

SARS-CoV-2 感染に関連して起こりやすい自己免疫疾患:マッチング・コホート研究

ファルコ・テッシュ、フランツ・エーム、アニカ・ヴィヴィリート、ダニー・ヴェンデ、マヌエル・バトラム、フリードリヒ・ルーザー、シモーネ・メンツァー、ジョセフィン・ヤコブ、マルティン・ロースラー、マルティン・ザイフェルト、バーバラ・カインド、クリスティーナ・ケーニッヒ、クラウディア・シュルテ、ティロ・ブッシュマン、ダグマール・ヘルトル、ペドロ・バジェステロス、シュテファン・バスラー、バーバラ・ベルテル、トーマス・ビッター、コルデュラ・リーダーラー、フランツィスカ・ソビク、ルーカス・ライツレ、クリスタ・シャイト・ナーヴェ、ヨッヘン・シュミット

概要

目的:COVID-19 に感染していない患者と比較して、過去に COVID-19 に感染した患者の方が、起こりやすい自己免疫疾患の発症リスクが増加するかどうかを調査するために、大規模なコホート研究を実施した。

方法:コホートは、ドイツの定期医療データから選ばれた。記録された診断に基づき、私たちは、2020年12月31日までにポリメラーゼ連鎖反応(PCR)で確定された COVID-19 に感染した個体を特定した。患者は、COVID-19 に感染していない対照群と 1:3 でマッチングされた。両群とも 2021年6月30日まで経過観察を行った。私たちは、経過観察終了までの、指標日以前の4四半期を対象とし、急性期後の期間における自己免疫疾患の発症を分析した。それぞれの転帰と患者群ごとに、1,000人×年あたりの発生率(IR)を算出した。ポアソン・モデルを用いて、COVID-19 の先行診断を条件とする自己免疫疾患の発症の発生率比率(IRR)を推定した。

結果:合計で 641,704 人の COVID-19 感染患者を対象とした。COVID-19 群(IR=15.05、95%CI:14.69~15.42)と、マッチングした対照群(IR=10.55、95%CI:10.25~10.86)との発生率を比較した結果、COVID-19 を患った患者の場合、自己免疫獲得の可能性が 42.63%高いことが分かった。この推定値は、橋本甲状腺炎、関節リウマチ、シェーグレン症候群といった一般的な自己免疫疾患の場合でも同様だった。血管炎群の自己免疫疾患で最も高い IRR が観察された。より重度の COVID-19 の経過を辿った患者は、起こりやすい自己免疫疾患のリスクが高かった。

結論:SARS-CoV-2 感染は、感染急性期後に新規発症する自己免疫疾患の発症リスクの増加と関連している。

導入

これまでに、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 型(SARS-CoV-2)に感染した結果である急性疾患の COVID-19、そしてその慢性的な対応疾患であるロング/ポスト COVID-19 に関する多数の研究論文が発表されている。SARS-CoV-2 は、呼吸器の飛沫によって直接伝搬するプラス極性一本鎖 RNA(ssRNA)ウイルスである。感染急性期後、一部の人は、ポスト COVID として知られる長期的な症状を発症する。これは、SARS-CoV-2 感染中または感染後に発症し、COVID-19 と一致し、12 週間以上続き、他の診断では説明できない兆候や症状として定義される。これまでの研究の多くは、時間とともに部分的に改善する症状に焦点を当てていた。多くの研究は、少数の選択的な患者サンプルを調査し、対照群、或いは SARS-CoV-2 感染といった慢性的健康状態に関する情報を含む研究は、ごくわずかしかなかった。最近の証拠では、ある母集団における COVID-19 の負荷と、その結果である将来の医療システムへの課題を見積もるには不十分である。健康保険からの請求データといった、日常的に収集される健康データは、このコンテキストにおいて、稀でありながら潜在的に重篤な転帰を調査するための大規模なサンプル・サイズを提供する。

これまでに、ロング/ポスト COVID のコンテキストに沿って、様々な症状だけでなく、異なる呼吸器疾患、心血管疾患、神経疾患、精神疾患が、日常的な医療データとともに研究されている。自己免疫疾患のグループについては文献であまり議論されていないが、SARS-CoV-2 感染 一例えば、抗タイプ I 型 IFN、抗 IFN- α 、抗核抗体(ANA) — 後の患者には自己抗体が認められる可能性がある。これまでのところ、感染後に新たに発症する自己免疫疾患に関する証拠は限られており、複数の症例報告と、最近の 2 つのコホート研究に留まる。更に、COVID-19 そのものは、全身性自己免疫性リウマチ疾患といくつかの類似点を共有しており、診断において課題となる可能性がある。

ここで私たちは、ドイツの法定健康保険に登録されている大規模な患者コホートにおいて、COVID-19 と、起こりやすい一連の自己免疫疾患の関連性を調査した。

方法

研究デザイン

私たちは、過去の研究で適用されたように、日常的な医療データに基づき、マッチングされたコホート研究を実施した。この分析では、記録された SARS-CoV-2 に感染した個体と未感染の個体との間で、新たに診断された自己免疫疾患の発生率を比較した。2020 年の間に SARS-CoV-2 に感染した個体群と、マッチングされた対照群とは、ランダムに選定された対応群として、COVID-19 を発病した日を指標日として用い、最短でも 3 ヶ月、最長で 15 ヶ月間、2021 年 6 月 30 日まで追跡された。ロング COVID に関する NICE のガイドライン、および世界保健機関(WHO)が提案したポスト COVID-19 状態の臨床症例定義に従い、私たちは、COVID-19 の初期診断の 3 ヶ月後から始まるポスト COVID-19 フェーズを定義した。ドイツの法定医療請求システムでは、外来サービスは日単位ではなく四半期ごとに記録

される。従って、診断が指標日の第2四半期以降に新たに記録された場合、その診断はポスト COVID-19 フェーズで下された、とみなす。このように運用することで、COVID-19 診断日からポスト COVID-19 の転帰発生まで少なくとも3ヶ月の間隔が確保される。

コホート

COVID-19 コホートは、2020年にポリメラーゼ連鎖反応(PCR)で確定した COVID-19(ICD-10 U07.1)と診断された個体を対象とした。リスク曝露時間を計算するために、私たちは、外来でPCR検査した日、または COVID-19 診断で入院した日を用いて、四半期内の COVID-19 発病を指標日として定義した。対照コホートは、2020年1月1日~2021年6月30日までに COVID-19 の診断記録のない、ICD-10 U07.1 または ICD-10 U07.2 と診断されなかった個体を対象とした。

誤分類による歪みを減らすため、臨床検査でのウイルス検出がなく COVID-19(ICD-10-GM:U07.2)と診断された個体を、COVID-19 感染群と COVID-19 未感染対照群から除外した。更に、関連する転帰や過去の健康状態が私たちのデータに現れないかもしれないので、2019年1月1日(または出生)~2021年6月30日(または死亡)までのいずれか早い方で、それぞれの健康保険会社に継続的に登録していない個体も除外した。各個体については、COVID-19 コホートおよび対照コホートのマッチング・ポイントより前の少なくとも12ヶ月間に既往の臨床状態を評価した可能性がある。COVID-19 症例から割り当てられた指標日から始めて、マッチングされた個体は最大15ヶ月間、共同で追跡された。これにより、同じ期間にわたって2つの群を比較でき、COVID-19 を条件とする、予め定められた起こりやすいいずれかの自己免疫疾患の発症リスクを比較することが可能となった。

倫理と登録

本研究はドレスデン工科大学倫理委員会(承認番号:BO-EK(COVID)-482102021)により承認され、関連するすべての行政規則と法的規則に準拠している。本研究は、ClinicalTrials.gov に登録された(NCT 番号:NCT05606198)。

データ

基礎となるデータ・ソースは、ドイツにおける COVID-19 パンデミックの長期に残存する効果を研究するために、「ポスト COVID-19 の日常的な健康保険データのモニタリング」(POINTED)コンソーシアムに向けて設定された。POINTED コンソーシアムは、ドレスデン工科大学のエビデンス・ベースド・ヘルスケア・センター(ZEGV)によって統合され、ドイツ国立公衆衛生庁、ロベルト・コッホ研究所、健康研究所、法定健康保険から成る。これは一部、ドイツ連邦保健省(BMG)から資金提供を受けている。

私たちは、ドイツの異なる法定健康保険 —Techniker Krankenkasse 社、BARMER 社、DAK Gesundheit 社、IKK classic 社、AOK PLUS 社— および複数の企業健康保険基金(InGef)

の日常的な医療データを使用した。これらのデータは合計で、ドイツ全体の人口のほぼ半数に相当する約 3,900 万人をカバーしている。社会人口統計的特徴(年齢と性別)やバイタル状態(死亡日を経由した)に加え、私たちは、外来および入院の医療セクターにおける医療利用に関する包括的な情報にアクセスした。データは、診断記録(疾病および関連保健問題の国際統計分類—ドイツ改訂版(ICD-10-GM)による)、医療手技(「運用—そして、手順の要点(OPs)」、医療行為の国際分類(ICPM)のドイツ改訂版)、外来医療サービスに関する情報(「統一された評価尺度(EBM)」による)、処方された薬剤(ドイツ解剖治療化学(ATC)分類法に基づく)から成る。この効果がワクチン接種の影響を受けていないことを保証するため、2020 年以降の患者のみが選ばれた。(ドイツでのワクチン接種は 2020 年 12 月 27 日から開始された)。

マッチング

転帰と曝露との関係性を混同させるかもしれない共変量の観点で、COVID-19 コホートと対照コホートとの差を最小化するため、私たちは、COVID-19 感染患者を COVID-19 未感染患者に置換する際、1:3 のマッチングを適用した。COVID-19 コホートにいる各個体に対し、私たちは、年齢(歳)、性別、自己免疫疾患が指数日以前に存在していたかどうか、が一致する 3 つの COVID-19 未感染者を選んだ。層別分析を促進するために、これらの特徴に関して、完全一致を選択した。更に、傾向スコア・マッチングによって、共変量の存在も考慮した。傾向スコアの推定は、すべての被保険者を含むロジスティック回帰に基づいた。共変量として考慮される、異なる一連の有病臨床条件を踏まえ、子供/青年と成人に対して、別々の回帰モデルを推定した。

COVID-19 感染群と対照群の個体どうしをマッチングした後、その個体がポスト COVID フェーズの開始前、すなわち COVID-19 診断の四半期内または次の四半期内に死亡した場合、その個体を対応群から除外した。また、マッチング・パートナーのいない COVID-19 感染者も除外した。健康上の特定の転帰を分析する際、検討された転帰が、外来環境で 4 四半期のうち 2 四半期に、または入院環境で 1 回だけ記録された場合も、その個体を分析から除外した。共変量に関するコホートのバランスを保つため、その転帰が、COVID-19 感染者に対して、またはマッチングされたすべての COVID-19 未感染対照症例に対して前から存在していた場合、COVID-19 感染者および対照症例の完全対応群を除外した。推定に際し、対照コホートにいる個体のデータに、それぞれの対応群に残っている個体数の逆数(すなわち 1/3~1 の重み)を重み付けし、対照コホートの重みの総計が COVID-19 コホートにいる個人数に確実に合致するようにした。

健康の転帰

著者のチームの臨床経験に基づき、私たちは、COVID-19 感染が記録されて 一例えば、割り当てられた指標日— から 3~15 ヶ月の経過観察期間中に研究された 41 の自己免疫疾

患から、64 の潜在的な転帰を定義した。これらの転帰の運用化は、ICD-10-GM に応じた入院および外来の診断に基づく。23 症例では、適切な薬剤を用いた、より具体的な転帰の定義が選ばれた。I 型糖尿病の場合、インスリン処方を受けた症例のみが有効とみなされた。検討された転帰とその定義の完全なリストは、[補足資料 S1](#) で確認できる。

共変量

私たちは、2019 年の健康記録から入手可能な既往の慢性疾患に関する情報を用いて、曝露 (COVID-19) と、起こりやすい自己免疫疾患との関係性における潜在的な交絡因子を調整した。このアプローチは過去の研究と類似している。

各個体に対して、私たちは、指標日の前の 4 四半期における過去の健康状態に関する情報を使用した。子供/青年に対する 13 の有病率と 34 の有病率は、発表された証拠と臨床的専門知識に基づく ([補足資料 S2](#))。更に、年齢、性別、記録された入院および外来での接触回数を共変量として含めた。先行研究と同様に、私たちは、COVID-19 の重症度を層別化の特徴として含め、(1) COVID-19 の外来診断を受けた個体、(2) COVID-19 で入院した個体、(3) COVID-19 で集中治療および/または人工呼吸を受けた個体、を区別した。

統計分析

1,000 人×年あたりの自己免疫疾患の発生率 (IR) を推定した。発生率比率 (IRR) を推定するにあたり、COVID-19 感染患者と COVID-19 未感染患者との間の IR の違いを、ポアソン回帰モデルを用いて推定した。前提条件として、私たちは、COVID-19 感染群と対照群におけるそれぞれの自己免疫疾患の発症症例数をカウントすることで、健康上の各転帰に関する集約情報を導出した。各転帰に対する発症症例数が対照群にわたって異なるため、合計で 1 となるよう、残りの対照症例に重みを割り付けた。個体レベルのデータの蓄積は、データ保護の制限によりできなかった。従って、異なる保険データセットは、認可された機関や、各健康保険の医療研究部門によって別々に分析された。認可された各機関は、必要な集計統計を計算し、その結果を ZEGV に提供し、統合された集計データに基づく回帰が実施された。

データセット間の証拠を統合するために、私たちは、集計マッチング・データからの点推定値は、個体レベルのデータに基づくポアソン回帰の場合と比較して等しいことを指摘する。ポアソン回帰の特徴を集計カウント・データに適用することで、条件つき平均関数が正しく規定された場合、個体レベルでの転帰の分布に拘らず、一貫した発生率の推定が可能となる。しかし、集計から得られた分散推定値は大きくなる傾向があり、このことは、提示された効果の統計的有意性が過小評価されるかもしれないことを意味する。ポアソン回帰の主な利点を活用しつつ、私たちは、リスクのある個体固有の時間 (指標日～観察期間終了または死亡までの時間) の違いを調整するにあたり、オフセットとしてこれらの時間をこのモデルに組み込んだ。階層化集約により、年齢、性別、蔓延している自己免疫疾患、COVID-19 の重

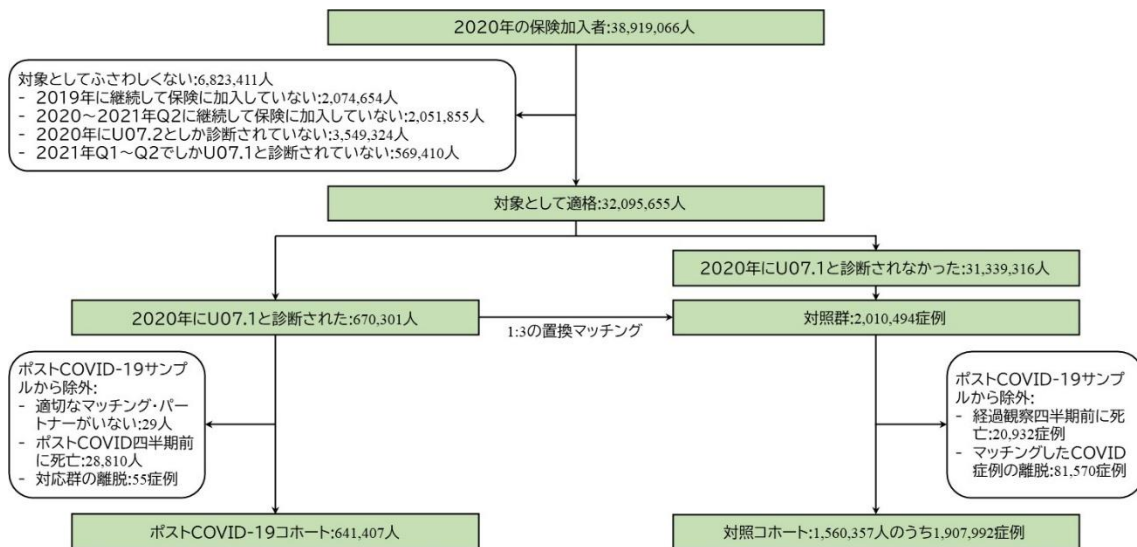


図 1 COVID-19 群と対照群の選択フローチャート

症度、に対して別々の推定量を展開することができる。私たちは、すべての分析を、統計プログラミング言語 R バージョン 3.6.2 を使用して実施した。

結果

研究対象集団の記述

2020 年、参加している保険会社の 1 つに少なくとも 1 日加入したのは 3,890 万人だった。私たちは、2019 年($n=2,074,654$)、または 2020 年 1 月 1 日~2021 年 6 月 30 日の間に継続して登録していない人($n=2,051,855$ 人)、明白な臨床検査の確認がなく COVID-19 と診断された人(ICD-10 U07.2)($n=3,549,324$)、2021 年の最初の 2 四半期に COVID-19 と診断された人($n=569,410$ 人)、を本分析から除外した(図 1)。残りのサンプルから、COVID-19 と診断された 670,301 人を、対照群と 1:3 でマッチングした。COVID-19 感染群の 29 人(0.004%) に対して、適切なマッチング・パートナーが見つからなかった。マッチング後、(割り当てられた)指標日から、(割り当てられた)指標四半期に続く第 2 四半期開始までの期間に、COVID-19 感染群の 28,810 人と対照症例の 20,932 人が死亡した。これらの症例をポスト COVID-19 観察コホートから除外したことで、更に 81,570 人の対照群(28,810 の対応群)と、COVID-19 感染群の 55 人がマッチング・パートナーを失い、本研究から除外せざるを得なかった。最終の研究対象集団は、641,407 人の COVID-19 感染者と、1,907,992 の対照症例のうち対照群として利用される 1,560,357 人の COVID-19 未感染者から成る。COVID-19 感染群の殆どの個体は、3 つの対照症例を有する。COVID-19 感染者のうち、対照症例が 2 つ($n=13,187$ 人、2.06%)、または 1 つ($n=869$ 人、0.14%)の個体はごく少数だった。置換を伴うサンプリングを実施した際、対照コホートは、わずか 1,560,357 人の個別個体で構成された(図 1)。

表1 マッチング後の COVID-19 コホートと対照コホートの特徴

カテゴリー	n COVID-19	割合 COVID-19 群	n 対照群	割合 対照群
すべて	641,407	100	1,907,992	100
性別				
男性	273,868	42.7	1,092,873	42.7
女性	367,538	57.3	815,119	57.3
年齢				
0～17 歳	60,535	9.4	181,210	9.5
18～64 歳	476,085	74.2	1,423,132	74.6
65～79 歳	60,889	9.5	180,060	9.4
80+歳	43,898	6.8	123,590	6.5
COVID-19 の重症度				
外来	590,204	92.0	-	-
入院	40,846	6.4	-	-
ICU/人工呼吸	10,357	1.6	-	-
自己免疫				
過去にいずれかの免疫疾患	76,518	11.9	237,035	12.4
初めて自己免疫疾患を発症	6,489	1.1	13,376	0.8
過去の自己免疫に自己免疫疾患が付加	1,744	2.3	3,324	1.4

COVID-19 感染者 1 人あたりの、マッチングされた対照群の人数に応じて、それぞれは 1/3～1 の間の重みを付与して分析にまわされた

母数の記述

641,407 人の COVID-19 感染者のうち、76,518 人(11.9%)が COVID-19 より前に自己免疫疾患を有していた。過去にいかなる自己免疫の診断も下されなかった人($n=564,889$)のうち、6,489 人(1.1%)が、SARS-CoV-2 感染の 3~15 ヶ月後に最初の自己免疫疾患を発症した。過去に自己免疫に罹った個体($n=76,518$)のうち、1,744 人(2.3%)が、新たに自己免疫疾患を発症した。COVID-19 コホートおよび対照コホートにいる半数以上が女性(57.3%)で、大多数は 18~64 歳(74.2%と 74.6%)の間におり、9.4%と 9.5%が 18 歳未満、16.3%と 15.9%が 65 歳以上だった。急性 COVID-19 疾患の経過について、個体の 6.4%が入院し、1.6%が集中治療および/または人工呼吸を受けた(表 1)。

新たな自己免疫疾患の発生率

SARS-CoV-2 感染の 3~15 ヶ月後のいずれかの自己免疫疾患の発生率(IR)は、過去に自己免疫疾患のない患者の場合、COVID-19 感染群で 1,000 人×年あたり 15.05(95%CI:14.69~15.42)、対照群で 10.55%(95%CI:10.25~10.86)だった。従って、SARS-CoV-2 感染による過剰リスクは 1,000 人×年あたり 4.50 だった。起こりやすい自己免疫疾患の IRR は 1.43(95%CI:1.37~1.48)だった。更に、過去に自己免疫疾患のいずれかに罹った COVID-19 感染者の IR は高く、過去に自己免疫疾患に罹った対照群の相対確率は低かった(IR COVID-19=38.10、IRR=1.23、95%CI=1.15~1.32)(表 2)。

自己免疫疾患のリストから、COVID-19 感染群で少なくとも 20 の事象があった人のみを更に調査した。こうして、64 のうち 24 の転帰を本分析から除外した。残りの 40 の転帰は 28 の疾患を表している(表 2)。COVID-19 感染群において、IR が 1,000 人×年に 1 以上の最も一般的に起こりやすい自己免疫疾患は、橋本甲状腺炎(IR COVID-19=4.41、IRR=1.42、95%CI=1.33~1.52)、バセドウ病(IR COVID-19=3.52、IRR=1.41、95%CI=1.31~1.51)、乾癬(IR COVID-19=3.17、IRR=1.17、95%CI=1.09~1.26)、関節リウマチ(IR COVID-19=2.43、IRR=1.42、95%CI=1.30~1.56)、シェーグレン症候群(IR COVID-19=1.24、IRR=1.44、95%CI=1.27~1.63)だった。更に、薬剤を使ったより具体的な疾患定義も同様の結果をもたらした(表 2)。最も高い IRR、すなわち最大の有意な効果推定値は、ウェゲナー病(IRR=2.51、95%CI=1.42~4.46)、ベーチェット病(IRR=2.42、95%CI=1.10~5.35)、サルコイドーシス(IRR=2.14、95%CI=1.73~2.65)、側頭動脈炎(IRR=1.63、95%CI=1.05~2.53)で認められた。ウェゲナー病、ベーチェット病、側頭動脈炎は、血管炎、すなわち小血管の炎症性プロセスを伴う希少な自己免疫疾患のグループに属する。事前に選択された自己免疫疾患のうち、全身性強皮症のみ、IRR 推定値が 1 未満だったが、その推定値は統計的に有意ではなかった(表 2)。

表 2 指標日の 3～15 ヶ月後の、SARS-CoV-2 未感染者と比較した、SARS-CoV-2 感染者における自己免疫疾患の発生率(IR)と発生率比率 (IRR)

転帰	事象 COVID-19 群	IR COVID-19 群	事象 重み付き対照群*	IR 重み付き対照群	IRR	95%CI
初めて自己免疫疾患を発症	6,489	15.05	4,552	10.55	1.43	1.37～1.48
過去の自己免疫に自己免疫疾患が付加	1,744	38.1	1,418	30.94	1.23	1.15～1.32
橋本甲状腺炎	2,089	4.41	1,474	3.11	1.42	1.33～1.52
バセドウ病	1,696	3.52	1,207	2.51	1.41	1.31～1.51
乾癬	1,519	3.17	1,299	2.71	1.17	1.09～1.26
薬剤を使った乾癬	488	1	405	0.83	1.21	1.06～1.38
関節リウマチ	1,175	2.43	826	1.71	1.42	1.30～1.56
薬剤を使った関節リウマチ	611	1.26	421	0.87	1.45	1.28～1.64
シェーグレン症候群	604	1.24	419	0.86	1.44	1.27～1.63
薬剤を使ったシェーグレン症候群	110	0.22	72	0.15	1.53	1.14～2.06
インスリンを使った I 型糖尿病	381	0.78	304	0.62	1.25	1.08～1.46
潰瘍性大腸炎	367	0.75	282	0.58	1.3	1.12～1.52
薬剤を使った潰瘍性大腸炎	212	0.43	175	0.36	1.22	1.00～1.49
クローン病	298	0.61	235	0.48	1.27	1.07～1.50
薬剤を使ったクローン病	155	0.32	120	0.24	1.29	1.02～1.64
リウマチ性多発筋痛症	287	0.59	233	0.47	1.24	1.04～1.47
薬剤を使ったリウマチ性多発筋痛症	174	0.36	154	0.31	1.13	0.91～1.40
多発性硬化症	271	0.55	226	0.46	1.2	1.01～1.43
薬剤を使った多発性硬化症	99	0.2	96	0.2	1.04	0.78～1.37
サルコイドーシス	266	0.54	124	0.25	2.14	1.73～2.65
強直性脊椎炎	263	0.54	194	0.4	1.36	1.13～1.63
薬剤を使った強直性脊椎炎	82	0.17	64	0.13	1.29	0.93～1.78
セリアック病	229	0.47	148	0.3	1.55	1.26～1.90
円形脱毛症	198	0.4	152	0.31	1.3	1.05～1.61

尋常性白斑	132	0.27	97	0.2	1.36	1.05~1.77
免疫性血小板減少性紫斑病	83	0.17	53	0.11	1.56	1.10~2.20
薬剤を使った免疫性血小板減少性紫斑病	30	0.06	15	0.03	1.96	1.06~3.62
皮膚エリテマトーデス	81	0.17	63	0.13	1.29	0.93~1.80
全身性エリテマトーデス	63	0.13	47	0.1	1.34	0.92~1.95
薬剤を使った全身性エリテマトーデス	41	0.08	30	0.06	1.35	0.85~2.16
側頭動脈炎	53	0.11	33	0.07	1.63	1.05~2.53
薬剤を使った側頭動脈炎	46	0.09	26	0.05	1.78	1.10~2.89
水疱性類天疱瘡	45	0.09	29	0.06	1.54	0.97~2.46
重症筋無力症	41	0.08	27	0.06	1.5	0.93~2.44
ウェゲナー病	41	0.08	16	0.03	2.51	1.42~4.46
薬剤を使ったウェゲナー病	28	0.06	12	0.03	2.27	1.16~4.44
原発性胆汁性肝硬変	40	0.08	32	0.07	1.24	0.78~1.97
自己免疫性肝炎	38	0.08	35	0.07	1.1	0.69~1.74
全身性強皮症	35	0.07	50	0.1	0.7	0.45~1.08
自己免疫性溶血性貧血	21	0.04	15	0.03	1.37	0.71~2.65
ベーチェット病	21	0.04	9	0.02	2.42	1.10~5.35
ギラン・バレー症候群	20	0.04	9	0.02	2.14	0.99~4.66

過去に疾患の診断のない、1,000人×年あたりの、パーセント表示した発生率(IR)

IRR:発生率比

**重み付けされたイベントは四捨五入、推定値には正確な数値を使用した

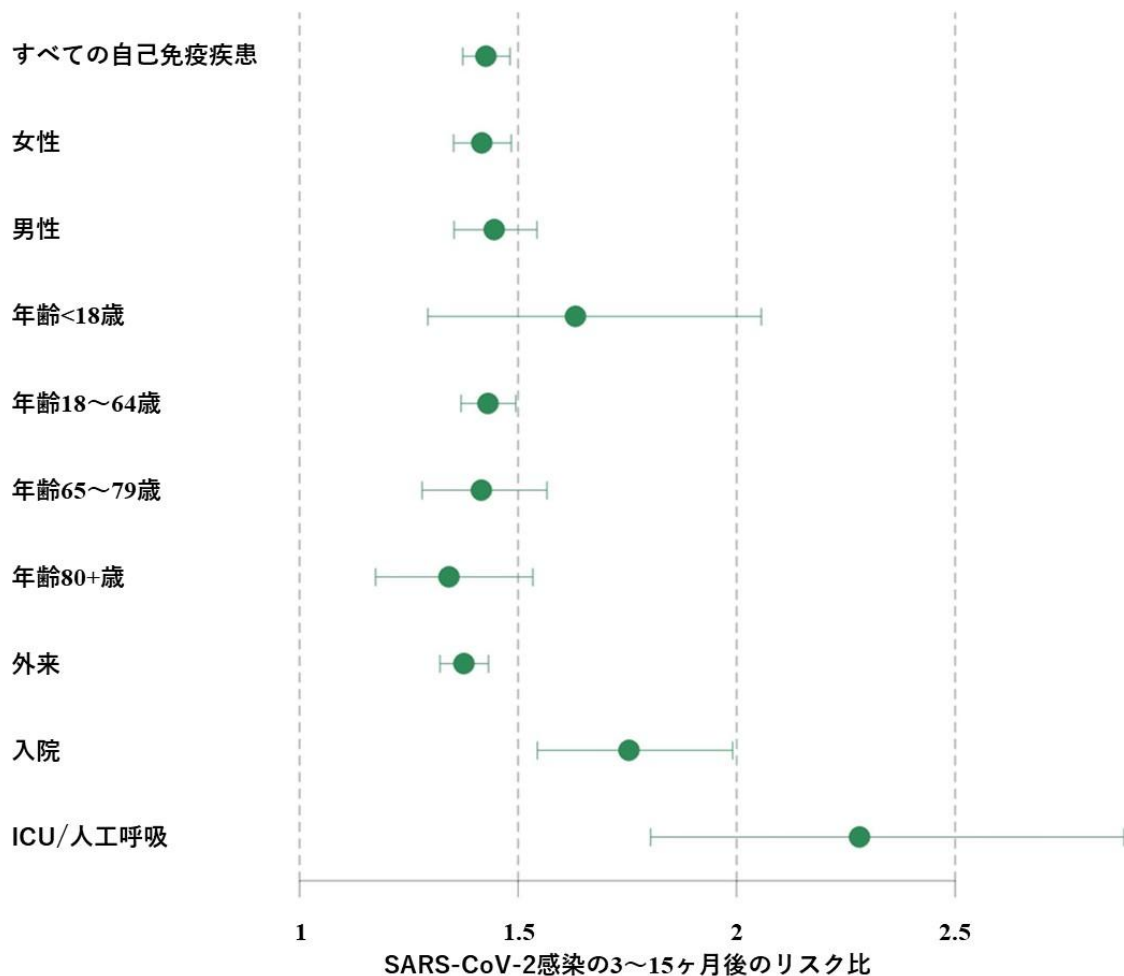


図2 SARS-CoV-2 感染の3~15ヶ月後に初めて発病したあらゆる自己免疫疾患の発生率比率を、サブグループごとに比較したフォレスト・プロット
 COVID-19の重症度は、「外来治療のみ」、「通常の入院治療」、「ICU/人工呼吸集中治療および人工呼吸」として運用した

サブグループにおける診断された自己免疫疾患の発生率

集団のサブグループに関して、COVID-19感染者に対して起きやすい自己免疫疾患のIRRは、COVID-19未感染者と比較して、年齢層間でも男女間でも有意な差はなかった。しかし、初めて発症したあらゆる自己免疫疾患の1,000人×年あたりの絶対発生率は、若年層よりも高齢者の方が有意に高く、すなわち、18歳未満で記録されたCOVID-19感染者のIR=4.17と比較して、65~79歳の年齢層、および80歳以上の年齢層で記録されたCOVID-19感染者の場合、IR=25.04およびIR=19.55だった。また、私たちは、COVID-19に感染した男性(IR=11.33)よりも、COVID-19に感染した女性(IR=18.02)の方が、新たに診断されたあらゆる自己免疫疾患の絶対発生率が高いことも観察した(図2)。

COVID-19感染者で見ると、あらゆる新規の自己免疫疾患について、対照群と比較し

た COVID-19 感染群の絶対発生率および IRR は、急性 COVID-19 疾患の重症度に応じて増加しており、COVID-19 の外来治療を受けた人 —IR=13.96、IRR=1.38、95%CI=1.32～1.43— から、COVID-19 で入院した人 —IR=28.39、IRR=1.75、95%CI=1.54～1.99— そして ICU/人工呼吸を必要とする人 —IR=36.96、IRR=2.28、95%CI=1.80～2.89— までの範囲だった(図 2)。

考察

本研究では、新たに診断されたあらゆる自己免疫疾患の過剰リスクは、1,000 人×年あたり 4.50 だった。血管炎群の比較的珍しい自己免疫疾患に対して最も高い IRR が確認された。より一般的な自己免疫疾患の場合、関節リウマチ、シェーグレン病、バセドウ病、橋本甲状腺炎に対して最も高い推定値が認められ、マッチングされた SARS-CoV-2 未感染コホートと比べて約 40%高い率だった。過去に自己免疫疾患と COVID-19 感染を経験していない人は、起こりやすい自己免疫疾患を発症する確率が対照群より 43%高く、過去にいずれかの自己免疫疾患に罹っている人と COVID-19 を経験した人は、他の自己免疫疾患と診断される確率が 23%高かった。予想どおり、いずれかの自己免疫疾患の絶対発生率(IR)は、男性と比較して女性の方が、若年層と比較して高齢者の方が、過去に自己免疫疾患に罹った人と比較して罹っていない人の方が、高かった。COVID-19 感染者と未感染者を比較すると、外来セクターにいる COVID-19 感染患者に対して、入院、および特に ICU/人工呼吸の治療が示しているように、COVID-19 の重症度とともに IRR は増加した。更に、新規発病した自己免疫疾患に対して、COVID-19 に感染した/感染していない成人よりも、子供と青年の方が、高い IRR が観察された。しかし、年齢層の間に見られる違いは、統計的有意性には達しなかった。

SARS-CoV-2 感染後の自己免疫疾患の発病を調査したコホート研究は他に 2 件しかなかった。1 つ目の研究では 11 のエンドポイントが調査され、英国の医療記録データを用いた。ハザード比は 1.22(95%CI=1.10～1.34)と報告された。経過観察の中央値がわずか 0.29 年だったゆえに、11 の自己免疫疾患うち 3 つしか有意でなかった。2 つ目の研究は、主にアメリカの日常的な医療データを用い、14 の新規発病した自己免疫疾患と SARS-Cov-2 感染との間に、より強く、より一貫した関連性を認めた。しかし、この過去の研究では、外来診断が 1 件あれば新規発病の自己免疫疾患を定義するのに充分とみなすなど、症例定義の基準が緩やかだった。更に、指標日後 30 日以内に新たに自己免疫疾患と診断された個体のみを除外していた。どちらの状況も、自己免疫疾患への効果推定を誇張してしまう可能性がある。しかし、その研究では民族ごとにも差が見られたが、ドイツのデータを用いた私たちの研究では、主に白人に対する結果を報告している。

ポスト COVID-19 の機序についてはいくつかの仮説があるが、複数の臓器系に関わる複雑な臨床状況には、異なるメカニズムが根底にあると考えられる。他の感染後症候群との類似点を挙げると、考えられ得るメカニズムとして、ウイルスやウイルス残存物の持続、潜伏ウ

ウイルスの再活性化、マイクロ凝固や慢性炎症による長期的な組織損傷、自己免疫が含まれる。現在の知見によれば、ウイルス感染後の自己免疫は、エピトープの拡散、バイスタンダーの活性化、分子擬態、隠蔽エピトープといったメカニズムによって引き起こされるかもしれない。SARS-CoV-2 は、自己免疫の発症に関連する他のウイルスの特徴を共有している。アコスタ・アンプディアとアナヤは、これらの仮説を次のようにまとめた。(1)スーパー抗原の活性:SARS-CoV-2 の S タンパク質は、細菌のスーパー抗原に類似の配列と構造モチーフを含み、T 細胞受容体に直接的に結合できる。(2)分子擬態:蓄積された証拠により、ウイルスは宿主由来の成分と構造的類似性を持つことが示されている。(3)好中球細胞外トラップ (NET)の形成。(4)タイプ I インターフェロン (IFN)の応答。(5)SARS-CoV-2 と著しく関連する複数の自己抗体や多様な自己免疫疾患の出現を記述する「過剰な免疫」。これらのメカニズムは、SARS-CoV-2 に対する応答として、IgG 自己抗体の発生や自己反応性 B 細胞の出現を示す複数の血清学的研究と一致している。更に、感染中に生成される自己抗体は、SARS-CoV-2 抗体と負の相関を示すが、急性期後の特定の状態に対するバイオマーカーだけでなく、急性疾患中の過炎症マーカーと正の相関を示す。これらの知見は、自己反応性、COVID-19 の重症度、急性期後の後遺症の感度、との潜在的な関連性を強調する。実際、血清学的研究では、急性期を過ぎて、殆どの自己免疫学的マーカーが消退した後でも、重度の COVID-19 症例において自己反応性のパターンが持続していることを明らかにした。このことは、一部の患者が潜在的に自己免疫を獲得していることを示唆しており、長期的には新規の自己免疫疾患へと繋がるかもしれない。

初期の臨床症例研究では、COVID-19 後に発病した自己免疫疾患を報告した症例は少なかった。この問題に関する長期的な研究の関連性についてコンセンサスが取れつつある。また、最初の自己免疫疾患の全体的な過剰リスクは、1,000 人×年あたり 4.50 であることが分かり、これは COVID-19 の他の潜在的な慢性の後遺症に対して過去に提案された数値よりもはるかに小さい。心血管疾患の場合、過剰リスクは 45.29、精神疾患の場合は 36.48、神経疾患の場合は、1,000 人あたり 70.69 と推定された。その理由の一つは、自己免疫疾患の発生頻度が低く、他の疾患よりも検出時間をはるかに長い点にある可能性がある。入院患者、および ICU/人工呼吸を受けた患者に対する、はるかに高い IRR は、他の論文でも報告されている。

強みと限界

私たちの分析の主な強みは、60 万人以上の COVID-19 感染患者と、3~15 ヶ月の最低限の経過観察期間とを含む大規模なデータセットである。ドイツ全土から任意に抽出されたこのサンプルは、外来治療および入院治療の両方を網羅しており、従って、独自かつ包括的な証拠源となっている。私たちの分析は、外来の医師によって記録された確定診断と、退院診断に基づいている。従って、私たちの結果は、症状についての選択的で、不完全で、不十分な自己報告から生じる考えられ得る歪みに依存しているわけではなく、その代わりに、医療

専門家から提供された情報に基づいている。転帰と曝露の関係性を混同しないために、私たちは、関連する共変量、年齢、性別、過去の自己免疫疾患、罹患している複数の疾患、外来治療および入院治療の利用、においてマッチングを適用した。その結果は、疾患固有の薬剤を追加して考慮しようとしまいと、個々の転帰の定義の推定値が類似しているという事実によって裏づけられた。

観察研究の性質ゆえに、私たちは、結果の因果的解釈を決定できなかった。私たちの結果が未測定の交絡因子の影響を受けた可能性は排除できないが、マッチングすることで COVID-19 感染群と対照群の差を最小化した。ドイツの請求データではワクチン接種状況を有効に評価できなかった。また、私たちの結果は、SARS-CoV-2 感染後の個体の症状をより強く認識していたことや、COVID-19 発病後の個体の健康状態が医師によってより厳密に監視され、より詳細に記録されていた場合に生じたかもしれない検出バイアスの影響を受けているかもしれない。軽度または無症状の COVID-19 感染の経過を持つ個体は、特にパンデミック初期の数ヶ月間に SARS-CoV-2 感染が記録されていなかったかもしれないので、私たちの研究において過小に評価されている可能性が高い。その結果、より重度の COVID-19 症例が選ばれたことで、このコホートの発生率推定値が高くなったかもしれない。更に、記録されていない SARS-CoV-2 感染者が対照コホートに含まれていたかもしれない。ポスト COVID が、記録のない感染者にも起こった限りにおいて、この誤分類は、対照群の発生率の過大評価を招き、その結果、発生率比率の推定量で見ると 0 に偏っている。

結論

この大規模マッチング・コホート研究では、COVID-19 は、SARS-CoV-2 感染の 3~15 ヶ月後に新規に自己免疫疾患と診断されるリスクの増加と関連していた。SARS-CoV-2 感染との関連性の強さは、血管炎群の自己免疫疾患で最も顕著だった。COVID-19 感染の経過が深刻なほど、新たに自己免疫疾患と診断される可能性が高くなっていた。ポスト COVID-19 期間には、すべての年齢層と性別層で、起こりやすい自己免疫疾患は、著しくありふれたものになった。自己免疫仮説は、ウイルス感染を自己免疫疾患の機序に結び付ける証拠群、並びに、患者のサブセットにおいて SARS-CoV-2 感染後も持続する自己抗体および血清学的自己反応性を示す、最近の臨床研究や基礎研究の結果によって支持されている。SARS-CoV-2 感染が自己免疫疾患の発病を引き起こすかどうかを決定し、根本的なメカニズムやリスクのある人物を特定し、効果的な予防策や早期治療法を調査するには、更なる疫学的、臨床的、基礎科学的な研究が必要である。