

COVID-19 の長期的な自己免疫性炎症性リウマチ転帰

二国コホート研究

キム・ミン・ソ、イ・ヘヨン、イ・スンウォン、ロジー・クオン、イ・サン・ユル、イ・ジン・A・リー、小柳アイ、イ・スミス、ギヨーム・フォンド、ローラン・ボイヤー、イ・ジンソク、マスード・ラマティ、シン・ジュヨン、ミン・チャンヤン、シン・ジェイル、ドン・コンヨン

背景:一部のデータは、COVID-19 の既往歴を持つ患者の間で、自己免疫性炎症性リウマチ疾患(AIRD)の診断の出現率が、未感染の患者と比較して高いことを示唆している。しかし、これらの研究には、方法論的な欠点があった。

目的:様々な経過観察期間にわたって、起こりやすい AIRD の長期リスクに及ぼす COVID-19 の効果を調査すること。

デザイン:二国、縦断、傾向マッチングのコホート研究。

環境:韓国(K-COV-N コホート)および日本(JMDC コホート)における全国的なクレーム・ベースのデータベース。

参加者:インフルエンザ感染患者および未感染対照患者とマッチングした、2020 年 1 月 1 日～2021 年 12 月 31 日の COVID-19 感染者を含む、20 歳以上の 10,027,506 人の韓国の患者と 12,218,680 人の日本の患者。

尺度:主要転帰は、COVID-19 感染またはインフルエンザ感染の、或いは、該当する未感染対照患者のそれぞれに一致する指標日の、1 ヶ月後、6 ヶ月後、12 ヶ月後における(国際疾病分類第 10 版の適切なコードに基づく)AIRD の発症とした。

結果:10,027,506 人の韓国人参加者(平均年齢:48.4 歳[SD:13.4 歳]、男性:50.1%)のうち、2020 年～2021 年の間の COVID-19 またはインフルエンザの既往歴を持つ人数は、それぞれ 394,274 人(3.9%)と 98,596 人(0.98%)だった。傾向スコア・マッチングの結果、感染後最初の 30 日以降、COVID-19 患者は、未感染患者(調整後ハザード比:1.25[95%CI:1.18～1.31])およびインフルエンザ感染対照患者(調整後ハザード比:1.30[CI:1.02～1.59])と比較して、起こりやすい AIRD のリスクが増加した。急性 COVID-19 の重症度が高いほど、起こりやすい AIRD のリスクは高かった。同様のパターンは日本コホートでも観察された。

制限:パンデミックによる紹介バイアス、残留交絡。

結論:SARS-CoV-2 感染は、SARS-CoV-2 未感染患者、またはインフルエンザ感染患者とのマッチングと比較して、起こりやすい AIRD のリスク増加と関連した。急性 COVID-19 の重症度が高いほど、起こりやすい AIRD のリスクは高かった。

主な資金提供元:韓国国立研究財団。

SARS-CoV-2 の発生以降、確認された COVID-19 症例数は 7 億 7,400 万に達し、2024 年 1 月時点で、世界で 700 万人の死亡者を出した。SARS-CoV-2 によって引き起こされる病気は非常に幅広いが、発症したあらゆる症状は、一般的に 2~4 週間以内に治る。しかし、一部の人は「ロング COVID」や「急性 COVID-19 後遺症」としばしば呼ばれる長期的な後遺症を経験する。

ロング COVID の臨床的定義はまだ発展途中だが、現在は、初回診断後 4 週間以上持続し、かつ、他の根本原因による可能性のない持続症状または新規症状と定義されている。これらの後遺症は軽度なものから身体を消耗させるものまであり得るし、呼吸困難、疲労、うつ病といった症状や、心血管疾患、神経疾患、糖尿病といった深刻な臨床症状を含み得る。年齢、性別、社会経済的地位ごとに参加者をマッチングした全国規模の研究で、12 ヶ月後の残存 COVID-19 症状の粗罹患率は 12.8%だった。新たなデータは、COVID-19 の既往歴がある患者の間で自己免疫性炎症性リウマチ疾患(AIRD)のリスクが高いことを示唆している。しかし、これらの調査結果は、全体的に SARS-CoV-2 感染群と未感染群との比較に基づいており、健康を求める行動やグループ内の固有のリスク因子の違いによって偏っているかもしれない。更に、それらの研究は、ワクチン接種や、その他の修正可能な因子が、長期 COVID-19 合併症の予防に与える効果について探求していない。

本研究で私たちは、COVID-19 が、それに続く AIRD 発症リスクに及ぼす効果を調査した。私たちは、COVID-19 後の AIRD の発症リスクを、未感染者およびインフルエンザ感染者のリスクと比較した。後者の比較により、COVID-19 後の AIRD のリスク増加が COVID-19 に特有のものか、ウイルス性呼吸器感染症で一般的な所見かを判断することができた。また、私たちは、COVID-19 ワクチン接種が SARS-CoV-2 感染後に起こりやすい AIRD に効くのかも調査した。

方法

デザイン概要

私たちは、二国、全国規模、一般集団ベースのコホート研究(補足表 1 および補足図 1 および図 2、Annals.org で入手可能)に基づく二国、縦断、傾向マッチングのコホート研究 — 韓国の全国コホート(K-COV-N コホート、合計 $n=10,027,506$)と日本のクレーム・ベースのコホート(JMDC コホート、合計 $n=12,218,680$ — を実施した。日本と韓国の両国は国民皆健康保険制度がある。ほぼ全人口をカバーする韓国の国民健康保険制度は、COVID-19 関

連のすべての記録から集めた縦断データを単一のデータベースにまとめ、国際疾病分類(ICD)コードに基づく SARS-CoV-2 感染、ワクチン接種、転帰、の間に見られる動的関係性を調査することを可能にする。日本の請求データは COVID-19 ワクチン接種記録とは結び付いていないものの、血清検査結果や身体活動といった、他の修正可能な因子についてより包括的な情報を提供する。本研究は、京熙大学の機関審査委員会(KHUH 2022-06-042)、韓国疾病予防管理庁(KDCA)、国民健康保険庁(NHIS;KDCA-NHIS-2022-1-632)、JMDC(PHP-00002201-04)により承認された。本研究は非特定化された行政データを使用したため、この承認の条件下で、インフォームド・コンセントの要件は免除された。

データ・ソース

私たちは韓国の人口ベース、全国規模、大規模 K-COV-N コホートを使用した。このコホートは、韓国国民健康保険庁、KDCA、韓国国家統計庁によって構築され、2018年1月1日～2021年12月31日までの20歳以上の参加者の死亡率データを含む。このデータ・セットは、国民健康診断結果、外来患者および入院患者の健康保険データ、医薬品情報、韓国国民健康保険庁の死亡記録、COVID-19 ワクチン接種情報、SARS-CoV-2 検査結果、KDCA の COVID-19 関連転帰についての情報、から成る。韓国政府は、COVID-19 患者をカバーし、基幹的および補助的な医療サービスの両方を網羅する、包括的な医療システムを導入している。本研究では、KDCA が作成した全国 COVID-19 関連レジストリを用いて、SARS-CoV-2 検査結果、COVID-19 関連ワクチン接種状況、COVID-19 関連転帰、の記録を取得した。機密保持のため、患者に関するすべての情報は韓国政府によって匿名化された。詳細は、補足方法の 8 ページ(Annals.org で入手可能)に記載されている。

日本には国民皆健康保険制度もある。JMDC は、60 社以上の保険会社と契約を結び、主に日本の比較的大手企業の従業員である被保険者からの健康保険請求データを含む。JMDC は、患者レベルのデータ(固有識別子、家族識別子、被保険者との関係性、年齢、性別)、入院患者および外来患者の治療請求(ICD-10 コードに基づく疾患クラス、解剖治療化学分類表に基づく処方薬クラス、薬物用量形態)、診断または治療手技、施設情報(病院の特徴)、健康診断からの情報(体格指数[BMI]、血圧、臨床検査結果、服薬状況、更に、喫煙状況、飲酒量、身体活動を含む自己実施アンケートの情報)から成る、日本の医療機関から収集したデータを用いてデータベースを作成している(補足方法の 9 ページ参照)。

韓国と日本の請求データ・セットのいずれにおいても、患者が転院したり、複数の施設を訪れたり、医療システム外で亡くなった場合ですら、国民皆保険制度によりデータ追跡が可能だった。私たちは、両コホートに対して、同じ ICD-10 コード、一般健康診断の結果、曝露と転帰の定義、傾向スコア・マッチングを用いた。COVID-19 ワクチン接種データは、K-COV-N コホートと統合されたが、JMDC コホートではそのようなリンクを実現することはできなかった。

研究参加者と比較群

K-COV-N コホートおよび JMDC コホートにおいて、研究対象集団は、2020 年 1 月 1 日～2021 年 12 月 31 日の間に特定された 20 歳以上の SARS-CoV-2 感染患者とした。比較対象として、私たちは、2020 年～2021 年にかけて、未感染者またはインフルエンザ感染患者を無作為に選定した。私たちは、COVID-19 後の AIRD リスクと、ウイルス性呼吸器感染症の一般的な症状を区別するために、外部比較対象としてインフルエンザ患者を選定した。インフルエンザは、自己免疫や炎症のリスク増加と関連しており、COVID-19 は、インフルエンザと頻繁に比較されてきた。私たちは、社会経済的地位に関する情報が不十分な参加者、SARS-CoV-2 およびインフルエンザに共感染または再感染した参加者、2018 年～個々の指標日までの遡及期間または SARS-CoV-2 感染の 30 日以内に AIRD の既往歴がある参加者(補足表 2、Annals.org で入手可能)、を除外した。

SARS-CoV-2 感染およびインフルエンザ感染は、リアルタイムの逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)アッセイや、鼻腔および咽頭の綿棒採取による抗原検査によって確認した。K-COV-N コホートでは、SARS-CoV-2 感染の指標日が 2021 年 7 月 31 日以前であれば、オリジナルの SARS-CoV-2 株を同定し、指標日が 2021 年 8 月 1 日～12 月 31 日の間であれば、デルタ変異株を同定した。集中治療室へ入院した、または酸素療法、体外式膜型人工肺、腎代替療法、心肺蘇生法が必要である患者を対象に、適切な請求コードを用いて中等度から重度の COVID-19 を確定した(補足表 3、Annals.org で入手可能)。

個々の指標日は、SARS-CoV-2 感染またはインフルエンザ感染の最初の診断日とした。感染者と未感染者の間の異なる期間に起因する不死時間バイアスやその他のバイアスを最小限に抑えるため、私たちは、それぞれの未感染対照患者の指標日を、対応する感染症例の患者の指標日に合致するように割り当てた。診断履歴を判定する遡及期間は、それぞれの参加者の指標日に対して 2 年とし、経過観察期間は個々の指標日から始まり、2021 年 12 月 31 日または参加者の死亡時に終了とした。

転帰と経過観察

主要転帰は、SARS-CoV-2 感染またはインフルエンザ感染後 30 日に起きやすい AIRD とした。私たちは、SARS-CoV-2 感染またはインフルエンザ感染後、最初の 30 日以降に少なくとも 2 つの請求がある AIRD 患者を特定した。副次的転帰は、起こりやすい炎症性関節炎、結合組織疾患、未治療 AIRD、SARS-CoV-2 感染またはインフルエンザ感染後 30 日の治療 AIRD とした。炎症性関節炎は、関節リウマチ、乾癬性関節炎、脊椎関節炎と定義し、結合組織疾患は、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、全身性硬化症、リウマチ性多発筋痛症、混合結合組織疾患、皮膚筋炎、多発性筋炎、結節性多発動脈炎、血管炎と定義した。治療 AIRD 症例の患者は、免疫抑制薬、全身ステロイド、AIRD のために処方される他の生物学的製剤を必要とする人たちと定義した。

私たちは、転帰を確定するために、クレーム・ベースの記録から抽出した、構造化された医

療コードを用いた。従って、フリーテキスト形式で報告された診断や疾患記録の詳細は説明できなかったが、ICD-10 コードを用いた最近の検証研究では約 80%の精度が報告されている。診断エラーの可能性を無視することはできないが、私たちは、転帰の誤分類の可能性は群を横断してバランスが取られていると仮定している。

COVID-19 ワクチン接種

K-COV-N コホートでは、COVID-19 ワクチン接種状況が、KDCA から抽出された全国 COVID-19 関連レジストリ・データに基づいて、接種回数(0 回、1 回、 ≥ 2 回、ヤンセン/ジョンソン・エンド・ジョンソン製ワクチンを接種した人は、1 度の接種で 2 回のワクチン接種をしたとみなされた)と、ワクチンの種類(なし、mRNA[ファイザー-バイオンテック製またはモデルナ製]、ウイルス・ベクター[オックスフォード-アストラゼネカ製またはヤンセン/ジョンソン・エンド・ジョンソン製]、mRNA とウイルス・ベクターの両方)に応じて分類された。私たちは、SARS-CoV-2 感染前のワクチン接種状況のみを含めた。JMDC コホートの場合、ワクチン接種データは入手できなかった。

臨床的特徴とその他の人口統計的特徴

私たちは、傾向スコア・マッチングに用いる以下の共変量を抽出した。K-COV-N コホートの場合、私たちは、年齢(20~39 歳、40~59 歳、 ≥ 60 歳)、性別、世帯収入(低所得[0~39 パーセントイル]、中所得[40~79 パーセントイル]、高所得[80~100 パーセントイル])、居住地域(都市または農村)といった人口統計データを保険データベースから取得した(補足表 4、Annals.org で入手可能)。死亡データも、同じ保険データベースから取得した。①チャールソン併存疾患指数スコア、②心血管疾患、慢性腎疾患、慢性閉塞性肺疾患、呼吸器感染症の既往歴、③指標日より前年の入院(0 回、1 回、 ≥ 2 回)、指標日より前年の外来患者の接触(0 人、1~4 人、 ≥ 5 人)、④糖尿病、高脂血症、高血圧に対する過去の薬の使用、は、個人の間診とともに、患者の隔年の一般健康診断から抽出した ICD-10 コードおよび/または健康記録情報に応じて取得した。BMI(低体重または正常[$<23.0\text{kg/m}^2$])、過体重[$23.0\sim 24.9\text{kg/m}^2$]、肥満 I [$25.0\sim 29.9\text{kg/m}^2$]、肥満 II [$\geq 30.0\text{kg/m}^2$]、不明)、血圧(収縮期血圧 $<140\text{mmHg}$ かつ拡張期血圧 $<90\text{mmHg}$ 、収縮期血圧 $\geq 140\text{mmHg}$ または拡張期血圧 $\geq 90\text{mmHg}$ 、不明)、空腹時血糖値($<100\text{mg/dL}$ 、 $\geq 100\text{mg/dL}$ 、不明)、血清総コレステロール値($<200\text{mg/dL}$ 、 $200\sim 239\text{mg/dL}$ 、 $\geq 240\text{mg/dL}$ 、不明)、糸球体濾過量($<60\text{mL/分/1.73m}^2$ 、 $60\sim 89\text{mL/分/1.73m}^2$ 、 $\geq 90\text{mL/分/1.73m}^2$ 、不明)、喫煙状況(一度もない、過去に吸っていた、現在吸っている、不明)、飲酒量(<1 日/週、 $1\sim 2$ 日/週、 $3\sim 4$ 日/週、 ≥ 5 日/週、不明)、有酸素運動(充分[週に ≥ 150 分の中強度の運動、または週に ≥ 75 分の激しい運動、または同等の組み合わせ]、不充分、不明)に関するデータは、一般健康診断および関連する空腹時血清サンプルから抽出した。JMDC コホートについては、保険データ、ICD-10 コード、問診と併せた一般的な健康

診断からのデータを用いて、同様のデータを抽出した。しかし、居住地域や世帯収入に関するデータは入手できなかった。代わりに、保険状況(被保険者および扶養家族)に関する情報が抽出された。

統計分析

傾向スコア・マッチング

私たちは、COVID-19 未感染患者に対する COVID-19 感染患者、インフルエンザ感染患者に対する COVID-19 感染患者、の予測確率から得られるベースライン共変量を両群でバランスさせるため、曝露ドリブンの傾向スコア・マッチングを実施した。ロジスティック回帰と最近傍アルゴリズム(キャリパー幅[0.001SD]内で患者の交換がない非ランダム順序[最良優先])を用いて、1:4 マッチング(COVID-19 対一般集団)または 1:1 マッチング(COVID-19 対インフルエンザ)のコホートを作成した(補足方法の 13 ページ)。マッチング前に未感染群で指数日が確立されていない点と、これらの変数には指数日が必要だった点を仮定すると、指標日より前年の入院および外来患者の接触を除くすべての変数が一致した。しかし、これら 2 つの変数は統計分析の調整因子として含めた。健康診断を完了していない参加者は除外しなかった。代わりに、これらの変数で一致を図るために欠損インジケータ法を用いた。更に、健康診断を完了していない患者を除外した完全症例分析を実施した(補足表 5 および 6、Annals.org で利用可能)。マッチングの適合性は、標準化平均差(SMD)を比較して評価した。SMD が 0.1 未満であれば、両群の間に大きな不均衡が存在しないことを示す。

一次分析と二次分析

症例患者は、指標日から AIRD の発症まで追跡されるか、死亡時または経過観察の終了時のいずれか早い方で打ち切られる。私たちの一次分析では、マッチングされた K-COV-N サンプルにおける、原因を問わず起こりやすい AIRD(すべて、未治療、治療)、起こりやすい炎症性関節炎、起こりやすい結合組織疾患のコックス回帰分析を、研究期間中の COVID-19 感染サンプル、インフルエンザ感染サンプル、いずれにも感染していないサンプル、とを比較して実施した。更に、私たちは、逆向き因果関係を減らすために、SARS-CoV-2 感染またはインフルエンザ感染後の AIRD の時間減衰効果(離散時間コックス・モデル)を分析した(1~6 ヶ月、6~12 ヶ月、 ≥ 12 ヶ月)。これらの分析は、JMDC コホートでも繰り返した。

感度、サブグループ、相互作用分析

私たちはコックス分析を繰り返し、炎症性関節炎や結合組織疾患の特異的転帰、AIRD の重症度(軽度、中等度~重度)、AIRD の治療(未治療、治療)を含む、いくつかの二次エンド・ポイントにフォーカスした。また、COVID-19 の重症度(軽度、中等度~重度)、過去のワクチン接種の数(0 回、1 回、 ≥ 2 回)およびタイプ(mRNA、ウイルス・ベクター、その両方)、

SARS-CoV-2 株(オリジナル株、デルタ変異株)も調査した。マッチングされた各コホート内で SMD が 0.1 を超える変数を用いて調整モデルを実施した(補足表 7 および補足図 3~10、Annals.org で入手可能)。更に、マッチングされた 2 つのコホートにおいて、性別、年齢層、世帯収入、呼吸器感染症の既往歴、チャールソン併存疾患スコア、BMI、喫煙状況、飲酒量、有酸素運動量、ごとに階層化した複数のサブグループ分析を実施した。私たちは、マッチングしていないコホートでも同じ関連性を確認した。また、COVID-19 の重症度と SARS-CoV-2 ワクチン接種の乗法的交互作用分析も実施した。統計分析は、SAS バージョン 9.4(SAS Institute 社)と R バージョン 3.1.1(R Foundation for Statistical Computing 社)を用いて実施した。両側 P 値が 0.05 未満の場合は統計的に有意とみなした。

資金源の役割

資金提供機関は研究デザイン、データの収集、分析、データの解釈、原稿の執筆— に関与していない。

結果

研究対象集団

韓国の参加者 10,027,506 人のうち、394,274 人(3.9%)が研究期間中に COVID-19 の既往歴があり、98,596 人(0.98%)がインフルエンザの既往歴があった(補足表 8、Annals.org で入手可能)。マッチング後、COVID-19 感染者($n=94,504$)とインフルエンザ感染者($n=94,504$)の比較には 189,008 人が含まれ、COVID-19 感染者($n=177,083$)と、いずれにも未感染の被験者($n=675,750$)の比較には 852,833 人が含まれた(図、補足図 11 および補足結果の 39 ページ、Annals.org で入手可能)。COVID-19 患者とインフルエンザ患者を比較した際、経過観察の中央値はそれぞれ 11.1 ヶ月と 12.4 ヶ月であり、COVID-19 既往歴のある患者と一般集団を比較した際、経過観察の中央値は、いずれの群も 10.8 ヶ月だった。COVID-19 群と未感染コホートの私たちの分析では、マッチングした COVID-19 群とマッチングされなかった COVID-19 群の間に差異が観察された。具体的には、マッチングされた COVID-19 群は、チャールソン併存疾患指数で示されているように、慢性疾患の罹患率が低く、健康診断データはより詳細に記録されていた(補足表 9、Annals.org で入手可能)。

日本の参加者 12,218,680 人のうち、1,002,525 人(8.2%)が研究期間中に COVID-19 と診断され、121,543 人(0.99%)がインフルエンザと診断された(補足表 10、Annals.org で入手可能)。マッチング後、COVID-19 患者($n=115,003$)とインフルエンザ患者($n=110,310$)の比較には 225,313 人が含まれ、COVID-19 感染者($n=960,849$)と、いずれにも未感染の被験者($n=1,606,873$)の比較には 2,567,722 人が含まれた(図、補足表 11、Annals.org で入手可能)。COVID-19 患者とインフルエンザ患者を比較した際、経過観察の中央値はそれぞれ 11.3 ヶ月と 12.1 ヶ月であり、COVID-19 患者と一般集団を比較した際、経過観察の中央値は、いずれの群も 11.2 ヶ月だった。

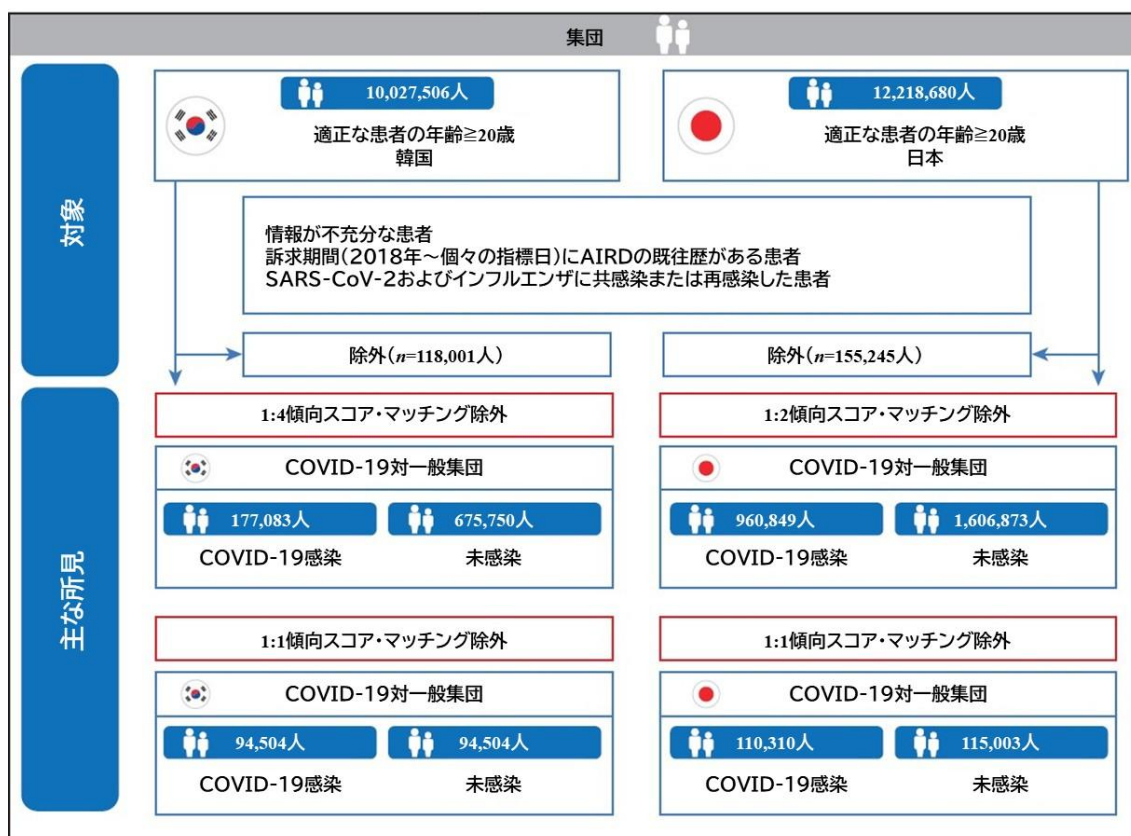


図 韓国と日本の研究集団(欠損インジケータ法)

AIRD:自己免疫性炎症性リウマチ疾患

韓国と日本に対する完全非マッチング・コホートにいる参加者のベースラインの人口統計的特徴は、それぞれ補足表 8 および 10 に記載されている。マッチング後の COVID-19 群、および対応する対照群(非曝露群[一般集団]および外部比較対象[インフルエンザ患者])の人口統計学的特徴とベースラインの特徴は、表 1 および補足表 11~13(Annals.org で入手可能)に示されている。傾向スコア・マッチング後の共変量バランスの評価では、例外が殆どなく、すべての比較群にわたり共変量が概ね良好にバランスされていることが示唆された(補足結果の 39 ページ)。マッチング前後の共変量および傾向スコアのバランスに関するデータは、補足図 3~10 に示されている。

COVID-19 患者において起こりやすい AIRD

調整モデルに基づき、原因を問わない AIRD、結合組織疾患、未治療 AIRD、治療 AIRD、に対するリスクは、韓国コホートおよび日本コホートのいずれにおいても、SARS-CoV-2 感染後の方が、未感染またはインフルエンザ感染対照患者におけるリスクと比べて有意に高

かった(表 2、補足表 14、Annals.org で入手可能)。インフルエンザ感染患者と未感染対照患者を比較した場合の推定値は K-COV-N コホートで類似していたが、JMDC コホートの未感染患者と比較するとリスク推定の大きさは高いように見えた。原因を問わない AIRD の偶発的リスクは時間とともに減少し、4つの主要比較のうち3つで12ヶ月後に消散した(表 3)。

COVID-19 の重症度、ワクチン接種、SARS-CoV-2 株が AIRD 転帰に及ぼす影響

韓国コホートでは、COVID-19 の重症度が、起こりやすい AIRD のリスク増加と比例的に関連していた(表 4、補足表 15、Annals.org で入手可能)。未治療 AIRD および治療 AIRD でも結果は一貫していた(補足表 16 および 17、Annals.org で入手可能)。オリジナル株とデルタ変異株の感染は、起こりやすい AIRD のリスク増加と一貫して関連していた(表 4、補足表 15)。ワクチン未接種の COVID-19 群と比較して、1回ワクチン接種した COVID-19 群(ハザード比:0.59[95%CI:0.49~0.71])および2回以上ワクチン接種した群(ハザード比:0.42[CI:0.34~0.52])にいる患者の間で AIRD の発生率は、ワクチンの種類(mRNA またはウイルス・ベクター)に拘らず低かった(表 4、補足表 15)。COVID-19 患者における、原因を問わず起こりやすい AIRD のリスクは、未感染対照患者と同等かそれ以下のレベルに減少した(補足表 18 および 19、Annals.org で入手可能)。軽度 COVID-19 の場合、1回以上のワクチン接種が、起こりやすい AIRD のリスク低下と関連していたが、中等度から重度の COVID-19 の場合、そうではなかった(補足表 20、Annals.org で入手可能)。

感度分析

性別、年齢層、収入レベル、呼吸器感染症の既往歴、チャールソン併存疾患スコア、BMI、喫煙状況、飲酒量、有酸素運動ごとのサブグループ分析では、起こりやすい AIRD と SARS-CoV-2 感染の関連に対して一貫した結果が示された(補足表 21~24、Annals.org で入手可能)。完全非マッチング・コホート分析(補足表 25、Annals.org 参照)を日本と韓国のいずれに対して行っても、また厳格定義(治療 AIRD)を使っても(補足表 26、Annals.org で入手可能)、同様の調査結果が観察された。

考察

韓国と日本の全国医療データベースを用いた、この二国、集団ベースのコホート研究で、COVID-19 診断後の最大12ヶ月までに起こりやすい AIRD のリスクが、インフルエンザ感染患者および未感染対照患者と比較して増加していることが判明した。急性 COVID-19 の重症度の高さは、起こりやすい AIRD のリスクの高さと関連していた。修正可能な因子の中で、以前に COVID-19 ワクチンを接種した SARS-CoV-2 感染患者は、重度の COVID-19 患者を除き AIRD のリスク増加を示さなかった。

表1 韓国における1:4傾向スコア・マッチングされたコホート(COVID-19対一般集団)と、1:1傾向スコア・マッチングされたコホート(COVID-19対インフルエンザ)に対するベースラインの特徴

特徴	COVID-19 対一般集団(<i>n</i> =852,833)			COVID-19 対インフルエンザ(<i>n</i> =189,008)		
	COVID-19 (<i>n</i> =177,083)	一般集団 (<i>n</i> =675,750)	SMD*	COVID-19 (<i>n</i> =95,504)	インフルエンザ (<i>n</i> =94,504)	SMD*
年齢中央値(SD)、歳	49.2 (14.9)	48.1 (13.7)	0.071	45.8 (13.6)	45.6 (12.5)	0.023
年齢、 <i>n</i> (%)			0.027			0.022
20~39 歳	51,909 (29.3)	204,426 (30.3)		33,208 (35.1)	32,576 (34.5)	
40~59 歳	75,933 (42.9)	292,263 (43.3)		45,675 (48.3)	45,902 (48.6)	
≥60 歳	49,241 (27.8)	179,061 (26.5)		15,621 (16.5)	16,026 (17.0)	
性別、 <i>n</i> (%)			0.071			0.013
男性	95,574 (54.0)	366,609 (54.3)		43,980 (46.5)	44,601 (47.2)	
女性	81,509 (46.0)	309,141 (45.8)		50,524 (53.5)	49,903 (52.8)	
世帯収入、 <i>n</i> (%)			<0.001			0.051
低所得(0~39 パーセントイル)	75,483 (42.6)	290,006 (42.9)		38,511 (40.8)	38,033 (40.2)	
中所得(40~79 パーセントイル)	68,180 (38.5)	262,116 (38.8)		38,408 (40.6)	38,215 (40.4)	
高所得(80~100 パーセントイル)	33,420 (18.9)	123,628 (18.3)		17,585 (18.6)	18,256 (19.3)	
居住地域、 <i>n</i> (%)			0.003			0.027
都市	95,356 (53.9)	364,916 (54.0)		49,453 (52.3)	50,724 (53.7)	
農村	81,727 (46.2)	310,834 (46.0)		45,051 (47.7)	43,780 (46.3)	
チャールソン併存疾患指数スコア、 <i>n</i> (%)			0.055			0.079
0	155,381 (87.7)	598,139 (88.5)		88,304 (93.4)	87,710 (92.8)	
1	14,730 (8.3)	55,973 (8.3)		3,924 (4.2)	4,295 (4.5)	
≥2	6,972 (3.9)	21,638 (3.2)		2,276 (2.4)	2,499 (2.6)	

既往歴、n(%)

心血管疾患	8,506 (4.8)	27,117 (4.0)	0.039	3,108 (3.3)	3,320 (3.5)	0.012
慢性腎疾患	3,806 (2.2)	11,149 (1.7)	0.037	1,338 (1.4)	1,647 (1.7)	0.026
慢性閉塞性肺疾患	987 (0.6)	2,930 (0.4)	0.018	301 (0.3)	420 (0.4)	0.02
呼吸器感染症	112,160 (63.3)	424,443 (62.8)	0.011	75,997 (80.4)	75,982 (80.4)	<0.001
糖尿病に対する薬の使用	33,919 (19.2)	119,078 (17.6)	0.04	12,548 (13.3)	13,551 (14.3)	0.031
高脂血症に対する薬の使用	29,294 (16.5)	101,560 (15.0)	0.042	12,566 (13.3)	13,508 (14.3)	0.029
高血圧に対する薬の使用	14,916 (8.4)	48,476 (7.2)	0.047	4,786 (5.1)	5,385 (5.7)	0.028

体格指数、n(%)

低体重または正常(<23.0kg/m ²)	65,422 (36.9)	251,256 (37.2)	<0.001	37,561 (39.8)	36,961 (39.1)	<0.001
過体重(23.0~24.9kg/m ²)	40,551 (22.9)	155,092 (23.0)		20,931 (22.2)	20,514 (21.7)	
肥満 I (25.0~29.9kg/m ²)	58,402 (33.0)	223,505 (33.1)		29,224 (30.9)	29,843 (31.6)	
肥満 II (≥30.0kg/m ²)	12,679 (7.2)	45,756 (6.8)		6,783 (7.2)	7,181 (7.6)	
不明	29 (0.0)	141 (0.0)		5 (0.0)	5 (0.0)	

血圧、n(%)

SBP<140mmHg かつ DBP<90mmHg	151,309 (85.5)	581,752 (86.1)	0.029	84,505 (89.4)	83,901 (88.8)	0.145
SBP≥140mmHg または DBP≥90mmHg	24,986 (14.1)	90,740 (13.4)		9,905 (10.5)	10,489 (11.1)	
不明	788 (0.4)	3,258 (0.5)		94 (0.1)	114 (0.1)	

空腹時血糖値、n(%)

<100mg/dL	107,360 (60.6)	416,209 (61.6)	0.021	62,145 (65.8)	61,034 (64.6)	0.021
≥100mg/dL	68,922 (38.9)	256,152 (37.9)		32,266 (34.1)	33,356 (35.3)	
不明	801 (0.5)	3,389 (0.5)		93 (0.1)	114 (0.1)	

血清総コレステロール値、n(%)

<200mg/dL	49,866 (28.2)	187,886 (27.8)	<0.001	24,856 (26.3)	25,302 (26.8)	0.024
200~239mg/dL	29,159 (16.5)	110,807 (16.4)		15,787 (16.7)	15,914 (16.8)	
≥240mg/dL	12,332 (7.0)	46,035 (6.8)		6,447 (6.8)	6,675 (7.1)	
不明	85,726 (48.4)	331,022 (49.0)		47,414 (50.2)	46,613 (49.3)	

糸球体濾過量、n(%)				<0.001			<0.001
<60mL/分/1.73m ²	5,963 (3.4)	19,879 (2.9)		1,637 (1.7)	1,836 (1.9)		
60~89mL/分/1.73m ²	76,541 (43.2)	290,876 (43.0)		38,625 (40.9)	38,713 (41.0)		
≥90mL/分/1.73m ²	93,642 (52.9)	361,267 (53.5)		54,073 (57.2)	53,753 (56.9)		
不明	937 (0.5)	3,728 (0.6)		169 (0.2)	202 (0.2)		
喫煙状況、n(%)				0.144			0.026
一度もない	113,885 (64.3)	433,340 (64.1)		63,240 (66.9)	62,342 (66.0)		
過去に吸っていた	32,917 (18.6)	123,806 (18.3)		14,099 (14.9)	14,257 (15.1)		
現在吸っている	30,238 (17.1)	118,072 (17.5)		17,141 (18.1)	17,876 (18.9)		
不明	43 (0.0)	532 (0.1)		24 (0.0)	29 (0.0)		
飲酒量、n(%)				0.143			0.155
<1 日/週	101,045 (57.1)	383,658 (56.8)		56,023 (59.3)	55,690 (58.9)		
1~2 日/週	51,995 (29.4)	201,087 (29.8)		27,665 (29.3)	27,585 (29.2)		
3~4 日/週	17,921 (10.1)	69,002 (10.2)		8,500 (9.0)	8,736 (9.2)		
≥5 日/週	6,080 (3.4)	21,444 (3.2)		2,294 (2.4)	2,460 (2.6)		
不明	42 (0.0)	559 (0.1)		22 (0.0)	33 (0.0)		
有酸素運動、n(%)				<0.001			<0.001
不充分	90,232 (51.0)	343,098 (50.8)		48,987 (51.8)	49,314 (52.2)		
充分	86,760 (49.0)	331,967 (49.1)		45,497 (48.1)	45,155 (47.8)		
不明	91 (0.1)	685 (0.1)		20 (0.0)	35 (0.0)		

非マッチング共変量、*n*(%)[†]

指標日より前年の入院			0.549		0.475
0回	116,227 (65.6)	592,569 (87.7)		64,394 (68.1)	82,104 (86.9)
1回	34,115 (19.3)	54,518 (8.1)		18,317 (19.4)	8,806 (8.3)
≥2回	26,741 (15.1)	28,663 (4.2)		11,793 (12.5)	3,594 (3.8)
入院より前年の外来患者の接触			0.111		0.208
0人	13,610 (7.7)	77,185 (11.4)		6,279 (6.6)	3,686 (3.9)
1~4人	45,561 (25.7)	182,408 (27.0)		25,111 (26.6)	20,301 (21.5)
≥5人	117,912 (66.6)	416,157 (61.6)		63,114 (66.8)	70,517 (74.6)

DBP:収縮期血圧、SBP:拡張期血圧、SMD:標準化平均差。

* SMD<0.1は、有意な不均衡がないことを示す。傾向スコアでマッチングされたコホートにおいて、喫煙状況と飲酒量に対するものを除くすべてのSMDは<0.100だった。

† 非マッチング共変量は、統計分析において調整因子として組み込んだ。

表 2 韓国と日本における、傾向スコアでマッチングされたコホート内の患者の間で、COVID-19 診断後に起こりやすい AIRD 事象に対するリスクのハザード比と 95%CI

コホート	韓国			
	COVID-19 対一般集団(<i>n</i> =852,833)		COVID-19 対一般集団(<i>n</i> =189,008)	
	事象、 <i>n</i> (%)	ハザード比(95%CI)*	事象、 <i>n</i> (%)	ハザード比(95%CI) [†]
AIRD				
比較対象	5,945 (0.88)	1.00 (参照)	920 (0.97)	1.00 (参照)
COVID-19 患者	2,042 (1.15)	1.25 (1.18~1.31) [‡]	1,146 (1.21)	1.30 (1.02~1.59) [‡]
炎症性関節炎				
比較対象	191 (0.03)	1.00 (参照)	42 (0.04)	1.00 (参照)
COVID-19 患者	56 (0.03)	0.90 (0.65~1.24)	36 (0.04)	1.92 (0.34~3.65)
結合組織疾患				
比較対象	5,790 (0.86)	1.00 (参照)	880 (0.93)	1.00 (参照)
COVID-19 患者	1,999 (1.13)	1.26 (1.19~1.33) [‡]	1,118 (1.18)	1.31 (1.02~1.63) [‡]
未治療 AIRD				
比較対象	4,462 (0.66)	1.00 (参照)	823 (0.87)	1.00 (参照)
COVID-19 患者	1,552 (0.88)	1.27 (1.19~1.35) [‡]	1,008 (1.07)	1.25 (1.05~1.46) [‡]
治療 AIRD				
比較対象	1,483 (0.22)	1.00 (参照)	97 (0.10)	1.00 (参照)
COVID-19 患者	490 (0.28)	1.18 (1.05~1.31) [‡]	138 (0.15)	1.68 (1.11~2.26) [‡]

日本

	COVID-19 対一般集団(<i>n</i> =2,567,722)		COVID-19 対インフルエンザ(<i>n</i> =225,313)	
	事象、 <i>n</i> (%)	ハザード比(95%CI) [§]	事象、 <i>n</i> (%)	ハザード比(95%CI) [∥]
AIRD				
比較対象	27,571 (1.72)	1.00 (参照)	8,025 (6.98)	1.00 (参照)
COVID-19 患者	37,168 (3.87)	1.79 (1.77~1.82) [‡]	8,013 (7.26)	1.14 (1.10~1.17) [‡]
炎症性関節炎				
比較対象	8,661 (0.54)	1.00 (参照)	2,865 (2.49)	1.00 (参照)
COVID-19 患者	13,363 (1.39)	2.02 (1.96~2.07) [‡]	2,965 (2.69)	1.07 (1.03~1.13) [‡]
結合組織疾患				
比較対象	24,698 (1.54)	1.00 (参照)	7,230 (6.29)	1.00 (参照)
COVID-19 患者	33,261 (3.46)	1.78 (1.75~1.81) [‡]	7,265 (6.59)	1.11 (1.08~1.15) [‡]
未治療 AIRD				
比較対象	12,743 (0.79)	1.00 (参照)	5,071 (4.41)	1.00 (参照)
COVID-19 患者	25,081 (2.61)	2.49 (2.44~2.55) [‡]	4,990 (4.52)	1.12 (1.08~1.17) [‡]
治療 AIRD				
比較対象	14,828 (0.92)	1.00 (参照)	2,954 (2.57)	1.00 (参照)
COVID-19 患者	12,087 (1.26)	1.17 (1.14~1.20) [‡]	3,023 (2.74)	1.15 (1.09~1.21) [‡]

AIRD:自己免疫性炎症性リウマチ疾患。

* モデル 1:喫煙状況(一度もない、過去に吸っていた、現在吸っている、不明)、飲酒量(<1日/週、1~2日/週、3~4日/週、≧5日/週、不明)、指標日より前年の入院(0回、1回、≧2回)、指標日より前年の外来患者の接触(0人、1~4人、≧5人)で調整。

† モデル 2:血圧(収縮期血圧<140mmHgかつ拡張期血圧<90mmHg、収縮期血圧≧140mmHgまたは拡張期血圧≧90mmHg、不明)、飲酒量(<1日/週、1~2日/週、3~4日/週、≧5日/週、不明)、基準日より前年の入院(0回、1回、≧2回)、基準日より前年の外来患者の接触(0人、1~4人、≧5人)。

‡ 有意差(*P*<0.05)。

§ モデル 3:チャールソン併存疾患指数スコア(0、1、≧2)、糸球体濾過量(<60mL/分/1.73m²、60~89mL/分/1.73m²、≧90mL/分/1.73m²、不明)、呼吸器感染症の既往歴、基準日より前年の入院(0回、1回、≧2回)、基準日より前年の外来患者の接触(0人、1~4人、≧5人)で調整。

∥ モデル 4:糸球体濾過量(<60mL/分/1.73m²、60~89mL/分/1.73m²、≧90mL/分/1.73m²、不明)、基準日より前年の入院(0回、1回、≧2回)で調整。

表 3 SARS-CoV-2 感染後の AIRD 発症の時間減衰効果

時間	調整後ハザード比(95%CI)			
	COVID-19 対一般集団		COVID-19 対インフルエンザ	
	韓国*	日本†	韓国‡	日本§
<6 ヶ月	1.26 (1.13~1.40)〃	1.87 (1.84~1.90)〃	1.33 (1.07~3.60)〃	1.44 (1.37~1.51)〃
6~12 ヶ月	1.23 (1.06~1.41)〃	1.67 (1.62~1.72)〃	1.20 (1.04~1.37)〃	1.13 (1.06~1.20)〃
≥12 ヶ月	0.94 (0.40~2.21)	1.57 (1.50~1.64)〃	1.01 (0.82~1.23)	0.48 (0.43~0.53)

AIRD:自己免疫性炎症性リウマチ疾患。

* モデル 1:喫煙状況(一度もない、過去に吸っていた、現在吸っている、不明)、飲酒量(<1 日/週、1~2 日/週、3~4 日/週、≥5 日/週、不明)、指標日より前年の入院(0 回、1 回、≥2 回)、指標日より前年の外来患者の接触(0 人、1~4 人、≥5 人)で調整。

† モデル 3:チャールソン併存疾患指数スコア(0、1、≥2)、糸球体濾過量(<60mL/分/1.73m²、60~89mL/分/1.73m²、≥90 mL/分/1.73m²、不明)、呼吸器感染症の既往歴、基準日より前年の入院(0 回、1 回、≥2 回)、基準日より前年の外来患者の接触(0 人、1~4 人、≥5 人)で調整。

‡ モデル 2:血圧(収縮期血圧<140mmHg かつ拡張期血圧<90mmHg、収縮期血圧≥140mmHg または拡張期血圧≥90mmHg、不明)、飲酒量(<1 日/週、1~2 日/週、3~4 日/週、≥5 日/週、不明)、基準日より前年の入院(0 回、1 回、≥2 回)、基準日より前年の外来患者の接触(0 人、1~4 人、≥5 人)。

§ モデル 4:糸球体濾過量(<60mL/分/1.73m²、60~89mL/分/1.73m²、≥0.90mL/分/1.73m²、不明)、基準日より前年の入院(0 回、1 回、≥2 回)で調整。

〃 有意差(P<0.05)。

表 4 韓国における COVID-19 診断後の AIRD について、ワクチン接種状況、COVID-19 の重症度、SARS-CoV-2 株ごとに階層化した、傾向スコア・マッチングのサブグループ分析(COVID-19 対一般集団)

変数	事象/全体、n/N(%)	調整後ハザード比(95% CI)*
COVID-19 の重症度† (集団全体)		
未感染対照患者	5,945/675,750 (0.88)	1.00 (参照)
軽度の COVID-19	1,667/154,727 (1.08)	1.22 (1.15~1.29)‡
中等度~重度の COVID-19	375/22,356 (1.68)	1.42 (1.27~1.59)‡
SARS-CoV-2 オリジナル株(集団全体)		
同じ指標日の未感染対照患者§	5,004/217,345 (2.30)	1.00 (参照)
オリジナル株感染	1,732/56,083 (3.09)	1.27 (1.19~1.34)‡
SARS-CoV-2 デルタ変異株(集団全体)		
同じ指標日の未感染対照患者§	941/458,405 (0.21)	1.00 (参照)
デルタ変異株感染	310/121,000 (0.26)	1.21 (1.06~1.38)‡
SARS-CoV-2 ワクチン接種の回数(COVID-19 患者)		
0 回	1,815/82,983 (2.19)	1.00 (参照)
1 回	125/17,004 (0.74)	0.59 (0.49~0.71)‡
≥2 回	102/77,096 (0.13)	0.42 (0.34~0.52)‡
接種した SARS-CoV-2 ワクチンのタイプ(COVID-19 患者)		
なし	1,815/82,983 (2.19)	1.00 (参照)
mRNA	94/49,914 (0.19)	0.43 (0.35~0.53)‡
ウイルス・ベクター	125/34,216 (0.37)	0.58 (0.48~0.70)‡
mRNA とウイルス・ベクター	8/9,970 (0.08)	0.44 (0.22~0.89)‡

AIRD:自己免疫性炎症性リウマチ疾患。

* モデル 1:喫煙状況(一度もない、過去に吸っていた、現在吸っている、不明)、飲酒量(<1 日/週、1~2 日/週、3~4 日/週、≧5 日/週、不明)、指標日より前年の入院(0 回、1 回、≧2 回)、指標日より前年の外来患者の接触(0 人、1~4 人、≧5 人)で調整。

† 集中治療室へ入院した、または酸素療法、体外式膜型人工肺、腎代替療法、心肺蘇生法が必要である患者を対象に、適切な請求コードを用いて中等度から重度の COVID-19 を確定した。

‡ 有意差($P<0.05$)。

§ 不死時間バイアスを低減するため、それぞれの患者群において、同一の指標日における 1:4 マッチング比較対照のみを含めた。

チャンと共同研究者らは、彼らのコホート研究で、6ヶ月の経過観察にわたり未感染者と比較したところ、SARS-CoV-2感染者の方が、起こりやすいAIRDのリスクは高くなることを明らかにした。同様に、サイドと共同研究者らは、SARS-CoV-2に曝された患者と、マッチングした対照患者との間で免疫介在性炎症性疾患の発生率に差があり、調整後ハザード比は1.22(CI:1.10~1.34)であることを指摘した。別の研究で、テッシュと共同研究者らは、2020年にPCRで確定した641,704人のCOVID-19感染者コホートを分析し、SARS-CoV-2感染後に自己免疫疾患を発症するリスクが42.63%増加していることを特定した。これらのコホート研究は一貫してCOVID-19後にAIRDのリスクが増加することを報告しているが、感染群と未感染群の比較のみの調査結果に基づいており、治療の格差、健康を求める傾向の違い、グループ間の固有のリスクによる特定バイアスの影響を受けている可能性がある。対照的に、私たちの研究では、医療システムとの相互作用によるSARS-CoV-2感染者のAIRD検出の潜在的な増加を調整するため、外部比較対象(インフルエンザ感染患者)を導入した。更に、私たちの研究では、AIRDコードを持つ請求を少なくとも2つ持っている場合にのみ、その患者はAIRDを有していると分類した。私たちは、COVID-19後のリウマチ様症状に関連する暫定的なAIRD請求の誤分類の可能性を減らすため、治療AIRD症例にフォーカスした感度分析を実施した。私たちの研究は、COVID-19ワクチン接種や、肥満や身体活動といった他の修正可能な因子が、COVID-19とその後のAIRDとの関連に及ぼす潜在的な修正効果を調査することで、これまでの研究を拡張する。

COVID-19ワクチン接種がロングCOVIDの転帰に及ぼす修正効果を報告した研究はごくわずかしかない。私たちは、SARS-CoV-2感染前にCOVID-19ワクチンを接種することがCOVID-19後に起こりやすいAIRDのリスク低下と関連していることを示す実証データを提供した。これは、ワクチン接種をすれば長期的なCOVID-19症状のリスクが低くなることを示す過去のコホート研究の結果と一致している。これらの観察結果は、SARS-CoV-2ウイルス量の減少と、COVID-19ワクチン接種による持続する炎症反応の緩和によって部分的に説明できるだろう。

本研究にはいくつかの制限がある。第一に、私たちの結果はオミクロン変異株が出現する前の期間におけるアジア集団から導き出されたため、異なる民族グループ間でCOVID-19に対するリスクや対応にばらつきがあることを特に考慮すると、より新しい変異株に一般化できないかもしれない。これまでのロングCOVIDのコホート研究は、主に白人集団で行われていたため、本研究はエビデンス基盤を拡張する。第二に、AIRDの転帰のいくつかは一般性がなく、サンプル数が多いにも拘らず、私たちの推定値の一部は不正確だった。最後に、私たちは、COVID-19患者への厳しい調査が、未感染対照群と比較して、AIRDの照会や検出率の増加に繋がったかもしれないことを認識している。これらの懸念に対処するために、私たちは、いくつかの戦略を用いた。第一に、指標日より前年の入院と外来患者の接触を考慮し、グループ間の医療アクセスをバランスさせた。第二に、COVID-19後のリウマチ様症状による暫定的なAIRD請求を原因とする潜在的な誤りを軽減するために、AIRD患者を、関連するICDコードを少なくとも2つ持っている患者と定義した。第三に、AIRDの

治療を受けた患者(免疫抑制薬、全身ステロイド、その他の生物学的製剤で治療を受けた AIRD 請求を有する患者)に対して、これらの治療が AIRD 診断に疑いのある人に施される可能性が低いことから、特定バイアスのリスクを減らすために、この分析を繰り返した。最後に、医療システムへの接触頻度が同等であるという仮定の下で、インフルエンザ患者との比較を含めた。これらの取り組みにも拘らず、特定バイアスやその他の潜在的バイアスを排除することはできない。SARS-CoV-2 感染と自己免疫疾患発症との直接的な因果関係を明らかにするためには、更なる研究が必要である。

結論として、この集団ベースのコホート研究は、SARS-CoV-2 感染後の最大 12 ヶ月まで、起こりやすい AIRD のリスク増加が続くことを示している。COVID-19 を生き延びた患者の治療戦略は、特に重度の COVID-19 後に、AIRD の症状に注意を払うべきである。COVID-19 ワクチン接種は、ワクチン接種にも拘らず重度の COVID-19 に罹った人を除いて、SARS-CoV-2 感染後に起こりやすい AIRD のリスク低下と関連していた。