

COVID-19 感染後の自己免疫疾患リスクとワクチン接種による潜在的な保護効果:集団ベースのコホート研究

クアン・ペン、シュエ・リー、デリャン・ヤン、シャーリー・チャン、ジャアイ・ジョウ、エリック・ワン、セリーヌ・チュイ、フランシスコ・ライ、カルロス・ウォン、エスター・チャン、ワイ・クオン、チャク・シン・ラウ、イアン・ウォン

概要

背景 症例報告によると、SARS-CoV-2 感染は免疫調節障害を招き、自己免疫のトリガーになり得る一方で、COVID-19 ワクチン接種は重症の COVID-19 症状に対して効果的であることが示唆されている。私たちは、COVID-19 と、自己免疫疾患(AD)の発症との関連性、そして COVID-19 ワクチン接種がそのような関連性に及ぼす潜在的な保護効果を検証することを目的とする。

方法 2020 年 4 月 1 日～2022 年 11 月 15 日まで、香港で後ろ向きコホート研究を実施した。COVID-19 はポリメラーゼ連鎖反応またはラピッド抗原テストで確認した。COVID-19 感染後に新たに AD に罹患するリスク推定には、逆確率重み付けコックス比例ハザード回帰を適用した。COVID-19 ワクチン接種者集団と COVID-19 ワクチン未接種集団を比較し、COVID-19 ワクチン接種が新たな AD に及ぼす保護効果を検証した。

結果 この研究には 1,028,721 人の COVID-19 感染者と、3,168,467 人の COVID 非感染者が含まれた。COVID 非感染者対照群と比較して、COVID-19 感染者は、悪性貧血[調整後ハザード比(aHR):1.72、95%信頼区間(CI):1.12～2.64]、脊椎関節炎[aHR:1.32(95%CI:1.03～1.69)]、関節リウマチ[aHR:1.29(95%CI:1.09～1.54)]、その他の自己免疫性関節炎[aHR:1.43(95%CI:1.33～1.54)]、乾癬[aHR:1.42(95%CI:1.13～1.78)]、類天疱瘡[aHR:2.39(95%CI:1.83～3.11)]、バセドウ病[aHR:1.30(95%CI:1.10～1.54)]、抗リン脂質抗体症候群[aHR:2.12(95%CI:1.47～3.05)]、免疫性血小板減少症[aHR:2.1(95%CI:1.82～2.43)]、多発性硬化症[aHR:2.66(95%CI:1.17～6.05)]、血管炎[aHR:1.46(95%CI:1.04～2.04)]の発症リスクが増加した。COVID-19 感染者のうち、2 回の COVID-19 ワクチン接種を完了することで、類天疱瘡、バセドウ病、抗リン脂質抗体症候群、免疫性血小板減少症、全身性エリテマトーデス、その他の自己免疫性関節炎、のリスクが低下することが示された。

解釈 私たちの結果は、COVID-19 が様々な AD 発症リスクの増加と関連しており、そのリスクは COVID-19 ワクチン接種によって軽減される可能性があることを示唆している。機序やメカニズムを調査する今後の研究は、私たちの結果を解釈するうえで価値あるものとなるだろう。

資金調達 RGC 共同研究基金(C7154-20GF)により支援されている。

コンテキストにおける研究

この研究以前の証拠

2019年12月(SARS-CoV-2が初めて報告された日)~2023年2月4日まで、「SARS-CoV-2」または「COVID-19」、かつ概要やタイトルに見られる検索用語に付与される「炎症性腸疾患」または「脊椎関節炎」または「乾癬」または「橋本甲状腺炎」または「バセドウ病」または「円形脱毛症」または「尋常性天疱瘡」または「悪性貧血」または「類天疱瘡」または「ギラン・バレー症候群」または「血管炎」または「急性散在性脳脊髄炎」または「横断性脊髄炎」または「全身性エリテマトーデス」または「関節リウマチ」または「シェーグレン病」または「全身性強皮症」または「多発性筋炎」または「皮膚筋炎」または「多発性硬化症」または「抗リン脂質抗体症候群」または「免疫性血小板減少症」または「急性無菌性関節炎」または「反応性関節炎」という検索用語を使って、英語に言語制限のかかった出版物に対してPubMedを検索した。私たちは、COVID-19感染後の幅広い自己免疫疾患スペクトルをカバーする豊富な臨床症例報告と、COVID-19と自己免疫現象との関連性を表現しようと試みた2つの疫学研究を見出した。米国の電子医療データベースを用いたある研究では、COVID-19感染者の間で複数の自己免疫疾患のリスクが増加していることを確認した。同じデータベースを用いて発表された別の研究では、COVID-19感染後に新たに罹患する炎症性腸疾患のリスクが減少したことを見出した。COVID-19ワクチンが自己免疫の発生に及ぼす効果を評価した研究はなかった。

この研究の付加価値

私たちは、ワクチン記録に紐づいたコホート(1,028,721人のCOVID-19感染者と3,168,467人のCOVID非感染者)と共に、地域全体の電子医療記録を分析し、COVID-19と22種類の自己免疫疾患との関連性を評価した。私たちは、COVID-19は、COVID-19に感染していない類似のベースライン特徴を持つ患者と比較して、悪性貧血、脊椎関節炎、関節リウマチ、その他の自己免疫性関節炎、乾癬、類天疱瘡、バセドウ病、抗リン脂質抗体症候群、免疫性血小板減少症、多発性硬化症、血管炎のリスクが増加することと結び付いていることを見出した。多変数回帰は、COVID-19ワクチン接種が、COVID-19誘発性自己免疫疾患の発症を防ぐ可能性が高いことを示している。

利用可能なすべての証拠の含意

米国をベースにした疫学研究と同様に、私たちは、より控えめなハザード比で推定しても、COVID-19に関連して自己免疫疾患のリスクが増加することを検証した。私たちの観察結果は、最低2回のCOVID-19ワクチン接種を完了することで、いくつかの自己免疫後遺症に対する保護が得られる、という考えを支持する。利用可能な証拠を踏まえると、COVID-

19 感染は潜在的に自己免疫疾患を引き起こす可能性があり、COVID-19 ワクチン接種はその効果を軽減する可能性がある。この知見は、ワクチン接種を促進し、COVID-19 感染後の症候群の早期診断、および臨床マネジメントの最適化を支援するために活用される可能性がある。

導入

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 型(SARS-CoV-2)は、COVID-19(コロナウイルス疾患 2019)の原因となる RNA ウイルスである。執筆時点で、世界で 7 億 6,800 万人以上の COVID-19 症例が確認され、690 万人の死亡が記録されている。継続するパンデミックとともに、COVID-19 診断後に神経系[急性散在性脳脊髄炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群(GBS)]、筋骨格系(脊椎関節炎、関節リウマチ、皮膚筋炎・多発性筋炎)、内分泌系(バセドウ病、橋本甲状腺炎)、およびその他の部位に、新たに発症した自己免疫疾患(AD)の症例報告が増加している。ウイルス感染は、インフルエンザ A ウイルス(IAV)、C 型肝炎ウイルス(HCV)、パルボウイルス B19、エプスタイン・バー・ウイルス(EBV)といった自己免疫疾患の誘発や発症を変化させると考えられている。現在の証拠は、ウイルス誘発性自己免疫が、分子模倣、バイスタンダー活性化、感染した B 細胞の不死化を含む様々なメカニズムによって引き起こされ得ることを示唆している。SARS-CoV-2 の感染者の間で、抗 CCP 抗体(乾癬/炎症性関節炎/バセドウ病のバイオマーカー)、抗核抗体(GBS のバイオマーカー)を含む複数の自己抗体が検出されている。更に、サイトカイン放出症候群は、SARS-CoV-2 感染によって誘導される炎症性サイトカイン、つまりヒトの先天的な獲得免疫応答を破壊し、自己抗原に対する不寛容を引き起こす大量のインターロイキン、腫瘍壊死因子- α の制御不能な分泌を説明する。SARS-CoV-2 感染は、重篤な COVID-19 感染者において自己免疫現象を抑制する制御性 T 細胞の減少や機能不全とも関連する。

多数の臨床症例報告や推定される機序にも拘らず、COVID-19 感染と新たに発症する AD との関係性を示すためにデザインされた分析疫学的研究は依然として限定的である。チャンらは、米国の COVID-19 コホート間で、COVID-19 感染後に一連の AD を発症するリスクが顕著に増加した、と報告した。この研究では、ワクチン接種による潜在的な干渉を避けるため、COVID-19 ワクチン接種を受けたコホートを完全に除外している。これは COVID-19 に関連する絶対リスクを捉えているものの、研究の代表性に影響を与え、選択バイアスを引き起こしているかもしれない。更に、この研究は主に、リウマチ性 AD に焦点を当てているが、頻繁に報告される他の自己免疫疾患を省略している。ハーディらは、米国の COVID-19 コホート間で、チャンの研究で観察された炎症性腸疾患(IBD)のリスクの増加とは対照的に、IBD の罹患率が低下していることを明らかにした。私たちは、アジア人の集団、疾患スペクトル、COVID-19 ワクチン接種による保護効果、に関する現在の疫学的証拠に対して既存の研究ギャップを認識した。この知識ギャップを解消するため、私たちは、この地域全体の後ろ向きコホート研究において、SARS-CoV-2 感染および COVID-19 ワク

チン接種が、新たに診断された AD の発生に及ぼす効果を調査した。

方法

データ・ソース

醫院管理局(HA)から地域全体の電子医療記録(EMR)を取得した。HA は、香港(HK)内のすべての公立病院、専門および一般の外来クリニックを管理する。HA は、HK のすべての住民(>730 万人)に無料の公的医療サービスを提供し、通常的全入院の約 80%をカバーしている。匿名化された EMR データセットは、人口統計、死亡、診断、入院に関する情報から成る。香港では、2 つの COVID-19 ワクチン・プラットフォーム[mRNA(ファイザー社 BNT162b2)と不活化ウイルス・ワクチン(シノバック社コロナ・バック)]が、緊急使用のために認可されており、接種日、接種回数、技術の情報は香港政府の衛生署(DH)から提供され、更に EMR データベースと紐づいていた。診断に関する COVID-19 の検査結果は、DH および香港の衛生防護センターから提供された。記録と紐づいている EMR データベースは、SAR-CoV-2 ワクチンの安全性と有効性の調査に広く利用されており、集団のよい代表性とデータの正確性を示している。

コホートの識別

私たちは、2020 年 4 月 1 日～2022 年 11 月 15 日までの、診断に関する COVID-19 の検査結果に基づき、コホートを COVID-19 感染グループと COVID 非感染グループ(記録された診断に関する検査なし)に分類した。ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)で陽性、またはラピッド抗原テスト(RAT)で陽性のとき、COVID-19 感染者と確定した。更なるコホート選択および個人の経過観察のために、COVID-19 診断日を指標日として選定した。COVID-19 感染グループの個人は、最大比率マッチングを用いて、COVID 非感染グループの個人と、年齢ごと、性別ごとに一致させ、経過観察を容易にするために、COVID 非感染グループに対して擬似指標日を割り当てた。18 歳未満の個人、または関心のある AD の臨床歴が指標日より前にある個人は除外した。すべての個人は、指標日から、死亡日、新たに罹患した AD の発生日、または研究終了日のいずれか早い日まで経過観察を行った。

倫理的声明

この研究の倫理承認は、HK 大學/HA 港島西醫院聯網(UW20-556 および UW21-149)および HK 衛生署(L/M21/2021 および L/M175/2022)の研究倫理委員会によって認可された。この後ろ向きコホート研究において、感染者の機密保持が良好に保持されていたため、参加者からのインフォームド・コンセントは免除された。

臨床診断の結果

研究結果は、入院患者と外来患者が新たに罹患した AD の診断である。AD のリストは、下

位専門分野を横断する地域臨床医との協議、および臨床症例報告の文献レビューを通じて決定した。選択されたADには、炎症性腸疾患、悪性貧血、脊椎関節症、関節リウマチ、皮膚筋炎・多発性筋炎、その他の自己免疫性関節炎、乾癬、円形脱毛症、尋常性天疱瘡、類天疱瘡、血管炎、橋本甲状腺炎、バセドウ病、抗リン脂質抗体症候群、免疫性血小板減少症、GBS、急性散在性脳脊髄炎、横断性脊髄炎、全身性エリテマトーデス(SLE)、シェーグレン病、全身性強皮症、多発性硬化症、が含まれる。結果は、国際疾病分類第9回改訂版・臨床修正(ICD-9-CM)に基づいて特定した(補足表S1)。

統計分析

私たちは、年齢、性別、COVID-19 ワクチン接種回数、チャールソン併存疾患指数(CCI)に対して逆確率重み付け(IPTW)を行い、グループ間のこれらの交絡変数の効果を排除した。標準化平均差(SMD)が<0.1 の変数は、十分にバランスが取れているとみなした。COVID-19 感染者と、それと一致した対照群における結果ごとの粗罹患率(1万人×年あたり)を推定した。結果ごとの調整後ハザード比(aHR)と95%信頼区間(CI)は、コックス比例ハザード回帰を用いて推定した。比例ハザード性の仮定は、比例ハザード性の仮定に反する研究結果に対処するために適応された、柔軟なパラメトリック生存モデルであるシェーンフェルド残差を用いて検証した。サブグループ分析は、1)性別、2)重篤なCOVID-19感染(COVID-19診断後の14日以内の入院と定義)、3)年齢層(18~40歳、41~64歳、 ≥ 65 歳)ごとに実施した。感度分析に際して、私たちは、COVID-19診断の28日後に起きた結果のみに焦点を当てた、28日間のウォッシュアウト期間を適用した。

COVID-19 ワクチン接種がCOVID-19関連のADに及ぼす潜在的な保護効果を更に探るため、追加分析で、私たちは、感染者をCOVID感染・ワクチン未接種、COVID感染・ワクチン接種、COVID非感染・ワクチン接種、COVID非感染・ワクチン未接種、の4つのカテゴリーに分類した。その後、年齢、性別、CCI、および感染者のCOVID-19ワクチン接種状況(少なくとも2回のワクチン接種)とCOVID-19診断状況を示すカテゴリー変数、を調整したコックス比例ハザード回帰を適用した。

私たちの分析で22の結果を検証した結果、多重比較の問題に対処するため、研究対象の自己免疫疾患を、臓器特有の自己免疫疾患と全身性自己免疫疾患に、更に分類した(補足表S2)。STROBE(疫学における観察研究の報告の強化)声明チェックリストに従い、透明性の高いコホート研究報告を指導した。両側のP値が0.05未満の場合は、統計的に有意とみなした。すべての統計分析はRバージョン4.1.2(R Foundation for Statistical Computing社、ウィーン、オーストリア)を使用して実施した。分析は、品質管理のために3人の共同著者(KP、DLY、JYZ)によって独立に実施した。

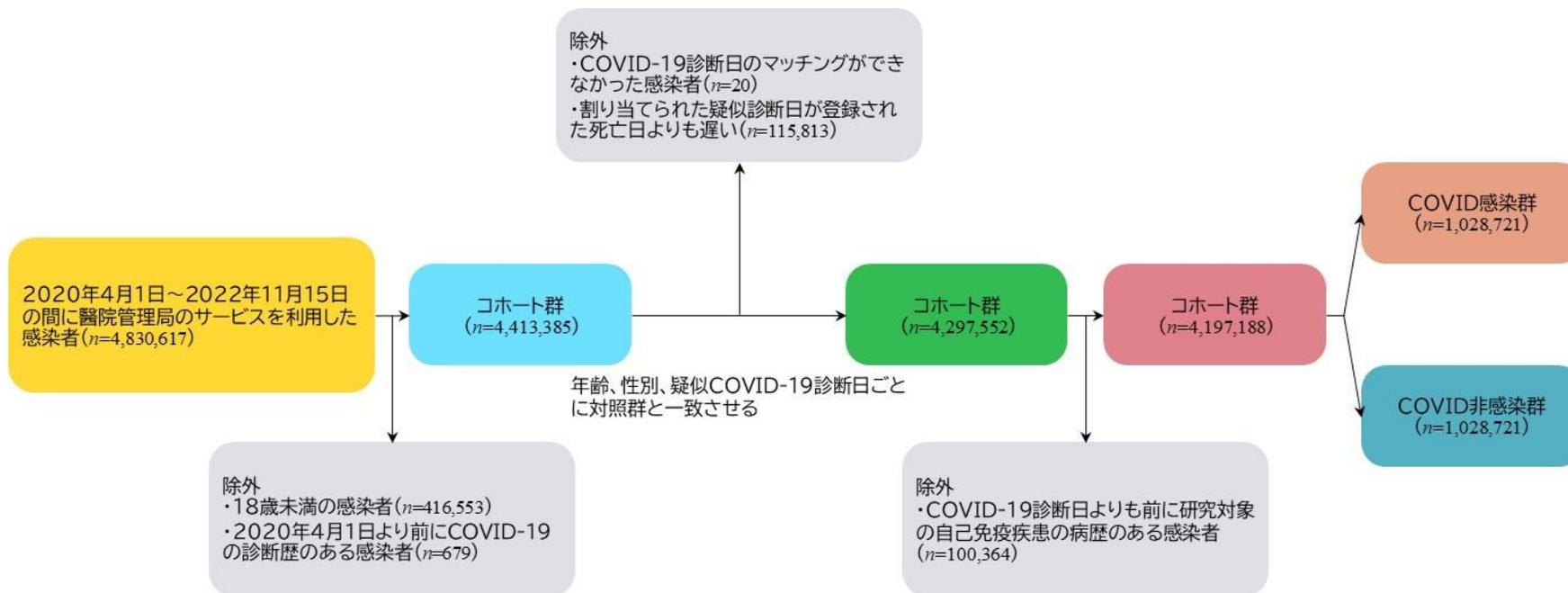


図.1 感染者の識別フロー

表 1 香港における COVID-19 感染者と、マッチングした対照群のベースライン特徴

ベースライン特徴	対照群 (N=3,168,467)	COVID-19 感染者 (N=1,028,721)	SMD	対照群 (N=3,168,467)	COVID-19 感染者 (N=3,168,131)	SMD
年齢、性別	54.09(18.08)	52.68(18.12)	0.077	54.09(18.08)	54.25(18.33)	0.009
性別			0.014			0.003
男性	1,391,897(43.9)	458,872(44.6)		1,391,897(43.9)	1,395,733(44.1)	
女性	1,776,570(56.1)	569,849(55.4)		1,776,570(56.1)	1,772,398(55.9)	
チャールソン併存疾患指数	0.31(0.84)	0.34(0.93)	0.040	0.31(0.84)	0.32(0.84)	0.015
前から存在する併存疾患						
心筋梗塞	20,735(0.7)	7,938(0.8)	0.014	20,735(0.7)	24,840(0.8)	0.015
鬱血性心不全	27,066(0.9)	11,959(1.2)	0.031	27,066(0.9)	39,530(1.2)	0.039
末梢動脈疾患	7,702(0.2)	2,804(0.3)	0.006	7,702(0.2)	8,777(0.3)	0.007
脳血管障害	107,212(3.4)	37,577(3.7)	0.015	107,212(3.4)	121,227(3.8)	0.024
慢性閉塞性肺疾患	56,414(1.8)	22,388(2.2)	0.028	56,414(1.8)	69,173(2.2)	0.029
認知症	8,719(0.3)	4,983(0.5)	0.034	8,719(0.3)	17,918(0.6)	0.045
麻痺	6,257(0.2)	2,336(0.2)	0.006	6,257(0.2)	7,217(0.2)	0.007
慢性腎不全	33,670(1.1)	13,672(1.3)	0.025	33,670(1.1)	39,118(1.2)	0.016
軽度の肝疾患	4,049(0.1)	1,531(0.1)	0.006	4,049(0.1)	4,271(0.1)	0.002
中等度～重度の肝疾患	2,644(0.1)	1,073(0.1)	0.007	2,644(0.1)	2,674(0.1)	<0.001
潰瘍	29,593(0.9)	10,640(1.0)	0.010	29,593(0.9)	31,796(1.0)	0.007
関節リウマチ以外の炎症性多発関節炎	276(0.0)	99(0.0)	0.001	276(0.0)	305(0.0)	0.001
後天性免疫不全症候群	4(0.0)	0(0.0)	0.002	4(0.0)	0(0.0)	0.002
悪性腫瘍	87,658(2.8)	31,196(3.0)	0.016	87,658(2.8)	82,897(2.6)	0.009
転移性固形癌	13,071(0.4)	5,284(0.5)	0.015	13,071(0.4)	9,483.4(0.3)	0.019
慢性合併症のない糖尿病	345,420(10.9)	114,733(11.2)	0.008	345,420(10.9)	348,693(11.0)	0.003
慢性合併症の糖尿病	22,405(0.7)	8,213(0.8)	0.011	22,405(0.7)	22,979(0.7)	0.002
接種した COVID-19 ワクチンの回数			0.154			0.002
0	478,424(15.1)	105,195(10.2)		478,424(15.1)	480,183(15.2)	
1	209,584(6.6)	81,059(7.9)		209,584(6.6)	209,879(6.6)	
2	1,028,818(32.5)	363,420(35.3)		1,028,818(32.5)	1,028,472(32.5)	
3/4	1,451,641(45.8)	479,047(46.6)		1,451,641(45.8)	1,449,597(45.8)	
SMD:標準化平均差						

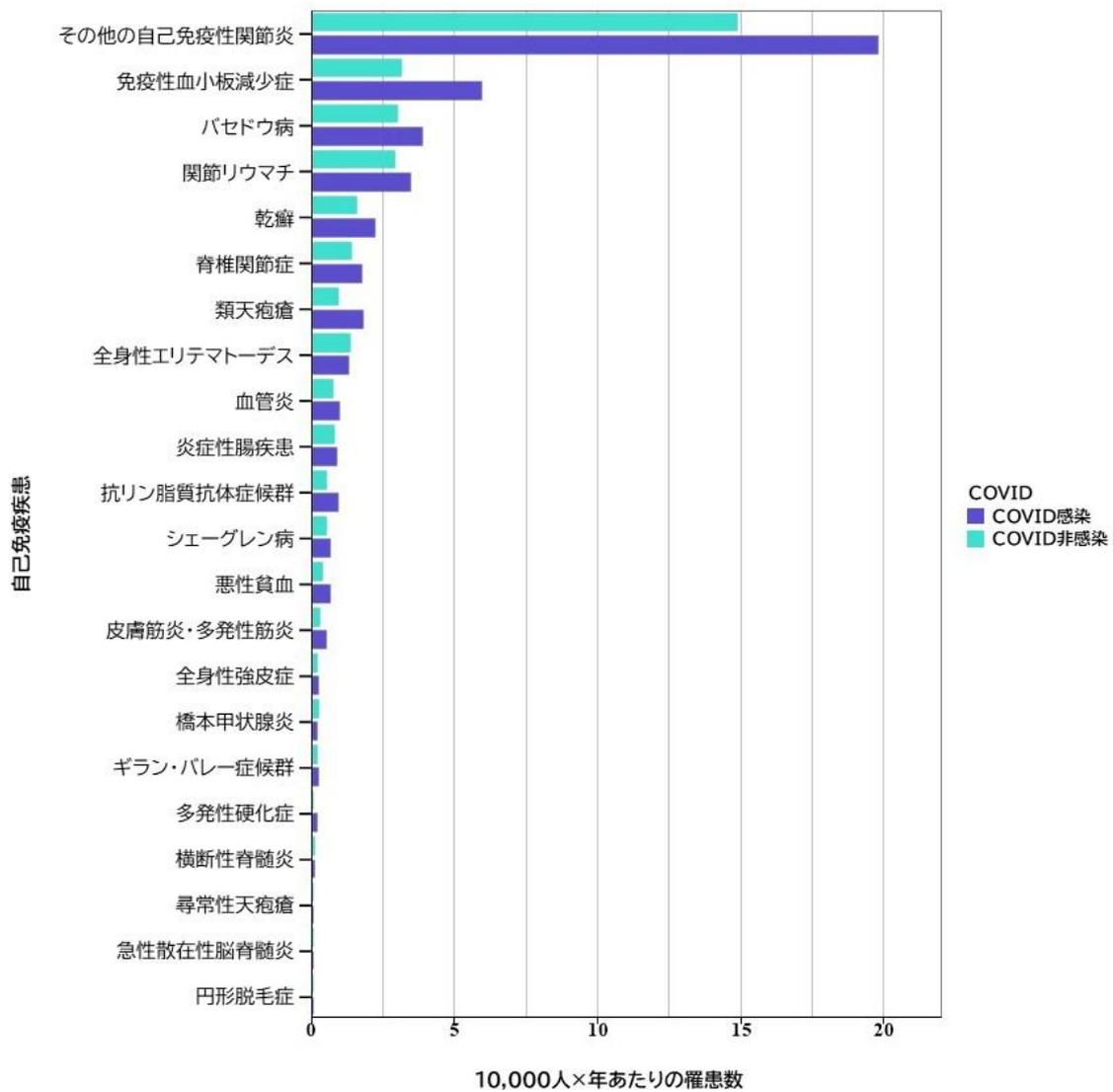


図.2 COVID-19 感染群と COVID-19 非感染群ごとの各自己免疫疾患の粗罹患率

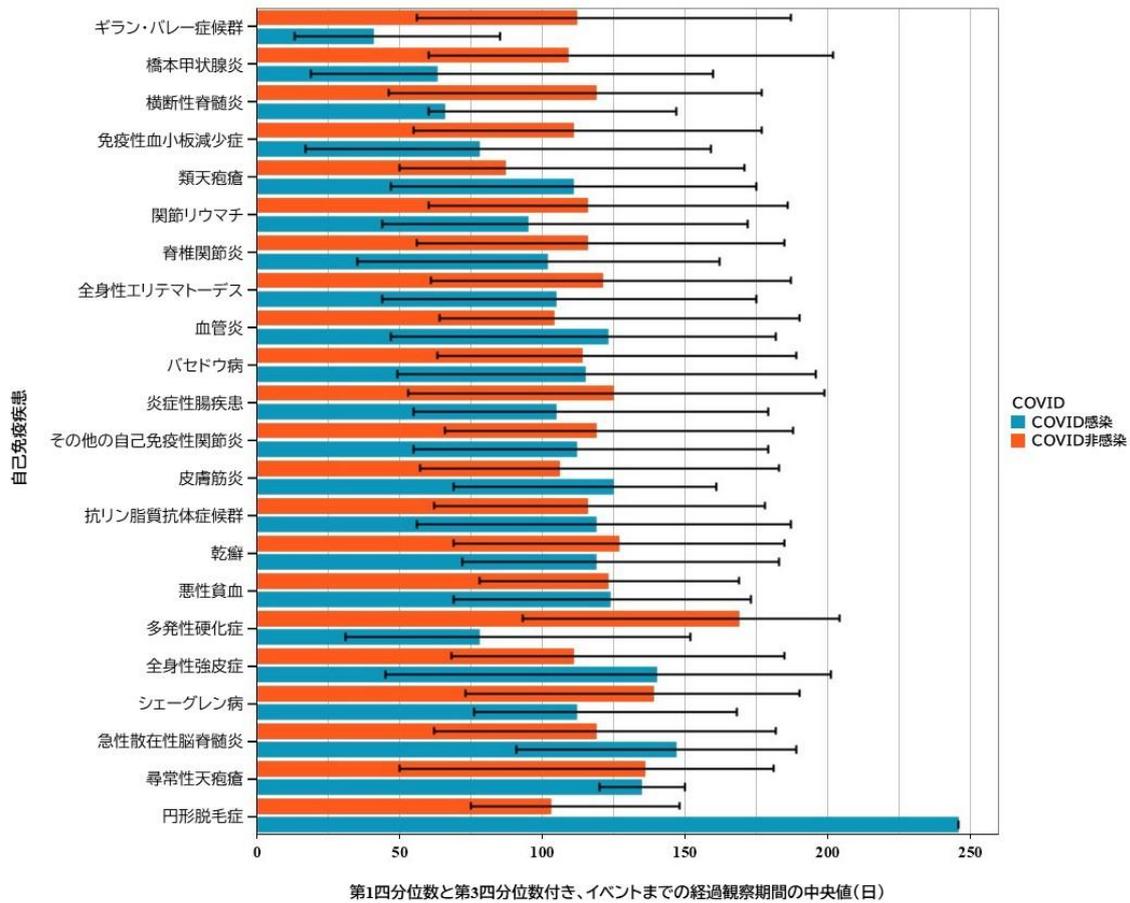


図.3 COVID-19 診断から自己免疫疾患を新たに発症するまでの経過観察期間の中央値
 エラー・バーは、それぞれの経過観察期間の中央値の第1四分位数と第3四分位数を示す。

香港において新たに罹患した自己免疫疾患のハザード比

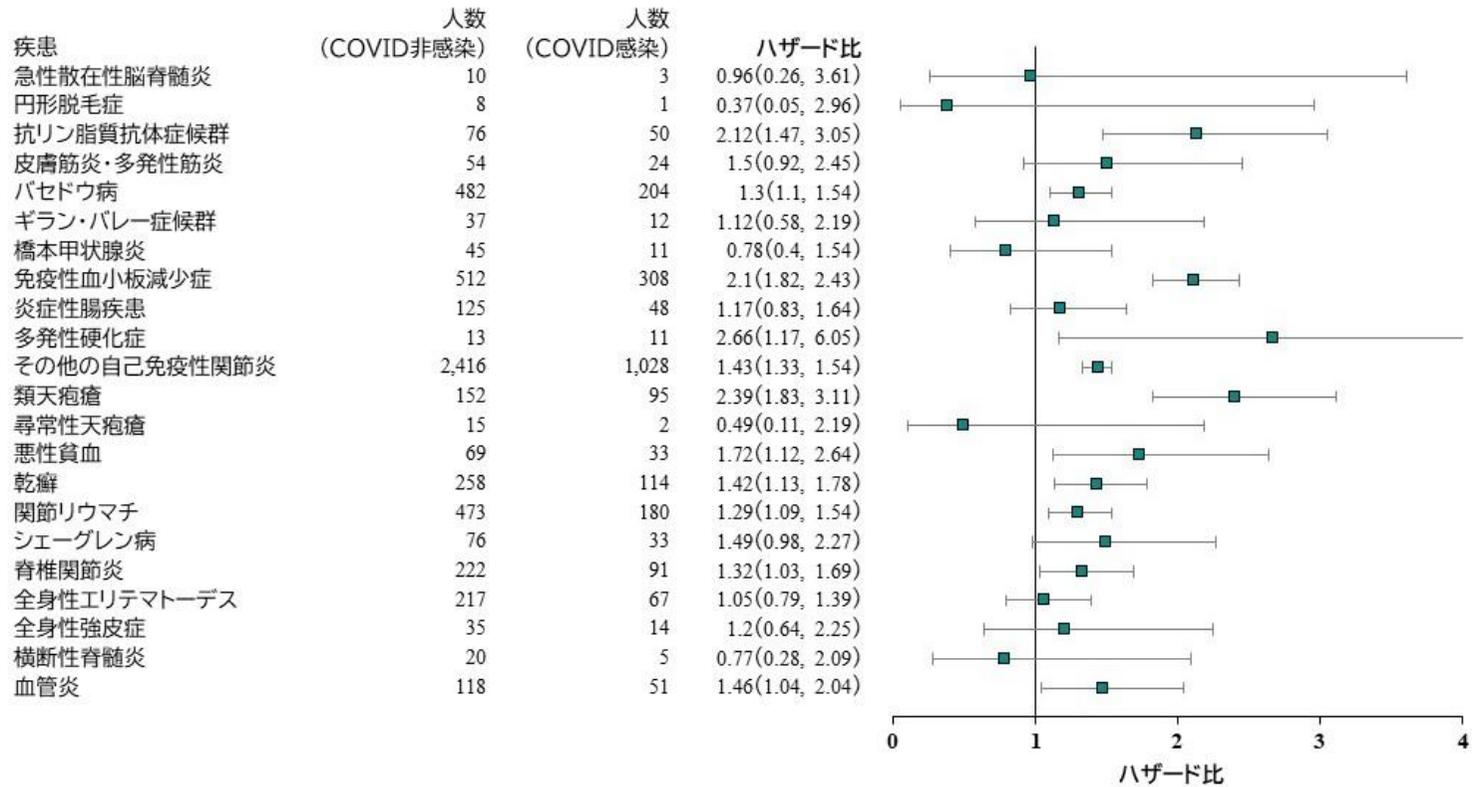


図.4 新たに診断された自己免疫疾患のリスクに及ぼす COVID-19 の効果(COVID 感染者、対、COVID 非感染者)

ハザード比(HR)と 95%信頼区間(95% CI)はコックス回帰により推定された。HR>1(または<1)は、COVID-19 感染者が COVID-19 非感染者 対照コホートと比較して新たに診断された自己免疫疾患のリスクが高い(低い)ことを示す。エラー・バーは各 HR の 95% CI を示す。

資金調達先の役割

KP、XL、DLY、JYZ、EYFW、CSLC、FTTL、CKHW、EWYC、ICKW は、この研究のすべてのデータへの完全なアクセス権を主張する。XL と ICKW は、出版に対する投稿の決定に責任を負っている。本研究の資金提供元は、香港特別行政区政府の研究助成委員会(RGC)であり、研究デザイン、データ収集、分析、解釈、論文の投稿決定、報告書の作成には関与していない。

結果

私たちは、データベースから 1,028,721 人の COVID-19 感染者、3,168,467 人の COVID 非感染者を特定した(図 1)。IPTW 後、すべての SMD が <0.1 の、バランスの取れたコホートが得られた(表 1)。糖尿病、脳血管障害、悪性腫瘍は、上位 3 つの併存疾患に依るものだった。AD の粗罹患率は、その他の自己免疫性関節炎[1 万人×年あたり 19.83(COVID-19 感染)対 14.92(対照群)]から円形脱毛症[1 万人×年あたり 0.02(COVID-19 感染)対 0.05(対照群)]までの範囲であり、一般的に COVID-19 感染グループは、COVID 非感染グループと比べると、粗罹患率が高かった(図 2)。COVID-19 感染グループ間で、AD の発症に至る時間の中央値は、GBS[41.5(13.75, 84.5)]から円形脱毛症[246(246, 246)]までの範囲だった(図 3)。

図 4 に示すように、私たちは、COVID-19 感染が、COVID-19 感染の病歴がない人たちと比較して、悪性貧血[調整後ハザード比(aHR):1.72、95%信頼区間(CI):1.12~2.64]、脊椎関節炎[aHR:1.32(95%CI:1.03~1.69)]、関節リウマチ[aHR:1.29(95%CI:1.09~1.54)]、その他の自己免疫性関節炎[aHR:1.43(95%CI:1.33~1.54)]、乾癬[aHR:1.42(95%CI:1.13~1.78)]、類天疱瘡[aHR:2.39(95%CI:1.83~3.11)]、バセドウ病[aHR:1.30(95%CI:1.10~1.54)]、抗リン脂質抗体症候群[aHR:2.12(95%CI:1.47~3.05)]、免疫性血小板減少症[aHR:2.1(95%CI:1.82~2.43)]、多発性硬化症[aHR:2.66(95%CI:1.17~6.05)]、血管炎[aHR:1.46(95%CI:1.04~2.04)]を新たに発症するリスクの増加と関連していることを見出した。シェーンフェルド残差検定によると、22 のうち 9 の結果が、比例ハザード性の仮定に反しており、比例性の仮定から免れている柔軟なパラメトリック生存モデルとの再適合を行った。柔軟なパラメトリック生存モデルは、狭い信頼区間を持つコックス回帰モデルと比較して、類似のハザード比を生成した(補足表 S3)。

性別ごとに階層化されたサブグループ分析でも類似の関連性が確認され(補足図 S1)、COVID-19 関連の AD のリスクは、男性の方が統計的に有意なのは脊椎関節炎のような疾患のみ、女性の方が統計的に有意なのはバセドウ病のみで、性別の間で差はなかった。その他の自己免疫性関節炎、類天疱瘡、抗リン脂質抗体症候群に対する AD のリスクは、高齢層(≥ 65 歳)で最も高かった。脊椎関節炎、関節リウマチ、乾癬、多発性硬化症に対するリスクは、41~64 歳の年齢層で最も高かった。バセドウ病は、18~40 歳の年齢層でのみ、高いリスクを示した。特に、COVID-19 感染は、 ≥ 65 歳の年齢層で、シェーグレン病のリスクの増加を示したが[aHR:1.99(95%CI:1.04~3.80)]、すべてのコホートには当てはまらなかった

(補足図 S2 参照)。入院を必要とする重篤な COVID-19 感染者では、新たに横断性脊髄炎 [aHR:7.8(95%CI:1.39~43.85)] と炎症性腸疾患 [aHR:4.73(95%CI:1.28~17.49)] に罹患する人が多かった一方で、一般的な COVID-19 感染グループでは、そのような関連性は検出されなかった(補足図 S3)。重篤な COVID-19 感染は、一般のコホートと比べて HR の増加も認められた。私たちは、COVID-19 感染が、もはや脊椎関節症、多発性硬化症、血管炎の発症リスクの統計的な増加を示さなかった点を除き、COVID-19 診断から 28 日後に発生した AD にのみ焦点を当てた主な分析と一致する類似の関連性を特定した(補足図 S4)。追加分析を行ったところ、COVID 感染・ワクチン接種の感染者は、COVID 感染・ワクチン未接種の感染者と比較すると、その他の自己免疫性関節炎 [aHR:0.74(95%CI:0.65~0.84)]、類天疱瘡 [aHR:0.45(95%CI:0.29~0.70)]、免疫性血小板減少症 [aHR:0.41(95%CI:0.33~0.52)]、バセドウ病 [aHR:0.58(95%CI:0.43~0.77)]、抗リン脂質抗体症候群 [aHR:0.55(95%CI:0.31~0.99)]、SLE [aHR:0.29(95%CI:0.33~0.99)]、の発症リスクが低いことと関連していた。研究対象のすべての AD で、リスクの全体的な低下傾向が観察された(補足図 S5)。疾患部位ごとに階層化すると、臓器特有の自己免疫疾患 [aHR:1.41(95%CI:1.28~1.55)] と全身性自己免疫疾患 [aHR:1.49(95%CI:1.41~1.58)] で増加傾向が観察された(補足表 S2)。

考察

この地域全体のコホート研究では、COVID-19 感染者の間で自己免疫疾患に新たに罹患するリスクの増加が報告されており、ウイルス感染が自己免疫の発症に対するリスク因子であることが示されている。私たちの研究の知見と一致して、COVID-19 に関連する様々な AD — 脊椎関節炎、関節リウマチ、その他の自己免疫性関節炎、類天疱瘡、バセドウ病、抗リン脂質抗体症候群、免疫性血小板減少症、多発性硬化症、血管炎 — が報告されている。ポスト・パンデミック時代において、医療提供者は、COVID-19 の病歴のある感染者の、長期にわたり最適化された臨床マネジメントに対して、COVID-19 に関連した自己免疫後遺症に注意を払うべきである。

ヒト・パピローマウイルス、B 型肝炎、インフルエンザは、分子模倣 — 病原性抗原に対する免疫系の交差再活性化を引き起こし、類似タンパク質を誤って攻撃する、あるワクチン成分と自己ペプチドとの類似性と定義される — を経由して自己免疫疾患の発症または悪化に寄与することが報告されている。COVID-19 ワクチン接種も、自己抗体の副産物を活性化し、AD(例えば、血小板第 4 因子の抗体介在性血小板は、免疫性血小板減少を引き起こすかもしれない)の原因になると考えられている。一部のワクチンで使用されるワクチン・アジュバントは、NLR パイリン・ドメイン含有 3(NLRP3)インフラマソームの活性化を通じて免疫応答を強化するように働く。このインフラマソームは、先天的な獲得免疫系として本質的に機能し、様々な自己免疫と結び付いている。COVID-19 ワクチン接種プログラムが開始されて以降、COVID-19 ワクチン接種の稀な潜在的副作用として、自己免疫肝疾患、GBS、IgA 腎症を含む自己免疫疾患を新しく診断する症例報告が目立ってきた。一方、集団ベースの調査研究で、免疫抑制された集団において、COVID-19 ワクチンは急性有害事象

のリスクの増加がなく、安全であることが示唆されているが、COVID-19 ワクチンと新たに発症した自己免疫症状との関連性が偶然によるものか、因果関係によるものか、まだ明らかになっていない。香港での記述的コホート研究では、未接種グループに対し、ワクチン接種グループの間で、COVID-19 ワクチン接種の1回目または2回目の接種後28日以内に新たに罹患したADのリスクの増加は認められなかった。

この研究で、私たちは、COVID-19感染者の間で、完全ワクチン接種(少なくとも2回のワクチン接種)の個人と、部分的/非ワクチン接種(1/0回のワクチン接種)の個人を比較したところ、先行研究と一致して、COVID-19 ワクチン接種に関連するADリスクの増加はまったく確認されなかった。寧ろ、COVID-19 ワクチン接種はCOVID-19に関連する類天疱瘡、免疫性血小板減少症、バセドウ病、抗リン脂質抗体症候群、SLE、その他の自己免疫性関節炎のリスクを減少させた。COVID-19感染がAD応答を活性化させ得る可能性の観点から、COVID-19 ワクチン接種が、COVID-19感染の重症度を軽減することで感染誘発性自己免疫からの保護をもたらす可能性のあることが予想される。私たちの知見は、理に合ったワクチン接種の安全性プロファイルに安心感を抱かせ、COVID-19に関連するADに及ぼすCOVID-19 ワクチン接種の追加的な利点を示唆する。

最近、アメリカ人の集団をベースにした後ろ向きコホート研究で、COVID-19感染者の間で新たにADと診断されるリスクの増加が認められた。ADのリストは私たちの疾患選択と重複しており、私たちは、どちらの研究もリウマチ性関節炎[aHR:1.29、95%CI:1.09~1.54(香港)、対、aHR:2.98、95%CI:2.78~3.20(米国)]、脊椎関節炎[aHR:1.32、95%CI:1.03~1.69(香港)、対、aHR:3.21、95%CI:2.50~4.13(米国)]、乾癬[aHR:1.42、95%CI:1.13~1.78(香港)、対、aHR:2.91、95%CI:2.67~3.17(米国)]、のリスクが統計的に有意に増加していることを見出した。SLE[aHR:1.05、95%CI:0.79~1.39(香港)、対、aHR:2.99、95%CI:2.68~3.34(米国)]、皮膚筋炎・多発性筋炎[aHR:1.50、95%CI:0.92~2.45(香港)、対、aHR:1.96、95%CI:1.47~2.61(米国)]、全身性強皮症[aHR:1.2、95%CI:0.64~2.25(香港)、対、aHR:2.58、95%CI:2.02~3.28(米国)]、シェーグレン症候群[aHR:1.49、95%CI:0.98~2.27(香港)、対、aHR:2.62、95%CI:2.29~3.00(米国)]、炎症性腸疾患[aHR:1.17、95%CI:0.83~1.64(香港)、対、aHR:1.78、95%CI:1.72~1.84(米国)]、を含むリスクの増加は米国で統計的に有意であると認められたが、香港ではそうではなかった。

一般的に、香港で報告されたaHRは、ADの種類に拘らず米国で報告されたaHRよりも低い。研究デザインにおけるいくつかの構造的な違いが、この現象を説明するのに役立つ可能性がある。第一に、ワクチン接種からの干渉を取り除くために、COVID-19 ワクチンを接種した個人が、米国のコホートから完全に除外されている。COVID-19 ワクチンは、COVID-19により誘導されるADに及ぼす保護効果をもたらす、という前述の仮説を考慮すると、私たちの研究コホートにいるCOVID-19感染者の間に見られる高いワクチン接種率によって、COVID-19に関連したリスク・レベルが緩和されている可能性がある(表1、81.9%が少なくとも2回の接種を完了していた)。多機関臨床研究ネットワーク TriNetX を用いて、主要な自己免疫の結果 —IBD— を調査した、もう1つの米国ベースのコホート研究により、

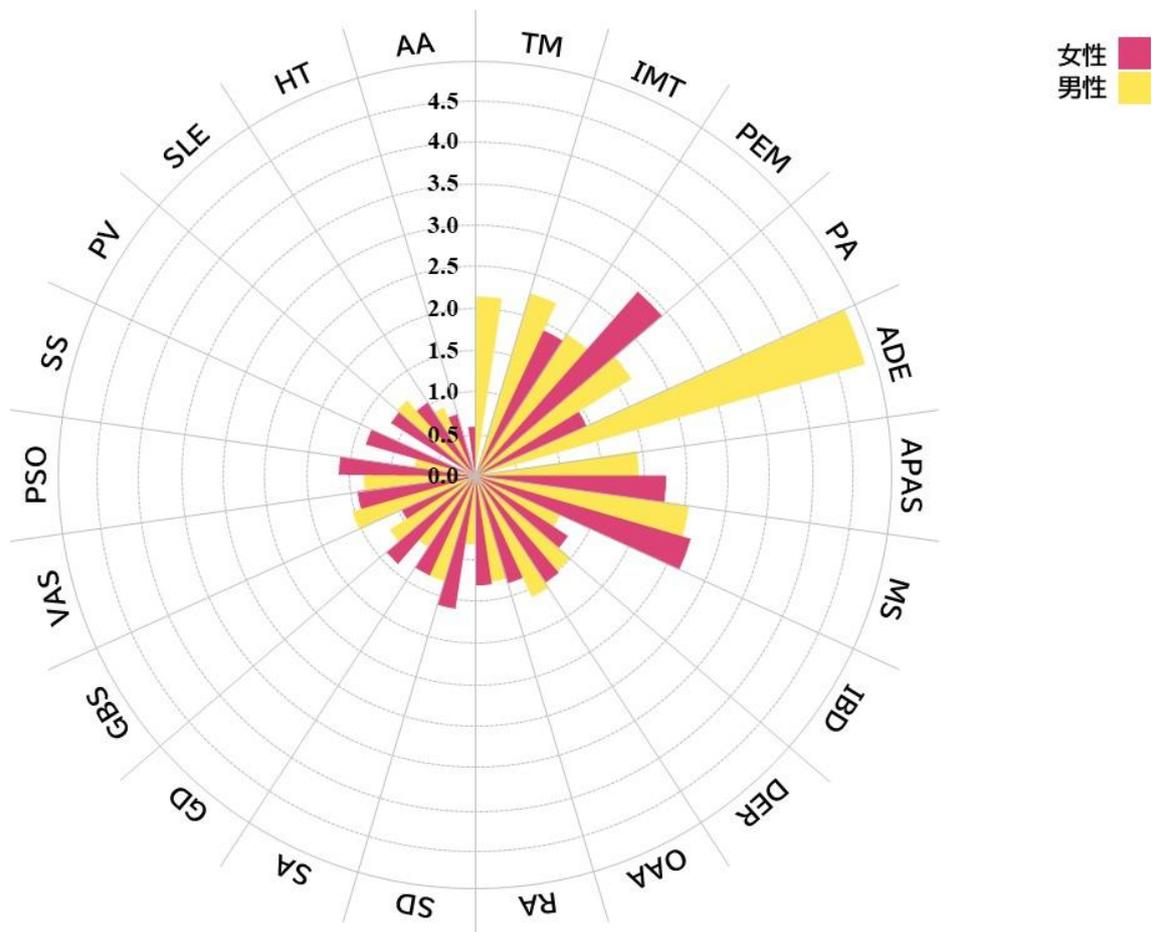
この仮定は更に検証されている。COVID-19 ワクチン接種を取り込んで傾向スコア・マッチングを行ったコホート内で見ると、COVID-19 陽性グループの罹患率比は、COVID-19 陰性グループより有意に低く[相対リスク:0.64(95%CI:0.54~0.65)]、COVID-19 ワクチン接種による仮説上の保護効果が認められた。第二に、オミクロン株は、香港のコホートで支配的な SAR-CoV-2 変異株であり、軽度の疾患重症度、および、おそらく COVID-19 に関連する自己免疫後遺症の軽度なリスク、という状況を生み出しているのかもしれない。

私たちの研究にはいくつかのメリットがある。第一に、私たちは、COVID-19 感染者の様々な身体システムにおける自己免疫症状の臨床的スペクトルをカバーしており、COVID-19 と自己免疫の間にありそうに思える連携に関する現在の研究ギャップを埋めている。第二に、私たちは、COVID-19 ワクチン接種の記録を組み込んで、ワクチンの便益を拡大しており、ワクチン接種した個人が完全に除外された以前の後ろ向きコホート研究を補完している。第三に、現在の症例報告は、COVID-19 の急性期または回復後 1 ヶ月以内のみフォーカスしており、長期的な結果を COVID-19 と結び付けるのが困難だった。高品質な電子医療データベースを用いることで、私たちは、症例報告を超えた長期的な臨床イベントを探ることができた。第四に、私たちは、多変数回帰、並びにサブグループ分析を実施し、COVID-19 以外のリスク要因を特定し、感染リスクの高いサブグループ集団を定義した。私たちの知見は、COVID-19 ワクチンのすべての接種回数を完了していない女性や高齢者といった、感染リスクの高いサブ集団に対して、現在の疾患調査、マネジメント、診断、予後手続きの最適化に資する可能性がある。

私たちは、この研究に、いくつかの制限があることを認める。第一に、COVID-19 の症例は、私たちの研究で過小報告されている可能性がある。香港の政府システムに、陽性の COVID-19 検査結果をアップロードすることは任意である。現在の COVID 非感染グループ(PCR や RAT による COVID-19 陽性検査の病歴がない)は、陽性の状況を報告しなかった個人が混ざっているかもしれない、従って純粋に COVID-19 に感染してないとは言えないかもしれない。その結果、この研究は、分類が誤っているという問題を抱えている可能性があり、COVID-19 感染者の間のリスク増加の程度が過小評価されているかもしれない。第二に、AD の診断は、臨床現場の ICD-9-CM コードに基づく。誤診の可能性はあるものの、このことは、ハザード比推定への影響が最小である形で、COVID-19 感染グループと COVID-19 非感染グループの両方に均等に起こるはずである。注目すべきは、関節痛が COVID-19 感染者において常態的に報告されている点である。しかし、EMR に基づく後ろ向き研究の構造にありがちな欠陥として、私たちの研究では、臨床ノートに記録されたのに、ICD-9-CM に基づく診断には記録されていない可能性のある、症状に関連したすべての結果を捉えることができなかった。第三に、私たちは、指標日より前に研究対象の自己免疫疾患と診断されたすべての患者を除外したため、私たちの結論の一般化は、自己免疫ナイーブな個人に限定されている。第四に、COVID-19 と診断される感染者は、短期的に医療を頻繁に求める行動と関連している可能性が高く、そのため COVID 非感染の集団に比べて AD と診断されるチャンスが増加する。従って、私たちは、COVID-19 感染グループと COVID

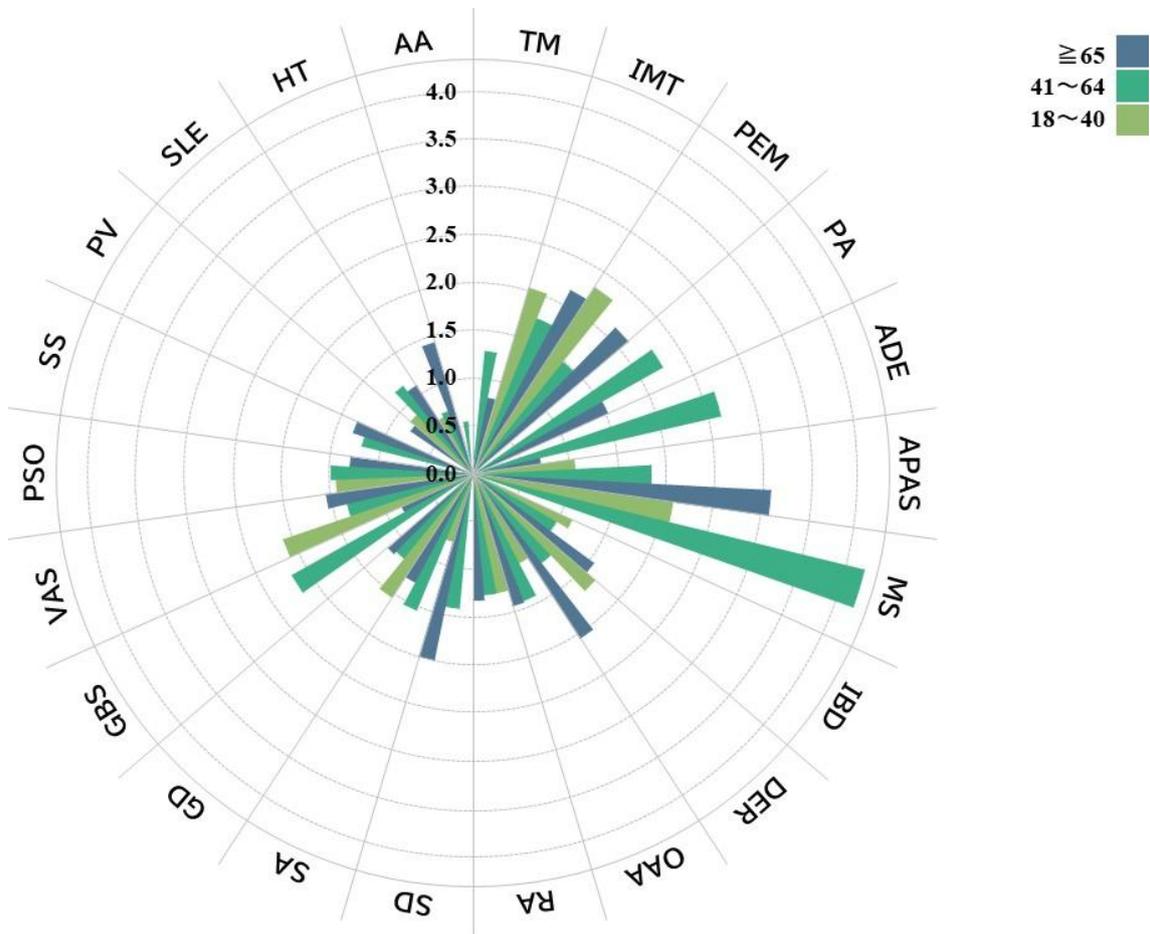
非感染グループの間の、健康を求める行動のレベルの違いによって誘発される潜在的なバイアスに対処するため、28 日間のウォッシュアウト期間を適用した。第五に、自己免疫疾患の広範なスペクトルを考慮し、私たちは、下位専門分野を横断する地域臨床医との協議、および異なる身体システムをカバーする世界中の臨床症例報告を通じて、自己免疫疾患の部分集団だけを選んだ。第六に、研究対象の COVID-19 ワクチンは、mRNA(ファイザー社 BNT162b2)と不活化ウイルス・ワクチン(シノバック社コロナ・バック)のみから成り、異なる技術やブランドの他のワクチンに研究結果を一般化する際には、注意すべきである。最後に、所得、医療へのアクセス、教育のような社会経済的交絡因子は、EMR データベース内に対応する情報がないため、評価しなかった。

この地域全体の後ろ向きコホート研究は、COVID-19 が様々な自己免疫疾患の発症リスクの増加と関連しており、完全な COVID-19 ワクチン接種によってそのリスクが軽減されることを示唆する。医師は、SARS-CoV-2 と自己免疫症状との考えられ得る関連性を認識し、進行中のパンデミックを踏まえて、疾患マネジメント手順、早期検出、介入の最適化を図るべきである。機序やメカニズムを調査する今後の研究は、私たちの知見を解釈するうえで価値があるだろう。



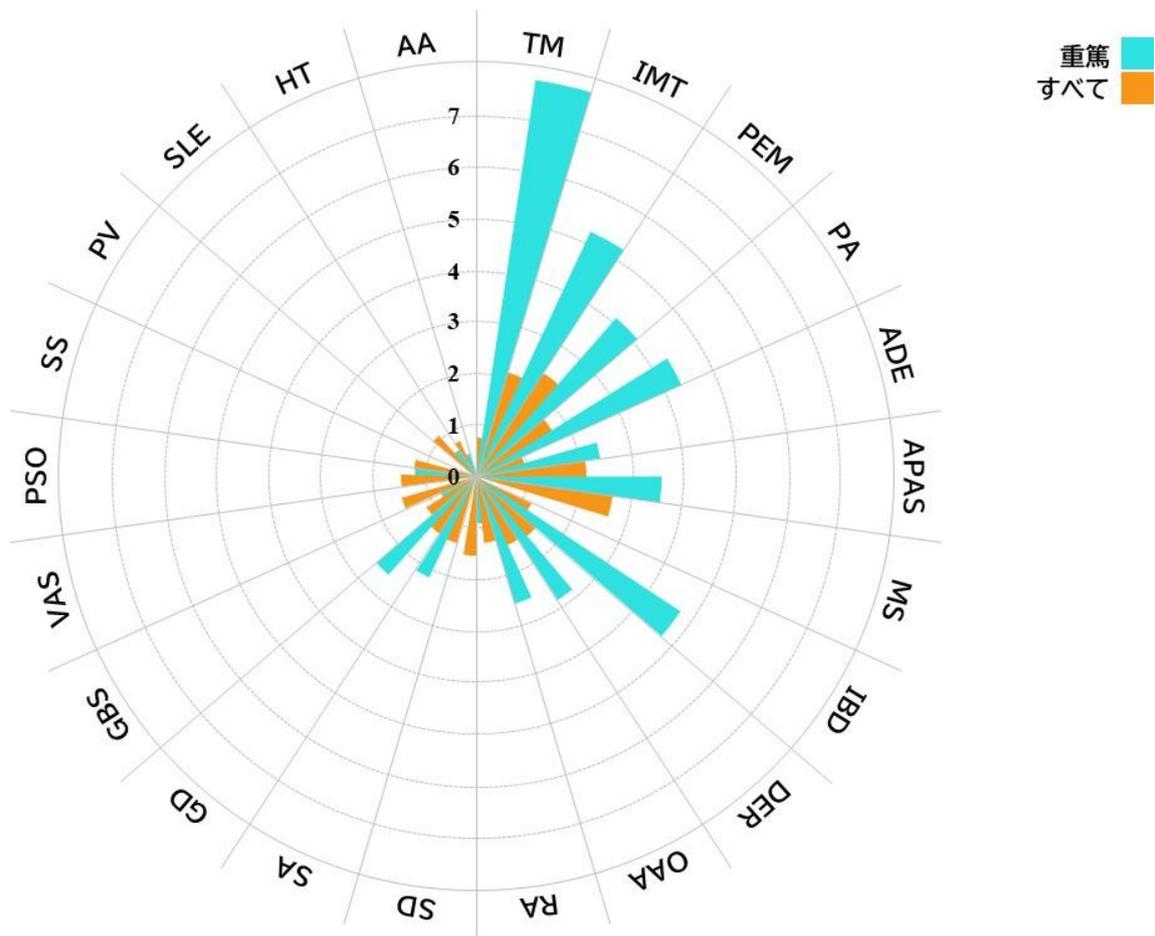
補足の図 1 性別によるサブグループ分析

Y 軸は COVID-19 感染に関連するハザード比を表す。略語…IBD:炎症性腸疾患、PA:悪性貧血、SA:脊椎関節症、RA:関節リウマチ、DER:皮膚筋炎・多発性筋炎、OAA:その他の自己免疫性関節炎、PSO:乾癬、AA:円形脱毛症、PV:尋常性天疱瘡、PEM:類天疱瘡、VAS:血管炎、HT:橋本甲状腺炎、GD:バセドウ病、IMT:免疫性血小板減少症、APAS:抗リン脂質抗体症候群、GBS:ギラン・バレー症候群、ADE:急性散在性脳脊髄炎、TM:横断性脊髄炎、SLE:全身性エリテマトーデス、SD:シェーグレン病、SS:全身性強皮症、MS:多発性硬化症。



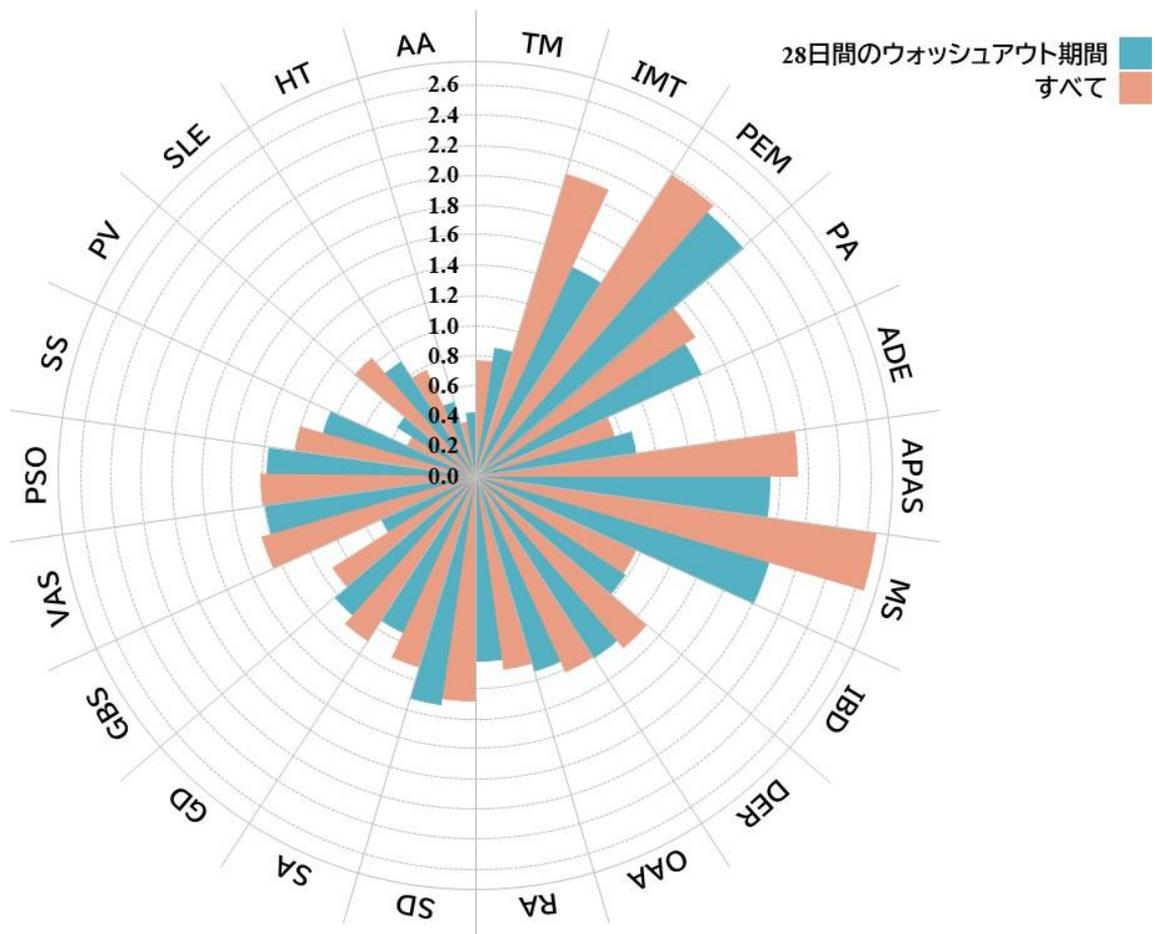
補足の図 2 年齢層によるサブグループ分析

Y 軸は COVID-19 感染に関連するハザード比を表す。略語…IBD:炎症性腸疾患、PA:悪性貧血、SA:脊椎関節症、RA:関節リウマチ、DER:皮膚筋炎・多発性筋炎、OAA:その他の自己免疫性関節炎、PSO:乾癬、AA:円形脱毛症、PV:尋常性天疱瘡、PEM:類天疱瘡、VAS:血管炎、HT:橋本甲状腺炎、GD:バセドウ病、IMT:免疫性血小板減少症、APAS:抗リン脂質抗体症候群、GBS:ギラン・バレー症候群、ADE:急性散在性脳脊髄炎、TM:横断性脊髄炎、SLE:全身性エリテマトーデス、SD:シェーグレン病、SS:全身性強皮症、MS:多発性硬化症。



補足の図 3 年齢層によるサブグループ分析

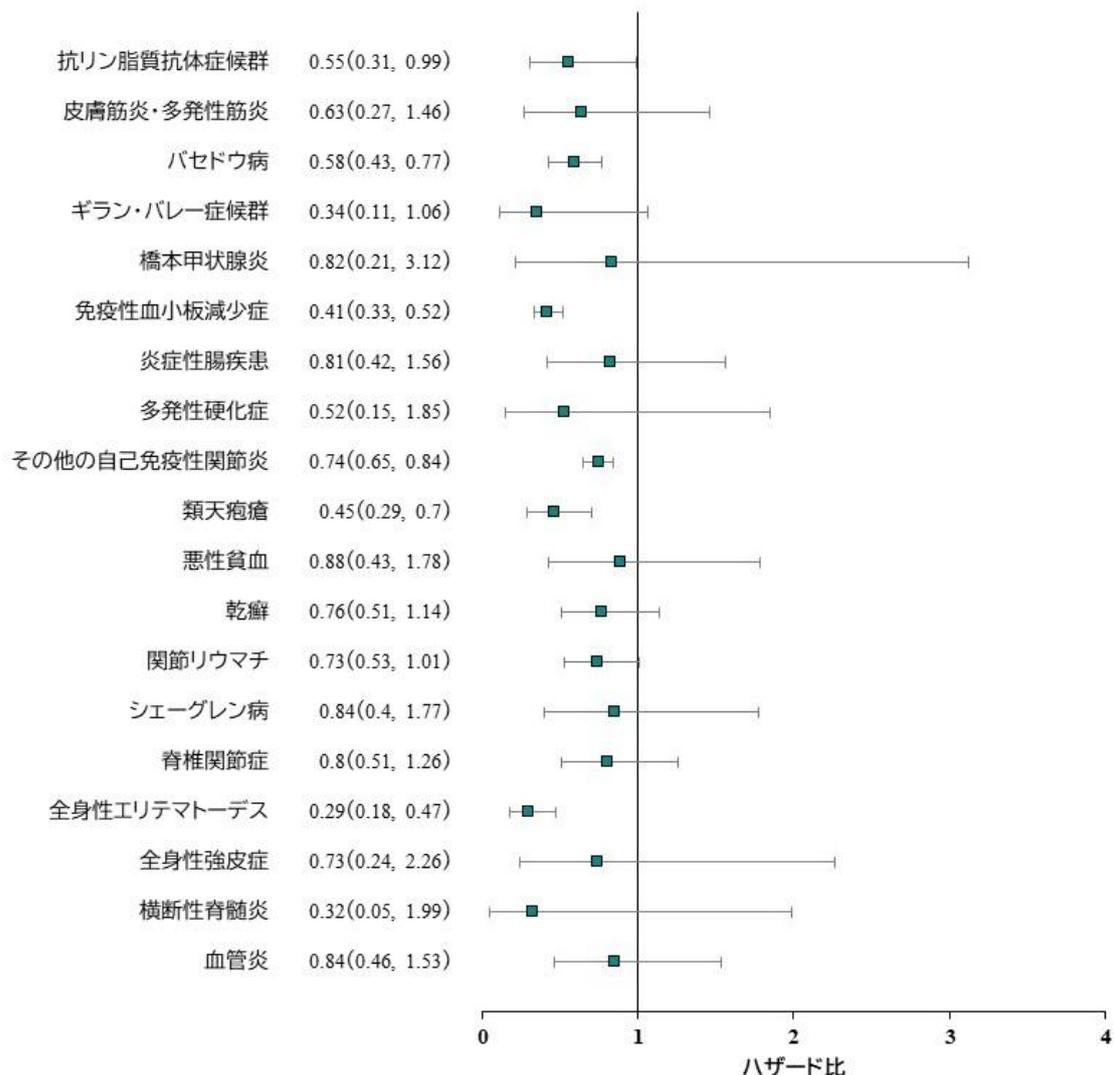
Y 軸は COVID-19 感染に関連するハザード比を表す。略語…IBD:炎症性腸疾患、PA:悪性貧血、SA:脊椎関節症、RA:関節リウマチ、DER:皮膚筋炎・多発性筋炎、OAA:その他の自己免疫性関節炎、PSO:乾癬、AA:円形脱毛症、PV:尋常性天疱瘡、PEM:類天疱瘡、VAS:血管炎、HT:橋本甲状腺炎、GD:バセドウ病、IMT:免疫性血小板減少症、APAS:抗リン脂質抗体症候群、GBS:ギラン・バレー症候群、ADE:急性散在性脳脊髄炎、TM:横断性脊髄炎、SLE:全身性エリテマトーデス、SD:シェーグレン病、SS:全身性強皮症、MS:多発性硬化症。



補足の図 4 28 日間のウォッシュアウト期間を適用した感度分析

Y 軸は COVID-19 感染に関連するハザード比を表す。略語…IBD:炎症性腸疾患、PA:悪性貧血、SA:脊椎関節症、RA:関節リウマチ、DER:皮膚筋炎・多発性筋炎、OAA:その他の自己免疫性関節炎、PSO:乾癬、AA:円形脱毛症、PV:尋常性天疱瘡、PEM:類天疱瘡、VAS:血管炎、HT:橋本甲状腺炎、GD:バセドウ病、IMT:免疫性血小板減少症、APAS:抗リン脂質抗体症候群、GBS:ギラン・バレー症候群、ADE:急性散在性脳脊髄炎、TM:横断性脊髄炎、SLE:全身性エリテマトーデス、SD:シェーグレン病、SS:全身性強皮症、MS:多発性硬化症。

香港において新たに罹患した自己免疫疾患のハザード比



補足の図 5 COVID-19 感染者の間の COVID-19 ワクチン保護効果(≧2 回、対、0~1 回)*

*年齢、性別、チャールソン併存疾患指数を調整した後の、COVID-19 ワクチン接種(2/3/4 回)集団、対、COVID-19 ワクチン未接種(0/1 回)集団

補足の表 1 自己免疫疾患とその他の併存疾患を特定するために用いた国際疾病分類第 9 回改訂版(ICD-9-CM)のコード

種類	ICD-9 コード	
消化器系		
炎症性腸疾患	555~556	
悪性貧血	281.0	
筋骨格系		
関節リウマチ	714	
皮膚筋炎・多発性筋炎	710.3~710.4	
脊椎関節炎	強直性脊椎炎	720
	ライター症候群	099.3
	ライター症候群および非特異性尿道炎に関連する関節症	711.1
	赤痢に罹患後の関節症	711.3
その他の自己免疫性関節症	その他のウイルス疾患に関連する関節症	711.5
	一過性関節症	716.4
	原因不明の多発性関節症または多発性関節炎	716.5
	原因不明の単関節炎	716.6
	原因不明の関節症	716.9
関節の痛み	719.4	
外皮系		
乾癬	696	
円形脱毛症	704.01	
尋常性天疱瘡	694.4	
類天疱瘡	694.5、694.6	
内分泌系		
橋本甲状腺炎	245.2	
バセドウ病		
造血系		
抗リン脂質抗体症候群	その他の原因不明な非特異性免疫学的所見	795.79
	内因性の循環抗凝血因子による出血性疾患	286.5
	その他の血液および造血臓器の原因不明の疾患	289.89
免疫性血小板減少症	一次免疫性血小板減少症	287.3
	二次免疫性血小板減少症	287.4
	原因不明の免疫性血小板減少症	287.5
	ウィスコット・アルドリッチ症候群	279.12
	溶血性尿毒症症候群	283.11
	汎血球減少	284.1
	血栓性微血管症	446.6
新生児一過性免疫性血小板減少症	776.1	
多臓器		
全身性エリテマトーデス	710.0	
多発性硬化症	340	
シェーグレン病	710.2	
全身性強皮症	710.1	
神経系		
ギラン・バレー症候群	急性感染性多発神経炎	357.0
	その他の炎症性神経炎および中毒性神経障害	357.8
	原因不明の炎症性神経炎および中毒性神経障害	357.9
急性散在性脳脊髄炎	感染後脳炎、脊髄炎、脳脊髄炎	323.6
	感染後脳炎、脊髄炎、脳脊髄炎のその他の原因	323.8

横断性脊髄炎	急性(横断性)脊髄炎	341.2
	その他に分類されるウイルス疾患における脳炎、脊髄炎、脳脊髄炎	323.0
	その他に分類される感染による、その他の脳炎、脊髄炎、脳脊髄炎	323.4
	予防接種後の脳炎、脊髄炎、脳脊髄炎	323.5
	感染後の脳炎、脊髄炎、脳脊髄炎	323.6
	脳炎、脊髄炎、脳脊髄炎のその他の原因	323.8
血管炎		
皮膚血管炎		709.1
孤立性動脈炎		709.3
結節性多発動脈炎		446.0
巨細胞性動脈炎		446.5
アレルギー性紫斑病		287.0
ANCA 陽性血管炎		447.6
チャールソン併存疾患指数		
心筋梗塞		410
末梢血管疾患		441、443.9、785.4、V43.4
脳血管障害		430~438
慢性閉塞性肺疾患		490~496、500~505、506.4
認知症		290
麻痺		342、344.1
慢性腎不全		582、585、586、588、583.0~583.2、583.4、583.6、583.7
軽度の肝疾患		571.2、571.4、571.5、571.6
中等度~重度の COVID 肝疾患		456.0、456.1、456.2、572.2、572.3、572.4、572.8
消化性潰瘍		531~534
慢性合併症のない糖尿病		250.0、250.1、250.2、250.3、250.7
慢性合併症の糖尿病		250.4、250.5、250.6
後天性免疫不全症候群(AIDS)		042
悪性腫瘍		140~149、150~159、180~189、170、171、172、174、175、176、179、160~165、190~195、200~208
転移性固形癌		196~199

補足の表 2 COVID-19 後に新たに診断された全身性/臓器固有の自己免疫疾患のリスク

種類	ハザード比	P 値
臓器固有の自己免疫疾患	1.41(1.28, 1.55)	<0.001
全身性自己免疫疾患	1.49(1.41, 1.58)	<0.001

臓器固有の自己免疫疾患:炎症性腸疾患、脊椎関節症、乾癬、橋本甲状腺炎、バセドウ病、円形脱毛症、尋常性天疱瘡、悪性貧血、類天疱瘡、ギラン・バレー症候群、孤立性動脈炎、皮膚血管炎、急性散在性脳脊髄炎、横断性脊髄炎

全身性自己免疫疾患:全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、シェーグレン病、全身性強皮症、皮膚筋炎・多発性筋炎、多発性硬化症、結節性多発動脈炎、巨細胞性動脈炎、アレルギー性紫斑病、ANCA 陽性血管炎、抗リン脂質抗体症候群、免疫性血小板減少症、その他の自己免疫性関節炎

補足の表 3 柔軟なパラメトリック生存モデルとコックス生存モデルによって推定された COVID-19 のハザード比

結果	柔軟なパラメトリック生存モデルにより推定された HR(95%CI)	コックス生存モデルにより推定された HR(95%CI)
脊椎関節症	1.31(1.1, 1.56)	1.32(1.03, 1.69)
関節リウマチ	1.29(1.14, 1.45)	1.29(1.09, 1.54)
その他の自己免疫性関節炎	1.43(1.36, 1.51)	1.43(1.33, 1.54)
円形脱毛症	0.35(0.11, 1.1)	0.35(0.05, 2.96)
橋本甲状腺炎	0.77(0.5, 1.21)	0.78(0.4, 1.54)
免疫性血小板減少症	2.09(1.88, 2.32)	2.1(1.82, 2.43)
全身性エリテマトーデス	1.05(0.87, 1.26)	1.05(0.79, 1.39)
多発性硬化症	2.66(1.4, 5.03)	2.66(1.17, 6.05)
ギラン・バレー症候群	1.13(0.72, 1.76)	1.12(0.58, 2.19)