎症性結合組織障害の長期リスク

ヨン・ウ・ホ、ジェ・ジュン・チョン、ミン・チョル・ハ、ユ・ヒョン・キム、ソラム・イ

### 概要

**重要性:**COVID-19 と、自己免疫性および自己炎症性結合組織障害との関連性を調査した研究は殆どない。しかし、長期観察による研究は依然として不十分である。

**目的:**COVID-19 後の自己免疫性および自己炎症性疾患の長期リスクを長期観察期間にわたり調査すること。

**デザイン、環境、参加者:**この後ろ向き全人口ベースの研究では、韓国疾病管理庁-COVID-19-国民健康保険制度(K-COV-N)コホートを調査した。2020年10月8日～2022年12月31日までに COVID-19 と確定した個体と、2018年に一般健康診断に参加した個体の中から特定された対照群を本分析の対象とした。

**曝露:**確定された COVID-19。

**主要転帰と尺度:**COVID-19 後の患者における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。人口統計的特徴、一般健康データ、社会経済状況、併存疾患プロフィールといった様々な共変量は、逆確率重み付けを用いてバランスを取った。

**結果:**COVID-19 に感染した 3,145,388 人と、180 日を超える観察期間の 3,767,039 人の対照群から成る合計 6,912,427 人の参加者(男性:53.6%、平均[SD]年齢:53.39[20.13]歳)を対象とした。円形脱毛症(調整後ハザード比[AHR]:1.11[95%CI:1.07～1.15])、全頭脱毛症(AHR:1.24[95%CI:1.09～1.42])、白斑(AHR:1.11[95%CI:1.04～1.19])、ベーチェット病(AHR:1.45[95%CI:1.20～1.74])、クローン病(AHR:1.35[95%CI:1.14～1.60])、潰瘍性大腸炎(AHR:1.15[95%CI:1.04～1.28])、関節リウマチ(AHR:1.09[95%CI:1.06～1.12])、全身性エリテマトーデス(AHR:1.14[95%CI:1.01～1.28])、シェーグレン症候群(AHR:1.13[95%CI:1.03～1.25])、強直性脊椎炎(AHR:1.11[95%CI:1.02～1.20])、水疱性類天疱瘡(AHR:1.62[95%CI:1.07～2.45])は、COVID-19 群の高リスクと関係があった。サブグループ分析により、男性と女性、40歳未満と40歳と40歳より上、を含む人口統計的因子が、自己免疫性および自己炎症性転帰のリスクと多様な関連性を呈することが明らかとなった。更に、集中治療室への入院が必要な重度の COVID-19 感染、デルタ期、ワクチン未接種が、高リスクと関係があった。

**結論と適用可能性:**長期の経過観察期間を伴うこの後ろ向きコホート研究により、COVID-19 と、様々な自己免疫性および自己炎症性結合組織障害の長期リスクとの関連性が分かった。COVID-19 後は、人口統計的因子、疾患の重症度、ワクチン接種状況を考慮した患者の長期的なモニタリングとケアが、これらのリスクを軽減するために非常に重要である。

## 導入

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2型(SARS-CoV-2)によって引き起こされた COVID-19 パンデミックは、即時的かつ長期的な医療的影響を含む、世界の健康に比類なき課題をもたらしている。急性呼吸窮迫症候群、心血管疾患、急性腎不全を含む COVID-19 の即時的な波紋は十分に立証されているが、拡張された効果、特に自己免疫性および自己炎症性疾患は完全には解明されていない。

SARS-CoV-2 は潜在的に体内の自己耐性機構に干渉し、交差反応を通じて自己免疫応答を引き起こし、自己免疫疾患の発症をもたらす可能性があるため、COVID-19 は自己免疫疾患と関係がある。特に、乾癬、炎症性関節炎、バセドウ病にリンクする抗環状シトルリン化ペプチド抗体や、ギラン・バレー症候群に関係のある抗核抗体を含む多様な自己抗体が、SARS-CoV-2 に感染した個体から発見されている。

最近の研究では、COVID-19 が全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ(RA)、血管炎、クローン病、円形脱毛症といった、いくつかの自己炎症性結合組織疾患のリスクを高める可能性があることが示されている。それにも拘らず、これらの研究の多くは、経過観察期間が短いため、一般的に痛みを伴わずに発症し、ゆっくりと悪化していく自己免疫疾患の変化を評価するには不十分であり、そういったことから、長期リスク評価の必要性を強調している。そこで、本研究では、COVID-19 後の自己免疫性および自己炎症性疾患の長期リスクを、長期観察期間を用いて調査した。

## 方法

### データ・ソース

本研究は「疫学における観察研究の報告の強化(STROBE)」ガイドラインに従って報告され、匿名化されたデータの利用に関して韓国国家生命倫理委員会の承認を受けた。韓国の国民健康保険制度(NHIS)は、韓国人口の99%以上を網羅し、社会経済状況、医療サービスの利用、診断記録、施された医療手順、処方された薬を含む、包括的な患者情報を提供する。韓国疾病管理庁の COVID-19 登録簿は、診断日、感染様式、COVID-19 ワクチン接種プロファイルを含む、確定された COVID-19 症例に関する詳細な情報を集約している。韓国では、2022年3月以前、もっぱらポリメラーゼ連鎖反応(PCR)検査を通じて COVID-19 を確定した。しかし、2022年3月以降、迅速抗原検査(RAT)によって医師が確定した陽性結果も、確定症例として認められた。RAT の結果が陽性、または感染者と濃厚接触した個体は、確認のために医療施設での受診を強く推奨された。従って、このデータベースには、PCR 陽性結果、または医師によって確定された RAT 陽性結果の症例が含まれる。プライマリ・コホートは、NHIS と韓国疾病管理庁のデータベース(K-COV-N)を組み合わせで定めた。匿名化データを用いたため、韓国国家生命倫理委員会はインフォームド・コンセントの要件を免除した。

## 研究対象

K-COV-N コホートから、2018年に一般健康診断を受けた、合計で15,076,899人の参加者となる個体を最初に特定した(図1)。韓国政府が実施する一般健康診断は、従業員、世帯主、40歳以上の個人に対して1年または2年ごとに提供される。この診断には、血液検査、尿検査、人体計測を含む様々な健康評価が含まれる。また、構造化された質問票を通じて個人の生活様式や行動に関するデータを収集する。データ容量とプライバシーに対する懸念に関するデータ提供者のポリシーにより、9,945,450人の個体のサブセットが、いかなる選択基準もなく、分析のために無作為に抽出された。人間ドック・データが不完全な記録を削除した後、最終コホートは9,864,894人の参加者を含むよう絞り込まれた。2020年10月8日～2022年12月31日までに、確定したCOVID-19に感染した4,438,546人のうち、観察期間が180日を超える合計3,145,388人の参加者がCOVID-19コホートに選ばれた。COVID-19陽性結果の確定日をCOVID-19コホートの指標日として用いた。COVID-19の確定診断のない5,426,348人のうち、合計3,767,039人の参加者が、180日以上観察期間を有する対照コホートに含まれた。2つのコホート間の観察期間を一致させるにあたって、私たちは、対照コホートの個体の指標日を無作為に設定することで、COVID-19コホートの指標日の分布を反映し、両グループで特定の日付における登録比率を等しくした。

## 転帰

私たちは、両コホートにおける自己免疫性および自己炎症性疾患の発生率とリスクを評価した。参加者は、それぞれの指標日から、各転帰疾患の診断、移住、死亡、研究期間終了(2022年12月31日)まで観察された。指標日以前にターゲット転帰の病歴があった参加者は除外した。疾患発生は、入院にせよ外来にせよ最低3回の医療受診によって判定され、対応する国際疾病統計分類第10改訂版(ICD-10)を使ってコード化した。私たちのコホートと分析の妥当性を確認するため、COVID-19に関係のある心不全といった心血管疾患を陽性対照転帰とみなし、表皮嚢腫といった、COVID-19と関係のある可能性が低い状態は陰性対照転帰とみなした。すべての転帰に対するICD-10コードは、[補足1](#)のe表1に記載している。

## 共変量制御

人口統計データ、社会経済データ、生活習慣データ、併存疾患データは、NHISデータベースから取得した。私たちは、[補足1](#)のe方法に詳述された関連性の生物学的妥当性に関する過去の研究に基づき共変量を選定した。共変量は、逆確率重み付け(IPTW)を用いて2つのコホート間でバランスを取り、その後、更に多変数モデルを調整するために適用した。

## 統計分析

私たちは、[補足1](#)のe方法で示された変数に対して、研究グループ間の交絡因子を軽減するためにIPTWを用いた。重み付けスコアは、COVID-19コホートの包含確率を、1から

COVID-19 コホートの包含確率を引いた値で割ったものとして計算され、加重前後の標準化平均差を用いて共変量バランスを評価した。指標日より前にターゲット転帰で診断された個体は各分析から除外したので、統計分析は、事前に定義され、IPTW で用いられたすべての共変量を調整した多変数コックス比例ハザード・モデルを用いて実施した。年齢、性別、COVID-19 の重症度(集中治療室[ICU]入院が必要 vs ICU 入院が不要)、SARS-CoV-2 遺伝子型、ワクチン接種状況、といった変数に基づいてサブグループ分析を実施した。SARS-CoV-2 感染に対する個体の遺伝子型が私たちのデータベースで利用できなかったため、代わりにオミクロン株またはデルタ株が優勢な期間に基づいてデータを分析した。オミクロン期間は 2022 年 1 月に開始したと定義し、その時点でオミクロン株は症例の 69.3%を占めており、その前の期間はデルタ株が支配的で、デルタ期と命名した。対象となったワクチン・タイプは、ウイルス・ベクター・ワクチン(ChAdOx1[オックスフォード大学・アストラゼネカ社]と Ad26-COV2-S[ジョンソン社・ジョンソン&ジョンソン社])、メッセンジャーRNA ワクチン(BNT162b2[ファイザー社・バイオンテック社]と 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])だった。米国食品医薬品局が単一のワクチン・タイプに対して承認したワクチン接種プロトコルを遵守している場合、その個体は「完全にワクチン接種した」に分類した。このプロトコルを超えて追加接種を受けた人は「ブースター接種を受けた」に分類した。逆に、ワクチン接種をまったく受けていない人は「ワクチン未接種者」と指定され、確立されたワクチン接種スケジュールを完了しなかった者は「中途半端にワクチン接種した」と命名した。すべての統計評価は 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)を用いて実施し、有意性の閾値は両側 5%に設定した。

私たちは、信頼できるデータベースを用いて、COVID-19 コホートと対照コホートをできるだけ正確に定めたが、診断方法や過少報告といった問題が、一部の対照コホートに不適切な選択を呼び込んでしまったかもしれない。これに対処するため、私たちは、観察期間を COVID-19 が存在しない時期まで設定し、感度分析を行った。対照群が SARS-CoV-2 未感染群を代表していることを確実にするため、私たちは、パンデミック前の過去の対照コホートを用いて感度分析を実施した。この分析で、対照群の観察期間は、割り当てられた指標日から 3 年まで後ろに拡張された。COVID-19 コホートは 2022 年 12 月 31 日まで、過去の対照コホートは 2019 年 12 月 31 日まで観察された。

## 結果

### 研究対象

合計 6,912,427 人の参加者(女性:46.4%、男性:53.6%、平均[SD]年齢:53.39[20.13]歳)に対して、COVID-19 と診断された 3,145,388 人と 3,767,039 人の対照群のデータが本分析に含まれた(図 1)。すべての個体は最低 180 日間観察された。各コホートのベースライン人口統計的お

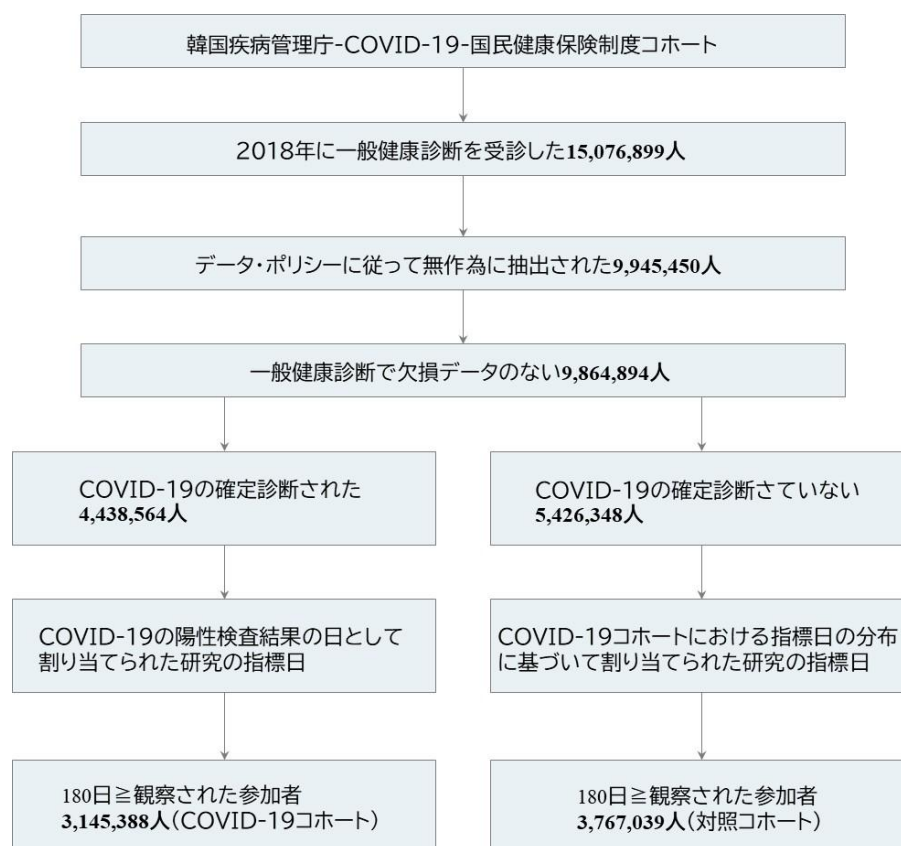


図 1. 研究対象の選別

よび一般健康上の特徴は表にまとめており、[補足 1](#) の e 表 2~4 に詳細が追記されている。IPTW 適用後の共変量バランス評価により、共変量は十分にバランスが取れていることが示された([補足 1](#) の e 図 1)。COVID-19 コホートと対照コホートの平均(SD)経過観察期間は、それぞれ 287.6(47.6)日と 287.7(47.9)日だった。

### COVID-19 後の自己免疫性および自己炎症性結合組織障害

自己炎症性および自己免疫性結合組織障害の累積発生率は、[補足 1](#) の e 図 2 に示されている。事前に定義された疾患の発生率とリスクは、経過観察期間中に評価した(図 2 参照)。本分析により、円形脱毛症(調整後ハザード比[AHR]:1.11[95%CI:1.07~1.15])、全頭脱毛症(AHR:1.24[95%CI:1.09~1.42])、白斑(AHR:1.11[95%CI:1.04~1.19])、ベーチェット病(AHR:1.45[95%CI:1.20~1.74])、クローン病(AHR:1.35[95%CI:1.14~1.60])、潰瘍性大腸炎(AHR:1.15[95%CI:1.04~1.28])、RA(AHR:1.09[95%CI:1.06~1.12])、SLE(AHR:1.14[95%CI:1.01~1.28])、シェーグレン症候群(AHR:1.13[95%CI:1.03~1.25])、強直性脊椎炎(AHR:1.11[95%CI:1.02~1.20])、水疱性類天疱瘡(AHR:1.62[95%CI:1.07~2.45])に対して、COVID-19 に関係のある顕著なリスク増加が明らかとなった。

表. 逆確率治療重み付けの前後の参加者の人口統計的および般健康上の特徴

| 特徴                     | 患者数(重み付けなし%)                   |                         |       | 患者数(重み付けあり%)                   |                         |       |
|------------------------|--------------------------------|-------------------------|-------|--------------------------------|-------------------------|-------|
|                        | COVID-19 コホート<br>(n=3,145,388) | 対照コホート<br>(n=3,767,039) | SMD   | COVID-19 コホート<br>(n=6,930,098) | 対照コホート<br>(n=6,911,596) | SMD   |
| 年齢、平均(SD)、歳            | 50.76(13.90)                   | 55.40(14.01)            | 0.332 | 53.45(21.3)                    | 53.34(19.12)            | 0.008 |
| 年齢、グループ、歳              |                                |                         |       |                                |                         |       |
| <40                    | 1,534,234(48.78)               | 1,252,618(33.25)        | NA    | 41.06                          | 39.18                   | NA    |
| 40~59                  | 1,277,799(40.62)               | 1,877,465(49.84)        | NA    | 44.16                          | 46.92                   | NA    |
| >60                    | 333,355(10.60)                 | 636,956(16.91)          | NA    | 14.78                          | 13.89                   | NA    |
| 性別                     |                                |                         |       |                                |                         |       |
| 男性                     | 1,592,382(50.63)               | 2,115,463(56.16)        | 0.111 | 53.58                          | 53.49                   | 0.002 |
| 女性                     | 1,553,006(49.37)               | 1,651,576(43.84)        |       | 46.42                          | 46.51                   |       |
| 収入レベル四分位数 <sup>a</sup> |                                |                         |       |                                |                         |       |
| 最も高い                   | 473,776(15.06)                 | 637,856(16.93)          | 0.055 | 16.71                          | 15.78                   | 0.003 |
| 比較的高い                  | 746,254(24.30)                 | 935,783(24.84)          |       | 24.27                          | 25.05                   |       |
| 比較的低い                  | 910,756(28.96)                 | 1,058,910(28.11)        |       | 27.89                          | 28.80                   |       |
| 最も低い                   | 996,602(31.68)                 | 1,134,490(30.12)        |       | 31.14                          | 30.37                   |       |
| 居住地域                   |                                |                         |       |                                |                         |       |
| 都市                     | 1,730,055(55.00)               | 2,148,850(57.04)        | 0.055 | 56.07                          | 56.05                   | 0.000 |
| 地方                     | 1,415,333(45.00)               | 1,618,189(42.96)        |       | 43.93                          | 43.95                   |       |
| ライフスタイル因子              |                                |                         |       |                                |                         |       |
| 日常的喫煙者                 | 599,938(19.07)                 | 724,778(19.24)          | 0.004 | 19.18                          | 19.20                   | 0.001 |
| アルコール摂取 <sup>b</sup>   | 2,091,249(66.49)               | 2,301,280(61.09)        | 0.112 | 63.21                          | 63.34                   | 0.003 |
| 来院回数/年、平均(SD)          | 14.67(16.42)                   | 15.24(17.79)            | 0.003 | 15.15(23.87)                   | 15.19(26.75)            | 0.001 |
| 基礎疾患                   |                                |                         |       |                                |                         |       |
| 高血圧                    | 801,698(25.49)                 | 1,231,262(32.69)        | 0.159 | 29.77                          | 29.54                   | 0.005 |
| 糖尿病                    | 437,132(13.90)                 | 674,583(17.91)          | 0.110 | 16.36                          | 16.18                   | 0.005 |
| 脂質異常症                  | 1,196,054(38.03)               | 1,650,899(43.82)        | 0.118 | 41.56                          | 41.37                   | 0.004 |
| アトピー性皮膚炎               | 31,302(1.00)                   | 31,304(0.83)            | 0.017 | 0.91                           | 0.91                    | 0.000 |

|          |               |               |       |      |      |       |
|----------|---------------|---------------|-------|------|------|-------|
| アレルギー性鼻炎 | 154,477(4.91) | 156,881(4.16) | 0.036 | 4.51 | 4.52 | 0.000 |
| 喘息       | 54,039(1.72)  | 67,519(1.79)  | 0.006 | 1.78 | 1.77 | 0.000 |
| 甲状腺機能低下  | 141,693(4.50) | 158,645(4.21) | 0.014 | 4.38 | 4.38 | 0.000 |
| 甲状腺機能亢進症 | 49,794(1.58)  | 57,714(1.53)  | 0.004 | 1.56 | 1.56 | 0.000 |
| 橋本甲状腺炎   | 23,904(0.76)  | 24,112(0.64)  | 0.014 | 0.70 | 0.70 | 0.000 |
| ビタミンD欠乏  | 136,730(4.35) | 160,589(4.26) | 0.004 | 4.33 | 4.33 | 0.000 |
| B型肝炎     | 68,643(2.18)  | 83,316(2.21)  | 0.002 | 2.20 | 2.20 | 0.000 |
| C型肝炎     | 7,821(0.25)   | 11,740(0.31)  | 0.012 | 0.29 | 0.29 | 0.000 |
| HIV感染    | 161(0.005)    | 111(0.003)    | 0.001 | 0    | 0    | 0.000 |

略語 NA:非適合、SMD:絶対標準化平均差

a 健康保険料に基づいて四分位数に分解

b 量や頻度に関係なく。日常的にアルコールを摂取している個体と定義

| 疾患          | コホート発生率(事象の数/人×年)      |                        | AHR(95%CI)      |
|-------------|------------------------|------------------------|-----------------|
|             | COVID-19群              | 対照群                    |                 |
| 円形脱毛症       | 13.51(3,301/2,442,664) | 10.43(3,060/2,933,357) | 1.11(1.07~1.15) |
| 全頭脱毛症       | 0.92(228/2,474,400)    | 0.68(203/2,965,056)    | 1.24(1.09~1.42) |
| 原発性瘢痕性脱毛症   | 0.57(140/2,474,459)    | 0.53(158/2,964,924)    | 1.03(0.87~1.21) |
| 乾癬          | 594(1,456/2,450,391)   | 6.10(1,791/2,934,069)  | 1.01(0.96~1.06) |
| 白斑          | 3.32(820/2,468,554)    | 3.03(896/2,958,683)    | 1.11(1.04~1.19) |
| サルコイドーシス    | 0.19(47/2,475,786)     | 0.20(58/2,966,492)     | 1.03(0.79~1.35) |
| ベーチェット病     | 0.52(128/2,473,479)    | 0.34(100/2,964,315)    | 1.45(1.20~1.74) |
| クローン病       | 0.59(146/2,474,402)    | 0.42(126/2,965,272)    | 1.35(1.14~1.60) |
| 潰瘍性大腸炎      | 1.37(339/2,470,689)    | 1.12(332/2,961,302)    | 1.15(1.04~1.28) |
| 関節リウマチ      | 19.13(4,599/2,403,967) | 18.68(5,378/2,878,387) | 1.09(1.06~1.12) |
| 全身性エリテマトーデス | 1.11(274/2,472,696)    | 0.92(272/2,963,149)    | 1.14(1.01~1.28) |
| 全身性強皮症      | 0.16(39/2,475,847)     | 0.17(51/2,966,388)     | 0.90(0.67~1.21) |
| シェーグレン症候群   | 1.55(384/2,471,985)    | 1.45(429/2,961,440)    | 1.13(1.03~1.25) |
| 強直性脊椎炎      | 2.20(542/2,469,005)    | 1.99(590/2,959,193)    | 1.11(1.02~1.20) |
| 皮膚筋炎/多発性筋炎  | 0.19(47/2,475,844)     | 0.22(66/2,966,480)     | 0.84(0.64~1.09) |
| 水疱性類天疱瘡     | 0.08(21/2,476,229)     | 0.08(23/2,966,959)     | 1.62(1.07~2.45) |

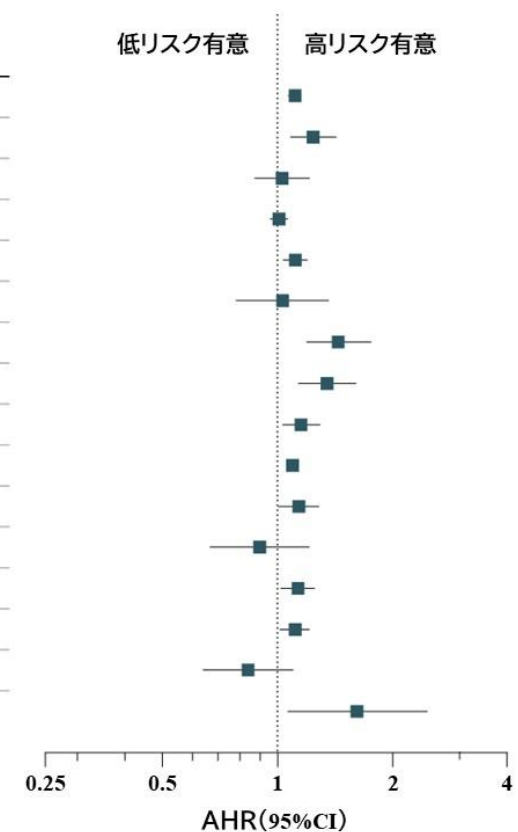
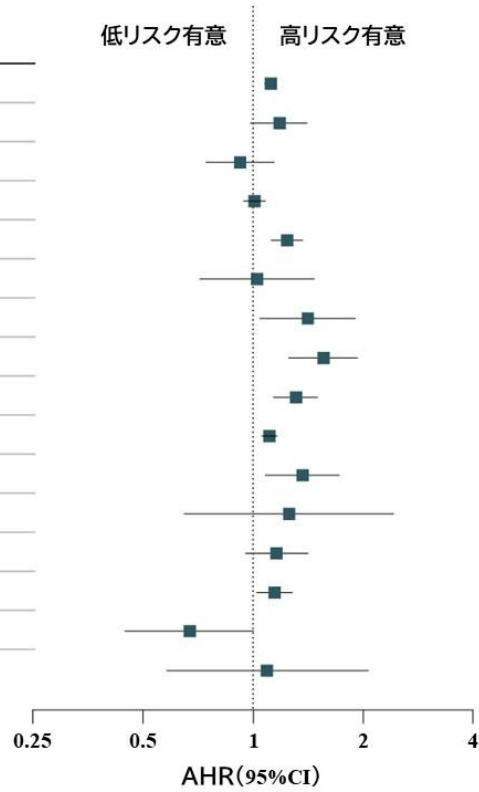


図 2. COVID-19 コホートと対照コホートの中の自己免疫性および自己炎症性疾患の発症リスクの比較

ハザード推定値は、逆確率治療重み付けで使用された 27 すべての共変量について調整した。AHR は調整後ハザード比を示す。

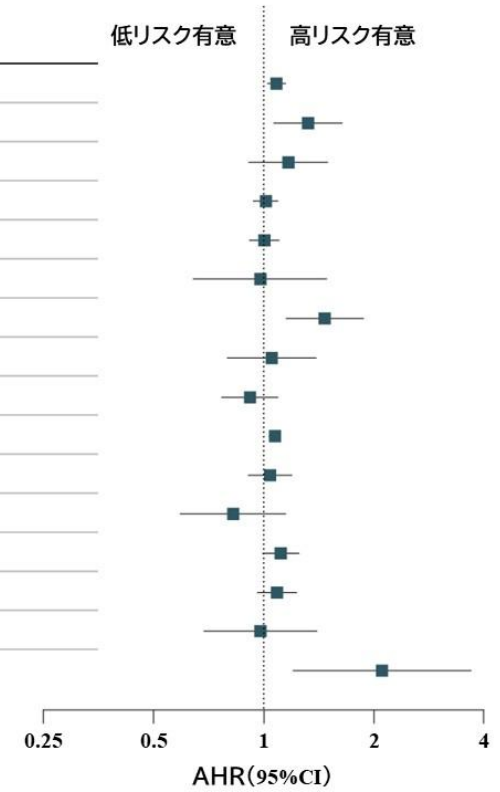
A 男性

|             | AHR(95%CI)      |
|-------------|-----------------|
| 円形脱毛症       | 1.12(1.07~1.17) |
| 全頭脱毛症       | 1.18(0.99~1.40) |
| 原発性瘢痕性脱毛症   | 0.92(0.74~1.14) |
| 乾癬          | 1.01(0.95~1.08) |
| 白斑          | 1.24(1.12~1.37) |
| サルコイドーシス    | 1.03(0.72~1.47) |
| パーチエット病     | 1.41(1.05~1.90) |
| クローン病       | 1.55(1.25~1.93) |
| 潰瘍性大腸炎      | 1.31(1.14~1.50) |
| 関節リウマチ      | 1.11(1.06~1.16) |
| 全身性エリテマトーデス | 1.36(1.08~1.72) |
| 全身性強皮症      | 1.25(0.65~2.43) |
| シェーグレン症候群   | 1.16(0.96~1.41) |
| 強直性脊椎炎      | 1.14(1.02~1.28) |
| 皮膚筋炎/多発性筋炎  | 0.67(0.45~1.00) |
| 水疱性類天疱瘡     | 1.09(0.58~2.05) |



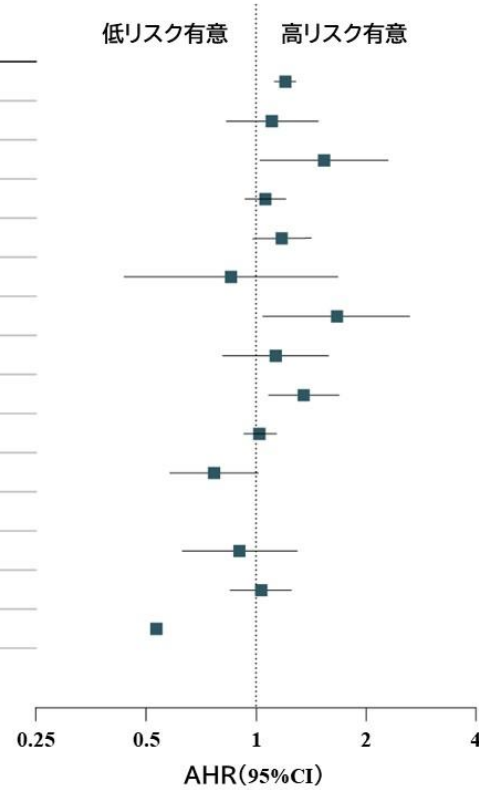
B 女性

|             | AHR(95%CI)      |
|-------------|-----------------|
| 円形脱毛症       | 1.09(1.03~1.15) |
| 全頭脱毛症       | 1.32(1.07~1.64) |
| 原発性瘢痕性脱毛症   | 1.17(0.91~1.49) |
| 乾癬          | 1.01(0.94~1.09) |
| 白斑          | 1.00(0.92~1.10) |
| サルコイドーシス    | 0.98(0.64~1.49) |
| パーチエット病     | 1.47(1.16~1.87) |
| クローン病       | 1.05(0.80~1.39) |
| 潰瘍性大腸炎      | 0.92(0.77~1.09) |
| 関節リウマチ      | 1.07(1.04~1.11) |
| 全身性エリテマトーデス | 1.04(0.91~1.19) |
| 全身性強皮症      | 0.83(0.59~1.15) |
| シェーグレン症候群   | 1.12(1.00~1.25) |
| 強直性脊椎炎      | 1.09(0.96~1.23) |
| 皮膚筋炎/多発性筋炎  | 0.98(0.69~1.40) |
| 水疱性類天疱瘡     | 2.11(1.20~3.68) |



C 年齢<40歳

|             |                 |
|-------------|-----------------|
| 円形脱毛症       | 1.20(1.12~1.28) |
| 全頭脱毛症       | 1.11(0.83~1.48) |
| 原発性瘢痕性脱毛症   | 1.54(1.03~2.30) |
| 乾癬          | 1.06(0.94~1.20) |
| 白斑          | 1.18(0.98~1.41) |
| サルコイドーシス    | 0.85(0.44~1.67) |
| パーチエット病     | 1.66(1.05~2.63) |
| クローン病       | 1.13(0.81~1.57) |
| 潰瘍性大腸炎      | 1.35(1.09~1.69) |
| 関節リウマチ      | 1.02(0.93~1.12) |
| 全身性エリテマトーデス | 0.77(0.58~1.01) |
| 全身性強皮症      |                 |
| シェーグレン症候群   | 0.90(0.63~1.29) |
| 強直性脊椎炎      | 1.03(0.85~1.25) |
| 皮膚筋炎/多発性筋炎  | 0.53(0.23~1.24) |
| 水疱性類天疱瘡     |                 |



D 年齢≥40歳

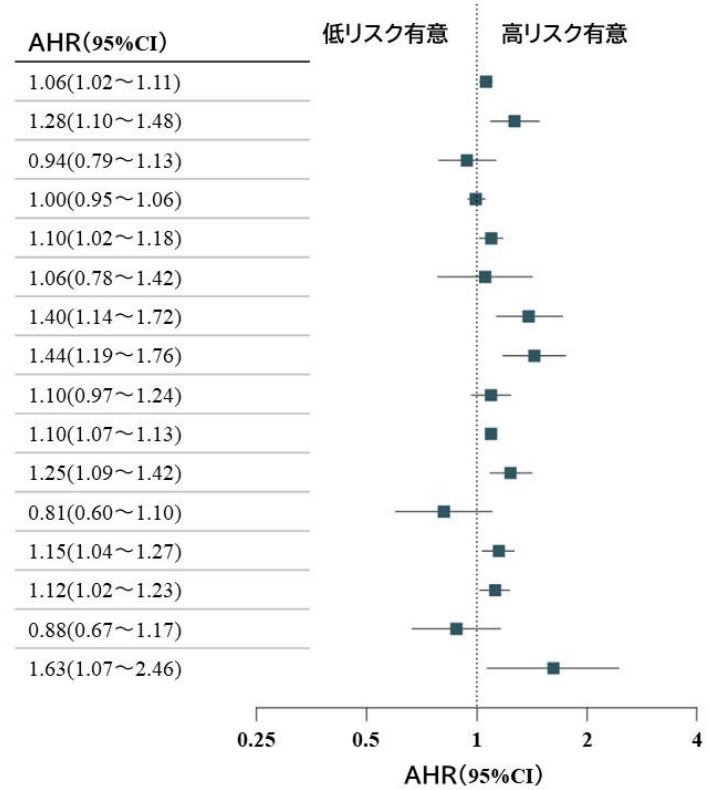
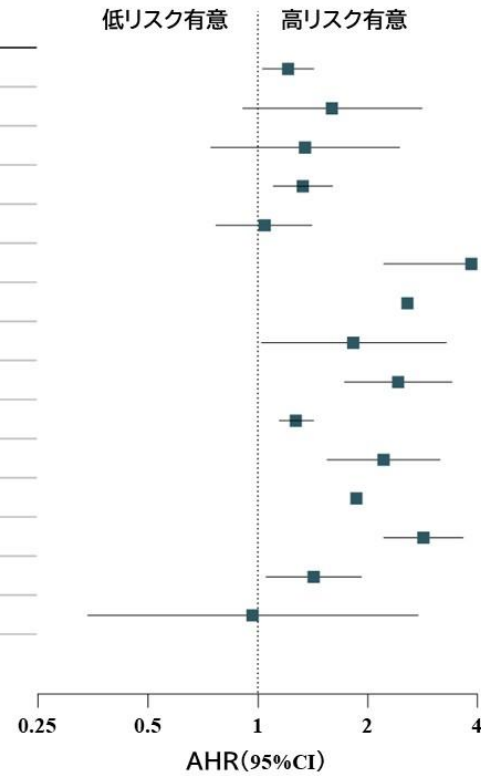


図 3. COVID-19 コホートと対照コホートにおける年齢ごと、および性別ごとの自己免疫性および自己炎症性疾患のリスク

ハザード推定値は、逆確率治療重み付けで使用された 27 すべての共変量について調整した。AHR は調整後ハザード比を示す。

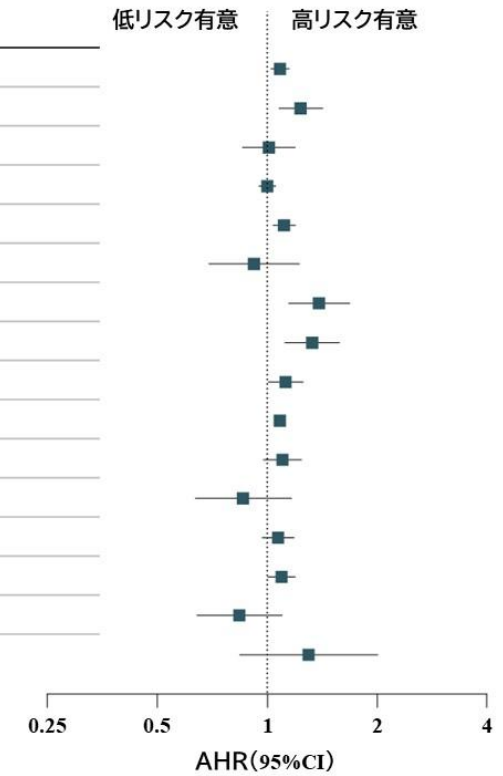
**A** ICU入院

|             |                  |
|-------------|------------------|
| 円形脱毛症       | 1.21(1.03~1.43)  |
| 全頭脱毛症       | 1.60(0.91~2.81)  |
| 原発性瘢痕性脱毛症   | 1.35(0.74~2.45)  |
| 乾癬          | 1.33(1.11~1.60)  |
| 白斑          | 1.04(0.77~1.40)  |
| サルコイドーシス    | 4.12(2.28~7.43)  |
| パーチエット病     | 2.59(1.53~4.38)  |
| クローン病       | 2.59(1.53~4.38)  |
| 潰瘍性大腸炎      | 1.84(1.74~3.41)  |
| 関節リウマチ      | 1.27(1.15~1.41)  |
| 全身性エリテマトーデス | 2.22(1.55~3.16)  |
| 全身性強皮症      | 1.87(0.80~4.36)  |
| シェーグレン症候群   | 2.85(2.22~3.66)  |
| 強直性脊椎炎      | 1.42(1.06~1.92)  |
| 皮膚筋炎/多発性筋炎  | 0.97(0.34~2.75)  |
| 水疱性類天疱瘡     | 6.82(3.59~12.93) |



**B** 一般病棟または外来

| AHR(95%CI)      | 低リスク有意 | 高リスク有意 |
|-----------------|--------|--------|
| 1.11(1.07~1.15) |        |        |
| 1.24(1.08~1.42) |        |        |
| 1.01(0.86~1.19) |        |        |
| 1.00(0.95~1.05) |        |        |
| 1.12(1.04~1.19) |        |        |
| 0.92(0.70~1.22) |        |        |
| 1.39(1.15~1.68) |        |        |
| 1.33(1.12~1.58) |        |        |
| 1.13(1.01~1.25) |        |        |
| 1.09(1.06~1.12) |        |        |
| 1.10(0.98~1.24) |        |        |
| 0.86(0.64~1.16) |        |        |
| 1.07(0.97~1.18) |        |        |
| 1.10(1.01~1.19) |        |        |
| 0.84(0.64~1.10) |        |        |
| 1.30(0.84~2.01) |        |        |



C デルタ株

D オミクロン株

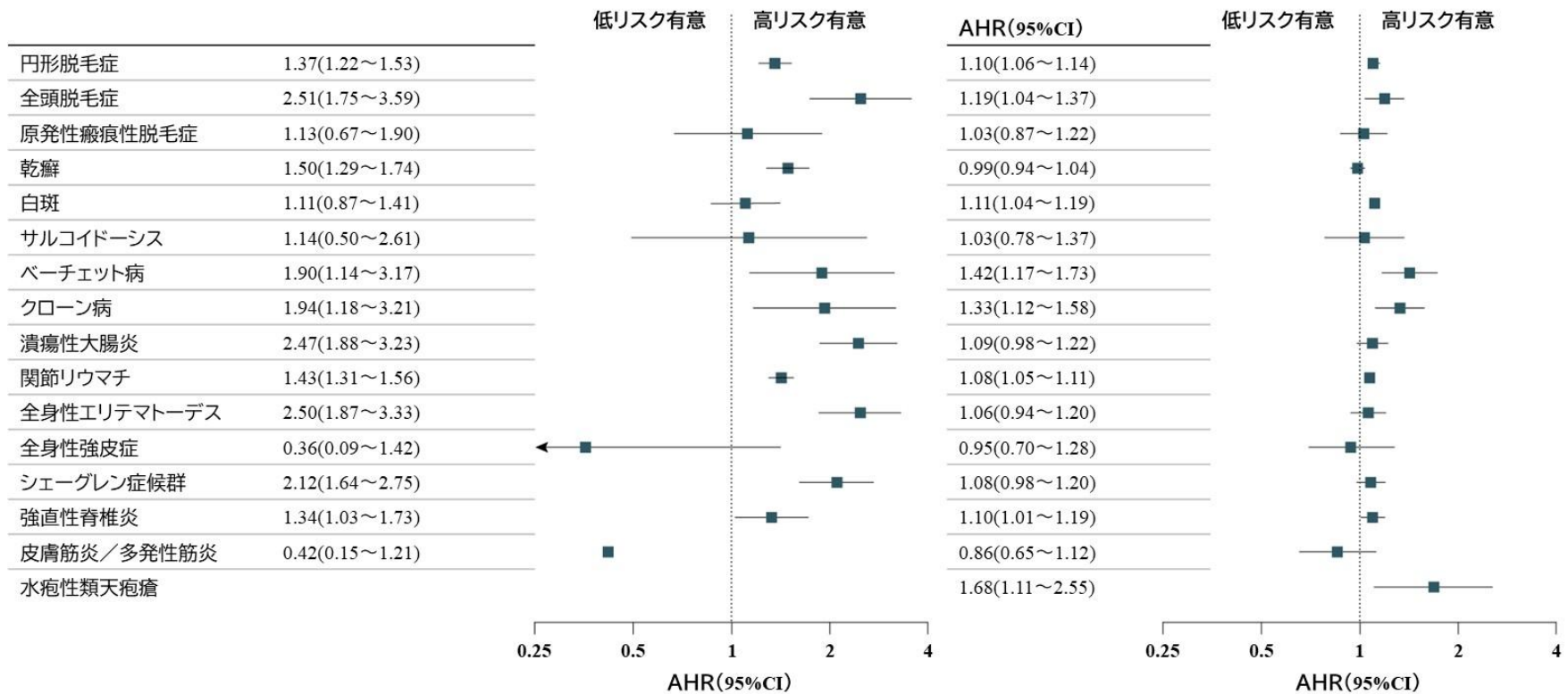


図 4. COVID-19 コホートにおける、COVID-19 の重症度ごと、および期間ごとの自己免疫性および自己炎症性疾患のリスク

ハザード推定値は、逆確率治療重み付けで使用された 27 すべての共変量について調整した。AHR は調整後ハザード比を示す。パネル C において、水疱性類天疱瘡に対する調整後ハザード比(AHR)と 95%CI がないのは、データ欠損によるものではなく、このサブグループにおけるサンプル・サイズが小さく、事象が不充分的結果である。ICU は集中治療室を示す。

## 年齢別、性別分析

COVID-19 と診断された男性は、対照群よりも、円形脱毛症(AHR:1.12[95%CI:1.07~1.17])、白斑(AHR:1.24[95%CI:1.12~1.37])、ベーチェット病(AHR:1.41[95%CI:1.05~1.90])、クローン病(AHR:1.55[95%CI:1.25~1.93])、潰瘍性大腸炎(AHR:1.31[95%CI:1.14~1.50])、RA(AHR:1.11[95%CI:1.06~1.16])、SLE(AHR:1.36[95%CI:1.06~1.16])、SLE(AHR:1.36[95%CI:1.25~1.93])、強直性脊椎炎(AHR:1.14[95%CI:1.02~1.28])の顕著に高い発症リスクを呈した(図3と補足1のe図3~6)。女性は、円形脱毛(AHR:1.09[95%CI:1.03~1.15])、全頭脱毛症(AHR:1.32[95%CI:1.07~1.64])、ベーチェット病(AHR:1.47[95%CI:1.16~1.87])、RA(AHR:1.07[95%CI:1.04~1.11])、水疱性類天疱瘡(AHR:2.11[95%CI:1.20~3.68])のリスク増加を呈した。年齢別で見ると、40歳未満の個体は、円形脱毛症(AHR:1.20[95%CI:1.12~1.28])、原発性癬痕性脱毛症(AHR:1.54[95%CI:1.03~2.30])、ベーチェット病(AHR:1.66[95%CI:1.05~2.63])、潰瘍性大腸炎(AHR:1.35[95%CI:1.09~1.69])の高リスクを呈する一方で、40歳以上の個体は、円形脱毛症(AHR:1.06[95%CI:1.02~1.11])、全頭脱毛症(AHR:1.28[95%CI:1.10~1.48])、白斑(AHR:1.10[95%CI:1.02~1.18])、ベーチェット病(AHR:1.40[95%CI:1.14~1.72])、クローン病(AHR:1.44[95%CI:1.19~1.76])、RA(AHR:1.10[95%CI:1.07~1.13])、SLE(AHR:1.25[95%CI:1.09~1.42])、シェーグレン症候群(AHR:1.15[95%CI:1.04~1.27])、強直性脊椎炎(AHR:1.12[95%CI:1.07~1.13])、水疱性類天疱瘡(AHR:1.63[95%CI:1.07~2.46])を発症する確率が高かった。

## COVID-19の重症度とワクチン接種状況

重度のCOVID-19でICU入院が必要な個体において、円形脱毛症(AHR:1.21[95%CI:1.03~1.43])、乾癬(AHR:1.33[95%CI:1.11~1.60])、サルコイドーシス(AHR:4.12[95%CI:2.28~7.43])、ベーチェット病(AHR:2.59[95%CI:1.53~4.38])、クローン病(AHR:1.84[95%CI:1.03~3.29])、潰瘍性大腸炎(AHR:2.43[95%CI:1.74~3.41])、RA(AHR:1.27[95%CI:1.15~1.41])、SLE(AHR:2.22[95%CI:1.55~3.16])、シェーグレン症候群(AHR:2.85[95%CI:2.22~3.66])、強直性脊椎炎(AHR:1.42[95%CI:1.06~1.92])、水疱性類天疱瘡(AHR:6.82[95%CI:3.59~12.93])を含む自己免疫疾患のリスクは、対照群よりも有意に高かった(図4と補足1のe図7~10)。このパターンは、一般病棟群および外来群でも観察されたが、効果サイズは、より小さくなる傾向にあった。COVID-19期間ごとの層別分析では、円形脱毛症(AHR:1.37[95%CI:1.22~1.53])、全頭脱毛症(AHR:2.51[95%CI:1.75~3.59])、乾癬(AHR:1.50[95%CI:1.29~1.74])、ベーチェット病(AHR:1.90[95%CI:1.14~3.17])、クローン病(AHR:1.94[95%CI:1.18~3.21])、潰瘍性大腸炎(AHR:2.47[95%CI:1.88~3.23])、RA(AHR:1.43[95%CI:1.88~3.23])、SLE(AHR:2.50[95%CI:1.87~3.33])、シェーグレン症候群(AHR:2.12[95%CI:1.64~2.75])、強直性脊椎炎(AHR:1.34[95%CI:1.03~1.73])のリスクは、デルタ優性期間で有意に高かった。オミクロン優勢期間にも同様のパターンが観察されたが、リスクの程度は一般的に低かった(図4)。ワクチン接種状況による階層化では、ワクチン接種してい

ない個体は、円形脱毛症、全頭脱毛症、乾癬、ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎、RA、SLE、シェーグレン症候群、強直性脊椎炎を含む様々な自己免疫疾患の高い発症リスクを呈する一方で、ワクチン接種した個体は、殆どの転帰で同等かそれ以下の効果サイズを呈した(補足 1 の e 図 11~15)。

### 対照転帰を用いた妥当性

私たちの調査結果のロバスト性を確保するため、私たちは、COVID-19 に関する陽性対照転帰と陰性対照転帰に関係のあるリスクを検討した(補足 1 の e 図 16)。陽性対照転帰の場合、心不全のリスク(AHR:1.12[95%CI:1.09~1.15])は、対照コホートよりも COVID-19 コホートの方が有意に高かった。更に、過去に報告された研究と一致して、心不全のリスクは、一般病棟または外来ケアを受けた個体、およびオミクロン期間の個体と比較すると、ICU 入院患者の個体(AHR:3.00[95%CI:2.83~3.18])、およびデルタ優性期間(AHR:1.87[95%CI:1.74~2.01])の個体の方が有意に高かった。一方で、表皮嚢腫といった陰性対照転帰のリスクは、デルタ優性期間(AHR:1.10[95%CI:1.02~1.20])を除けば、対照コホート(AHR:0.99[95%CI:0.96~1.01])と比較しても、COVID-19 コホートの方に有意な増加は認められなかった。

### 感度分析

過去の対照コホートを用いた感度分析で、COVID-19 感染者は、過去の対照群と比較して、円形脱毛症、全頭脱毛症、白斑、SLE、強直性脊椎炎、水疱性類天疱瘡の発症リスクが高いことが示された(補足 1 の e 図 17)。全体として、統計的有意性や特定の疾患の効果サイズにばらつきはあるものの、本研究の対照群の調査結果と一致する、様々な自己免疫疾患の類似のリスク増加が見られた。

### 考察

長期の経過観察期間を伴うこのコホート研究は、COVID-19 後に、円形脱毛症、全頭脱毛症、白斑、ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎、RA、SLE、シェーグレン症候群、強直性脊椎炎、水疱性類天疱瘡を含む自己免疫性および自己炎症性結合組織障害の長期リスクが増加していることを明らかにした。サブグループ分析では、人口統計的因子が、自己免疫性および自己炎症性転帰のリスクに多様な効果を呈することが示された。更に、重度の COVID-19、デルタ遺伝子型、ワクチン未接種状態はリスクの高まりと関係があった。

COVID-19 感染者 354,527 人を対象とした、私たちのグループによる過去の研究では、円形脱毛症、全頭脱毛症、抗好中球細胞質抗体関連血管炎、クローン病、サルコイドーシスといった自己免疫障害のリスク増加が示唆された。しかし、経過観察期間(120 日)が比較的短かったため、ゆっくり発症する自己免疫疾患の評価に制約があった。そこで、本研究では、長期の経過観察期間を含め、すべての参加者に対して最低 180 日、平均 287 日の経過観察期間を確保した。過去の研究と比較して、私たちの調査は、SLE、白斑、ベーチェット病、RA、

シェーグレン症候群、強直性脊椎炎、水疱性類天疱瘡を含む様々な疾患との追加の関連性を特定した。

特に、COVID-19 の重症度は、自己免疫疾患の高リスクと関係があった。COVID-19 は、炎症誘発サイトカインおよびケモカインの顕著なレベル上昇と関係がある。更に、インターロイキン(IL)-1、IL-6、IL-10、IL-18 を含む特定のサイトカイン・レベルは、疾患の重症度と関係がある。従って、COVID-19 感染後のサイトカイン・ストームと免疫調節異常は、自己免疫疾患の機序において、ある役割を演じているかもしれない。

過去の研究と一致し、私たちの研究では、デルタ期間よりもオミクロン期間の方が、自己免疫疾患リスクが低いことが分かった。特に、臨床研究でも動物実験でも、オミクロン変異株の病原性がデルタ株よりも低いことが判明しており、これは私たちの調査結果を支持する。ワクチン接種者と比較して、ワクチン未接種グループは、自己免疫性および自己炎症性疾患のリスクが高いことが示された。これは、もっぱらワクチン未接種者を分析し、様々な自己免疫疾患のリスク増加を示唆した最近の研究と一致する。これらの調査結果は、COVID-19 ワクチンが自己免疫疾患の予防に役立ち得る、という仮説を支持する証拠を提供するかもしれない。

研究を通じて一貫した結果は、COVID-19 が、分子擬態、交差反応抗体、自己抗体の増加、といったメカニズムを通じて自己免疫プロセスを誘発する、という仮説を支持する。更に、アンジオテンシン変換酵素 2 受容体の存在、免疫細胞の活性化、組織損傷が、COVID-19 後の自己免疫疾患の発症に寄与しているかもしれない。このことは、SARS-CoV-2 が様々なメカニズムを通じて作用しているかもしれないことを示唆する。しかし、特定の経路を明らかにするためには、更なる研究が必要である。

いくつかの研究では、リウマチ疾患に及ぼす COVID-19 の影響が強調されており、このウイルスが、SLE と RA で観察されるのと類似のサイトカインやケモカインの不均衡を引き起こすことが明らかとなった。更に、トランスクリプトーム解析により、ベーチェット病と COVID-19 を結び付ける可能性のあるバイオマーカーが明らかになり、このことは、ウイルス感染と自己免疫応答の密接な関連性を示唆する。研究によれば、SARS-CoV-2 は、腺炎を引き起こし、シェーグレン症候群に固有の自己抗体を招き、紅斑性狼瘡やシェーグレン症候群に見られるのと類似の間質性肺炎や心筋炎のような状態を引き起こすかもしれない、と示唆されている。

一方で、他の研究では、COVID-19 後に皮膚自己免疫状態を発症することが指摘されている。特に、COVID-19 感染後の白斑も報告されている。白斑は、サイトメガロウイルス、エプスタイン・バー・ウイルス、HIV のような遺伝的素因や感染症としばしば関係があり、酸化ストレスや免疫調節異常によって引き起こされる。CD8+リンパ球の調節異常、酸化ストレス、SARS-CoV-2 による一時的な免疫抑制は、白斑と COVID-19 とのもう一つの潜在的な関連性を構成する。同様に、COVID-19 後の水疱性類天疱瘡の症例では、ウイルスが誘発する IL-17 の活性化が示され、半接着斑や重度の皮膚症状の悪化を招いている。これら

の調査結果は、COVID-19 と自己免疫状態との複雑な相互作用を強調しており、感染後の合併症を完全に理解するために、更なる研究が必要である。

### 強みと制約

私たちの研究にはいくつかの強みがある。第一に、平均 287 日の経過観察期間は、過去の研究よりもかなり長く、自己免疫疾患の進行と転帰を観察するのに十分な時間を確保している。第二に、私たちは、COVID-19 感染およびワクチン接種履歴に関する詳細な情報と併せて、約 700 万人の医療記録を含む包括的な全国データを使用した。第三に、私たちは、人口統計的因子、人体計測因子、ライフスタイル因子といった多様な共変量に対処し、陽性対照群と陰性対照群の両方で補完して分析を実施した。第四に、年齢、性別、重症度、遺伝子型、ワクチン接種状況を含むパラメータに基づく階層分析は、私たちが特定した関連性を再確認しただけでなく、感染リスクの高いサブグループの特定にも役に立った。

しかしながら、この研究には制約もある。第一に、私たちの研究対象は、単一の民族で構成されており、このことが、私たちの調査結果の一般化可能性を制限しているかもしれない。更に、遺伝的素因といった個別の側面に関する包括的な詳細は、私たちのデータセットには含まれていない。第二に、潜在的な交絡因子の補正は、データセット内の様々な変数によって制約された。第三に、PCR や RAT を通じて診断され、医師が確定した患者を確実に含む全国データベースを分析したにも拘らず、検査を一度も受けていない、または医療機関の臨床医に報告していない個体に対する残留選択バイアスが残っており、調査結果の過大評価や過小評価を招いている可能性がある。例えば、対照群にいる未報告または無症状の COVID-19 患者は、COVID-19 群と対照群とのコントラストを減少させ、ひいては効果サイズを小さくしている可能性がある。逆に、軽度または無症状の COVID-19 患者が COVID-19 群から欠如していれば、比較的重度の症例が含まれることで、転帰疾患リスクの過大評価を招く可能性がある。しかし、私たちは、過去の対照転帰と本研究の対照転帰の妥当性を通じて、私たちの調査結果の正確性とロバスト性を確保しようと努めた。最後に、特定の疾患の比較的低い発生率は、統計的有意性の慎重な解釈を必要とする。COVID-19 の重度の症例における特定の疾患に対して、リスク増加が明確に観察されているものの、全体的な結果を見ると、多くの状態に対するリスクは、思ったほど高くないことを示している。発生率が低いことを考慮すると、これらの調査結果の臨床的意義は、限定的かもしれない。しかし、この増加パターンは、COVID-19 の軽度の症例でも様々な状態で一貫して観察されているため、SARS-CoV-2 感染が自己免疫特性の長期的な増加に寄与するかどうかを判断するには、更なる研究が必要である。

### 結論

このコホート研究は、COVID-19 感染者における自己免疫性および自己炎症性結合組織障害の長期リスクを包括的に調査し、COVID-19 後の潜在的な後遺症と、COVID-19 の自己

免疫的な影響に関する継続的な警戒と調査の必要性とを強調する。異なるサブグループ間の特定の脆弱性や疾患パターンを理解することは、世界の健康に及ぼすパンデミックの長期的な影響を緩和するために不可欠である。