

## COVID-19 後の免疫介在性炎症性疾患の発生率:英国プライマリ・ケアにおけるマッチング・コホート研究

ウメール・サイード、アヌラダー・スブラマニアン、デイヴィッド・レイス、ジャネット・ロード、カースティ・マギー、クリシュナ・ゴカレ、クリシュナラジャ・ニランタラクマール、シャミル・ハルーン

### 概要

**背景:**重度の急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)に感染した一部の患者は、次にポスト COVID-19 の症状やロング COVID を経験する。予備的な調査結果により、ロング COVID は、一部で、攪乱した免疫反応ゆえのものであるかもしれない、という理論が生じている。本研究で私たちは、SARS-CoV-2 感染と免疫介在性炎症性疾患(IMID)の発生率との間に関連性があるかどうかを評価する。

**方法:**臨床診療研究データリンク Aurum データベースのプライマリ・ケア電子カルテ・データを用いてマッチング・コホート研究を行った。曝露コホートには、SARS-CoV-2 感染が確認され、過去に IMID の診断を受けたことのない 18 歳以上の成人 458,147 人が含まれた。彼らは、年齢、性別、一般診療について、SARS-CoV-2 感染が確定、或いは疑われるという診断を受けていない 1,818,929 人の成人とマッチングされた。主要転帰は、以下のあらゆる IMID を複合したものとした。自己免疫性甲状腺炎、セリアック病、炎症性腸疾患(IBD)、重症筋無力症、悪性貧血、乾癬、関節リウマチ(RA)、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス(SLE)、1 型糖尿病(T1DM)、白斑。副次的転帰は、これらの個別の症状とした。コックス比例ハザード・モデルを用いて、年齢、性別、人種グループ、喫煙状況、体格指数、関連の感染症、薬剤、で調整した主要転帰と副次的転帰に対して、調整後ハザード比(aHR)と 95%信頼区間(CI)を推定した。

**結果:**曝露コホートにいる 686 人(0.15%)の患者と、未曝露コホートにいる 2,230 人(0.12%)の患者が、経過観察期間中に 0.29 人×年を超えて IMID を発症し、それぞれ 1,000 人×年あたり 4.59 と 3.65 の発生率だった。曝露コホートにいる患者は、未曝露コホートと比較して、IMID 発症リスクが 22%増加した(aHR:1.22、95%CI:1.12~1.33)。3 つの IMID の発生率が、SARS-CoV-2 感染と有意に関連した。これらは、T1DM(aHR:1.56、95%CI:1.09~2.23)、IBD(aHR:1.36、95%CI:1.18~1.56)、乾癬(aHR:1.23、95%CI:1.05~1.42)だった。

**結論:**SARS-CoV-2 は、T1DM、IBD、乾癬を含む IMID の発生率増加と関連した。しかし、これらの調査結果は、潜在的に確認バイアスによるものである可能性もある。これらの調査結果を他の集団で再現し、COVID-19 感染者のコホートにおける自己抗体プロファイルを測定するには、更なる研究が必要である。

## サマリー・ボックス

このテーマについて既に知られていること

- ・ SARS-CoV-2 に感染した集団のサブセクションは、次にポスト COVID-19 の症状やロング COVID を経験する。
- ・ ポスト COVID-19 の免疫介在性炎症性疾患の症例報告、COVID-19 患者の自己抗体の増加、SARS-CoV-2 ウイルスの分子擬態、といった予備的な調査結果により、ロング COVID は、一部で、攪乱した免疫反応ゆえのものであるかもしれない、という理論が生じている。

本研究が追加すること

- ・ SARS-CoV-2 感染は、1 型糖尿病、炎症性腸疾患、乾癬を含む特定の免疫介在性炎症性疾患の発症リスクの 22%の相対的な増加と関連している。
- ・ これらの調査結果は、ロング COVID のサブグループは免疫介在性炎症のメカニズムによって引き起こされているかもしれない、という仮説を支持する。

## 背景

2019 年末に出現した重度の急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)は、2023 年 3 月時点でコロナウイルス病 2019(COVID-19)パンデミックを引き起こしたウイルスであり、世界中で 600 万人以上の死亡をもたらした。急性の症状は、まったくの無症状から、敗血症、臓器不全、死亡まで様々であり得る。COVID-19 の効果は、急性感染に限らず、一般的にロング COVID またはポスト COVID-19 の症状と呼ばれる一連の急性後の後遺症としても現れている。

世界保健機関(WHO)はこれを、COVID-19 発症の 3 ヶ月後に SARS-CoV-2 感染が疑われる、または確定した既往歴のある人たちが現れる、代わりの診断では説明できない症状と定義している。COVID-19 感染者の 1/3 以上が持続症状を訴え、170 万人以上の英国住民が、この症状を自己申告しているため、ロング COVID は現代における主要な公衆衛生上の課題の一つとして浮上している。それにも拘らず、この症状の背後にある機序は依然として不明である。

一つの理論に、SARS-CoV-2 感染が、不適切な免疫反応を引き起こし、ロング COVID の様々な症状を引き起こす、というものがある。これは、未感染対照群と比較して、COVID-19 患者群の方で自己抗体が著しく、かつ持続的に増加しているという証拠や、入院している COVID-19 患者において抗リン脂質(aPL)抗体が一時的に陽性である割合が高いという証拠から浮上した。

これらの自己抗体の中には、ロング COVID の潜在的なリスク因子と見なされたものもある。複数のシステマティック・レビューでは、COVID-19 の既往歴があり、攪乱した免疫症状を経験した患者の症例報告が照合された。COVID-19 後の自己免疫様現象について、タ

ンらは 187 件、ノヴェッリらは 382 件の報告を見出した。COVID-19 の既往歴のある患者のうち、あるレビューでは、最大 20%の患者に、B 細胞と T 細胞の自己免疫とリンクしている甲状腺機能障害が報告されている。

自己免疫は、一部のヒト自己タンパク質と SARS-CoV-2 の成分との間に存在するある程度の相同性によるものであるかもしれず、この現象は分子擬態と呼ばれる。SARS-CoV-2 感染中に起こる免疫系の調節障害と組み合わさった分子擬態は、免疫介在性炎症性疾患の発症をドライブするメカニズムであるかもしれない。或いは、この反応は、SARS-CoV-2 感染の結果として、組織損傷や自己抗原の放出から生じている可能性がある。

この予備的証拠は、因果推論を解明するには弱い研究デザインである、症例シリーズ、症例報告、小規模コホート研究、これらの研究タイプのシステマティック・レビュー、から主に得られている。適切な対照群と大規模なサンプル・サイズを含む、より強力な研究デザインが必要である。更に、データは主に、中等度または重度の COVID-19 患者から取得されており、SARS-CoV-2 感染の大部分を占め、次にロング COVID も発症する可能性がある、軽症または無症状の症例を過小評価している。これらの制限に対処するため、私たちは、大規模なプライマリ・ケアのデータベースから得たデータを用いて後ろ向きマッチング・コホート研究を実施し、マッチングされた SARS-CoV-2 感染の記録のない個体と比較した、SARS-CoV-2 感染患者の免疫介在性炎症性疾患(IMID)の発生率を評価した。

## 方法

### 研究デザインとデータ・ソース

2020 年 1 月 31 日～2021 年 6 月 30 日までの間の、臨床診療研究データリンク(CPRD)Aurum データベースから抽出したデータを用いて、後ろ向きコホート研究を実施した。CPRD Aurum データベースは、英国各地の一般診療から定期的に収集された仮名加工データから成る。データは、事前に定義されたパラメータに基づく抽出を容易にする疫学研究のためのデータ抽出(DExtER)ツールを用いて抽出された。

### 研究対象

患者は、本研究開始日の時点で 18 歳以上であり、主要転帰(下記を参照)に含まれる IMID の既往歴がなく、良質なデータ提供を示す利用可能な患者フラグを有しており、かつ 12 ヶ月間、適格な一般診療に登録されていて、ベースライン情報を記録するための十分な時間が与えられているなら、本研究にエントリーする適性がある。

### 曝露

SNOMED-CT のコード付与された、SARS-CoV-2 の逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)またはラテラル・フロー抗原検査のいずれかで陽性診断を受けたすべての患者が曝露コホートに含まれ、コード診断日を指標日として割り当てた。COVID-19 の疑いありで診

断された患者は、曝露定義の特異性を高めることになるため含めなかった。それぞれの曝露患者に対し、RT-PCR またはラテラル・フロー抗原検査のコード付与された陽性記録がない、もしくは、COVID-19 が疑われる、または確定した診断のない最大 4 人の患者が選ばれ、年齢、性別、登録された一般診療においてマッチングした。これを未曝露コホートの構成とした。曝露患者と同じ指標日が、対応する未曝露患者にも割り当てられ、不死時間バイアスを回避した。COVID-19 第 2 世代監視システムのデータは、本研究で必要とされたより広範な集団のデータとは違い、主に入院患者や医療従事者を対象とした英国公衆衛生庁 (PHE) 研究所と NHS 病院での綿棒検査データから成るため、本研究では、このデータを使用しなかった。

## 転帰

主要転帰は、以下のあらゆる IMID の発症を複合したものとした。自己免疫性甲状腺炎、セリアック病、炎症性腸疾患 (IBD)、重症筋無力症、悪性貧血、乾癬、関節リウマチ (RA)、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス (SLE)、1 型糖尿病 (T1DM)、白斑。これらの症状は、異なる系を幅広くカバーし、英国で最も蔓延している IMID の多くを構成していることから選択された。副次的転帰は、これらの IMID のうち、もしあったとして、どれが SARS-CoV-2 感染と最も強い関連性があるかを識別するために、主要転帰に含まれる個々の疾患とした。各 IMID の特定に用いられた SNOMED-CT コード・リスト並びに曝露コードは、[このサイト](#) に与えられている。CPRD のデータ・ガバナンスに関するポリシーを踏まえ、私たちは、開示リスクゆえに、5 つの事象を下まわる転帰を報告することはしなかった。

## 経過観察期間

参加者は、指標日から経過観察の終了まで経過観察された。経過観察の終了は、以下の中で最も早いものと定義した。コード付与された IMID の診断日、死亡日、研究終了日 (2021 年 6 月 30 日)、診療抹消日、CPRD Aurum データベースへ登録した最新診療日。

## 共変量

年齢、性別、体格指数 (BMI)、喫煙状況、人種、関連するウイルス感染 (エプスタイン・バーンウイルス (EBV)、ヒト・サイトメガロウイルス (CMV)、ヒト・ヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6)、ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型 (HTLV-1)、C 型肝炎ウイルス (HCV)、インフルエンザ A 型ウイルス、パルボウイルス B19) の過去の曝露、選択薬剤 (プロカインアミド、ヒドララジン、キニジン、イソニアジド) の過去の処方、を潜在的な交絡因子として含めた。過去の研究で、これらの変数が少なくとも 1 つの転帰 IMID に関連していることが分かっており、そのため、分析時に調整した。

表 1 曝露コホートと未曝露コホートのベースライン特徴

特徴	曝露コホート (n=458,147)	未曝露コホート (n=1,818,929)
<b>性別、n(%)</b>		
男性	207,514 (45.3)	823,988 (45.3)
女性	250,633 (54.7)	994,941 (54.7)
<b>年齢(歳)</b>		
平均(SD)	43.6 (17.1)	42.8 (18.0)
<b>年齢カテゴリー、n(%)</b>		
18~29	113,618 (24.8)	478,811 (26.3)
30~39	94,499 (20.6)	377,117 (20.7)
40~49	87,707 (19.1)	348,335 (19.2)
50~59	84,454 (18.4)	327,230 (18.0)
60~69	41,841 (9.1)	153,227 (8.4)
≥ 70	36,028 (7.9)	134,209 (7.4)
<b>人種、n(%)</b>		
白人	295,067 (64.4)	1,079,656 (59.4)
南アジア	55,792 (12.2)	192,600 (10.6)
黒人	19,226 (4.2)	86,040 (4.7)
混血人種	7,066 (1.5)	34,134 (1.9)
その他	6,614 (1.4)	33,873 (1.9)
欠損	74,382 (16.2)	392,626 (21.6)
<b>BMI</b>		
平均(SD)	27.6 (6.3)	26.8 (6.1)
中央値(IQR)	26.7 (23.3~30.9)	25.8 (22.5~29.8)
<b>BMI カテゴリー、n(%)</b>		
低体重(< 18.5kg/m <sup>2</sup> )	12,038 (2.6)	59,644 (3.3)
正常体重(18.5~25kg/m <sup>2</sup> )	136,480 (29.8)	594,657 (32.7)
過体重(25~30kg/m <sup>2</sup> )	131,076 (28.6)	473,031 (26.0)
肥満(> 30kg/m <sup>2</sup> )	116,836 (25.5)	366,198 (20.1)
欠損	61,717 (13.5)	325,379 (17.9)
<b>喫煙状況、n(%)</b>		
喫煙したことがない	168,415 (36.8)	657,775 (36.2)
過去に喫煙していた	167,507 (36.6)	548,695 (30.2)
現在喫煙している	101,351 (22.1)	482,322 (26.5)
欠損	20,874 (4.6)	130,137 (7.2)
<b>選択された感染症への曝露、n(%)</b>		
すべての感染症	2,354 (0.5)	9,098 (0.5)
EBV	153 (0.0)	579 (0.0)
CMV	123 (0.0)	327 (0.0)
HHV-6	0 (0.0)	4 (0.0)
HTLV-1	0 (0.0)	10 (0.0)
C型肝炎ウイルス	784 (0.2)	4,161 (0.2)
インフルエンザ A型ウイルス	968 (0.2)	2,911 (0.2)
パルボウイルス B19	282 (0.1)	947 (0.1)
<b>選択された薬物への曝露、n(%)</b>		
すべての薬物	821 (0.2)	2,552 (0.1)

プロカインアミド	0 (0.0)	2 (0.0)
ヒドララジン	218 (0.1)	753 (0.0)
キニジン	26 (0.0)	92 (0.0)
イソニアジド	581 (0.1)	1,724 (0.1)

年齢は以下の帯域に分けた。18～29 歳、30～39 歳、40～49 歳、50～59 歳、60～69 歳、≧70 歳。人種は SNOMED CT コードによって特定し、以下のグループに分類した。白人、南アジア系、黒人、混血人種、その他。BMI は WHO の分類表に従って分けた。低体重(体格指数(BMI)<18.5kg/m<sup>2</sup>)、正常体重(18.5～24.9kg/m<sup>2</sup>)、過体重(25～29.9kg/m<sup>2</sup>)、肥満(≧30kg/m<sup>2</sup>)。喫煙状況は、現在喫煙している、過去に喫煙していた、喫煙したことがない、と分類した。人種、喫煙状況、BMI のデータが欠けている場合は、それらとは別の「データ欠損」カテゴリーを使用した。

## 統計分析

曝露状況によって階層化された患者のベースライン特徴は、単純な記述統計を用いて要約した。未曝露コホートと曝露コホートのそれぞれの転帰事象の数と割合が報告され、1,000 人×年あたりの粗発生率を算出した。コックス比例ハザード回帰モデルを用いて、曝露コホートと未曝露コホートのそれぞれの転帰について、95%信頼区間(CI)と併せて調整前および調整後ハザード比(HR)を推定した。0.05 未満の P 値は、統計的に有意とみなした。私たちの分析が妥当であることを保証するため、シェーンフィールド残差を決定する計算を行った。この検定が<0.05 の値を得た場合、そのデータは正規分布ではなく、従って比例的ハザードの仮定は満たされていない。すべての分析は Stata バージョン 17 を使用して行われ、この実行ファイルは[このサイト](#)に保管されている。

## 結果

### 研究対象集団

私たちは、SARS-CoV-2 感染が確定された患者 458,147 人を特定し、COVID-19 が確定、或いは疑われるという診断を受けていない 1,818,929 人の患者と彼らをマッチングした。表 1 は両コホートにいる患者のベースライン特徴を示している。平均年齢は、曝露コホートで 43.6 歳(SD:17.1 歳)、未曝露コホートで 42.8 歳(SD:18.0 歳)だった。両群とも女性の方が男性よりもやや多かった(それぞれ、54.7%、45.3%)。白人および南アジア系の割合は、曝露コホートの方が未曝露群よりも多かった(それぞれ、64.4%対 59.4%、12.2%対 10.6%)。しかし、欠損している人種データの量は、未曝露コホートの方が多かった(それぞれ、21.6%、16.2%)。平均 BMI は、2 つの群の間で類似していたが、「現在喫煙している」は、未曝露コホートの方がわずかに多かった(それぞれ、26.5%、22.1%)。選択された感染症およ

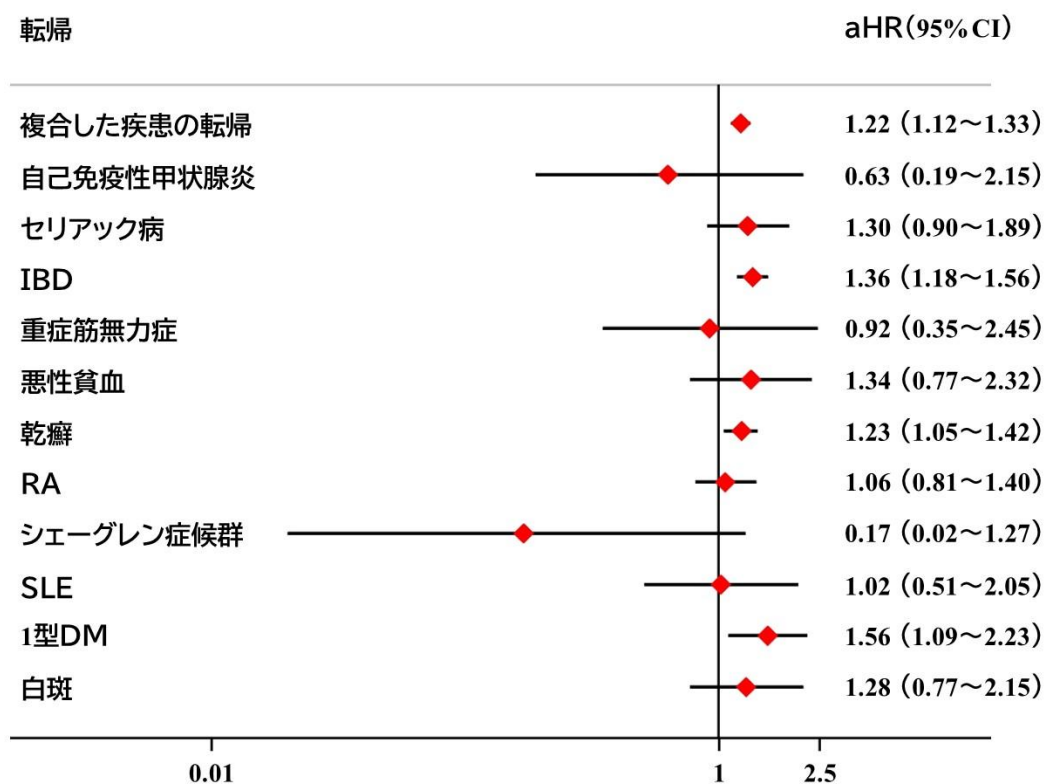


図 1 IMID に対する調整後ハザード比のフォレスト・プロット

\*aHR=調整後ハザード比、CI=信頼区間、IBD=炎症性腸疾患、RA=関節リウマチ、SLE=全身性エリテマトーデス、DM=糖尿病

び薬物への曝露は、2つの群の間で類似していた。

### 一次分析

未曝露コホートにいる 2,230 人(0.12%)の患者に対して、曝露コホートにいる 696 人(0.15%)の患者が主要転帰を発症した。2つの群の経過観察の中央値(四分位範囲[IQR])は 0.29 年(95%CI:0.24~0.42)だった。一次分析の結果を、表 2 と図 1 に報告している。1,000 人×年あたりの粗発生率(IR)は、曝露コホートの方が未曝露コホートより高かった(それぞれ、1,000 人×年あたり 4.59、3.65)。これにより、複合主要転帰の粗ハザード比は 1.26(95%CI:1.16~1.37)となった。事前に選択された共変量を調整したところ、HR は 1.22(95%CI:1.12~1.33)へわずかに低下したが、統計的に有意なままだった。複合転帰のシェーンフィールド残差に基づく比例的ハザード仮定は満たされた。更に、マッチング分析では、ハザード比は 1.25(95%CI:1.15~1.36)となった。主要転帰の状況によって階層化された患者の特徴は、追加ファイル 1 の[補足表 2](#)に表示されている。

表 2 複合した転帰に対する発生率と HR

転帰	曝露コホート (n=458,147)	未曝露コホート (n=1,818,929)
転帰事象、n(%)	696 (0.15)	2,230 (0.12)
経過観察の人×年	151,569	611,211
1,000 人×年あたりの粗発生率	4.59	3.65
経過観察中央値、年 (IQR)	0.29 (0.24~0.42)	0.29 (0.24~0.42)
粗 HR(95%CI)	1.26 (1.16~1.37)	
調整後 <sup>a</sup> HR(95%CI)	1.22 (1.12~1.33)	

CI:信頼区間、HR:ハザード比、IQR:四分位範囲

a 年齢、性別、BMI、人種、喫煙状況、選択されたウイルス感染症、選択された薬剤に対して調整

## 二次分析

表 3 と図 1 は、それぞれ個別の IMID の結果を別々の転帰として報告している。11 の症状のうち、SARS-CoV-2 感染は、T1DM、IBD、乾癬の発生率の増加と有意に関連していた。T1DM は、未曝出コホートと比べて曝露コホートで 56%高く発症しやすかった(aHR:1.56、95%CI:1.09~2.23)。IBD は、未曝露コホートと比べて曝露コホートで 36%高く発症しやすかった(aHR:1.36、95%CI:1.18~1.56)。これは本研究期間中に診断された最も一般的な IMID だった(曝露コホートで診断されたすべての IMID の 39.6%、未曝露コホートで 36.6%)。乾癬は、未曝露コホートと比べて曝露コホートで 23%高く発症しやすく(aHR:1.23、95%CI:1.05~1.42)、2 番目に多く診断された IMID であり、両コホートの新規に診断されたすべての IMID の 30%以上を占めていた。

## 考察

### 主要調査結果

SARS-CoV-2 感染への曝露は、私たちの研究で考慮された 11 の IMID のいずれの発生率においても、同一期間でマッチングした未曝露群と比較して、22%の相対的な増加と関連していた。これは、いくつかの重要な交絡因子を調整した後の、また比較的短い経過観察期間中の調査結果である。この関連性は、SARS-CoV-2 感染コホートにおける T1DM、炎症性腸疾患、乾癬の発生率の増加に固有のものであることも分かった。

### 既存文献との比較

SARS-CoV-2 感染コホートにおいて乾癬の発生率が比較的高いことは、COVID-19 後に乾癬の症例が増加していることや、既存疾患の再発を見出した文献による他の報告によって裏づけられている。COVID-19 後の IBD 発生率に関する証拠は少ないものの、潰瘍性大腸炎は、感染後に発症すると報告されている。T1DM と COVID-19 に関するシステマティック・レビューでは、本研究に応じて、新規に診断された患者の 1.77%~15.6%が COVID-19 に先行している、と指摘された。

表 3 個別の IMID に対する発生率とハザード比

転帰	曝露コホート	未曝露コホート
<b>自己免疫性甲状腺炎</b>		
転帰事象	$N < 5$	18
1,000 人×年あたりの粗発生率	0.02	0.029
粗 HR(95%CI)	0.67 (0.20~2.27)	
調整後 HR(95%CI)	0.63 (0.19~2.15)	
<b>セリアック病</b>		
転帰事象	37	113
1,000 人×年あたりの粗発生率	0.24	0.18
粗 HR(95%CI)	1.32 (0.91~1.92)	
調整後 HR(95%CI)	1.30 (0.90~1.89)	
<b>炎症性腸疾患</b>		
転帰事象	276	817
1,000 人×年あたりの粗発生率	0.18	0.13
粗 HR(95%CI)	1.37 (1.19~1.57)	
調整後 HR(95%CI)	1.36 (1.18~1.56)	
<b>重症筋無力症</b>		
転帰事象	5	21
1,000 人×年あたりの粗発生率	0.033	0.034
粗 HR(95%CI)	0.96 (0.36~2.55)	
調整後 HR(95%CI)	0.92 (0.35~2.45)	
<b>悪性貧血</b>		
転帰事象	17	50
1,000 人×年あたりの粗発生率	0.11	0.082
粗 HR(95%CI)	1.37 (0.79~2.38)	
調整後 HR(95%CI)	1.34 (0.77~2.32)	
<b>乾癬</b>		
転帰事象	223	743
1,000 人×年あたりの粗発生率	1.47	1.22
粗 HR(95%CI)	1.21 (1.04~1.41)	
調整後 HR(95%CI)	1.23 (1.05~1.42)	
<b>関節リウマチ</b>		
転帰事象	66	248
1,000 人×年あたりの粗発生率	0.44	0.41
粗 HR(95%CI)	1.08 (0.82~1.41)	
調整後 HR(95%CI)	1.06 (0.81~1.40)	
<b>シェーグレン症候群</b>		
転帰事象	$N < 5$	23
1,000 人×年あたりの粗発生率	0.00066	0.038
粗 HR(95%CI)	0.18 (0.02~1.31)	
調整後 HR(95%CI)	0.17 (0.02~1.27)	
<b>全身性エリテマトーデス</b>		
転帰事象	10	39
1,000 人×年あたりの粗発生率	0.066	0.064
粗 HR(95%CI)	1.03 (0.51~2.06)	

調整後 HR(95%CI)	1.02 (0.51~2.05)	
<b>1 型糖尿病</b>		
転帰事象	42	106
1,000 人×年あたりの粗発生率	0.28	0.17
粗 HR(95%CI)	1.60 (1.12~2.29)	
調整後 HR(95%CI)	1.56 (1.09~2.23)	
<b>白斑</b>		
転帰事象	19	60
1,000 人×年あたりの粗発生率	0.13	0.098
粗 HR(95%CI)	1.28 (0.76~2.14)	
調整後 HR(95%CI)	1.28 (0.77~2.15)	

CI:信頼区間、HR:ハザード比

a すべての転帰事象

SARS-CoV-2 は、感染後に結果として自己抗体を放出するいくつかの仮定的なメカニズムゆえに、IMID と関連しているのかもしれない。私たちの研究で、SARS-CoV-2 感染後に発生率が有意に増加したことが分かった 3 つの症状はいずれも、自己抗体と少なくとも限定的な関連性がある。T1DM は、膵島細胞やその他の自己抗体と関連し、乾癬は抗核抗体(ANA)とリンクし、炎症性腸疾患は膵自己抗体(PAB)と限定的な関連性がある。通常、これらの症状は自己抗体の存在と最も強く関連しているわけではないので、これらの発生率が SARS-CoV-2 感染後に増加する理由は不明である。だから、今後のメカニズム研究で更なる探求が必要である。

### 強みと制約

大規模なサンプル・サイズを対象とし、このことが、比較的短い経過観察期間にわたる曝露コホートと未曝露コホートの間に見られる IMID 発生率の差異を評価するにあたって、十分な統計的検出力を提供した。これにより、2つの比較群にわたってより一般的な 11 の IMID の相対的発生率も評価できた。私たちは、プライマリ・ケア記録に正確に記録されている可能性が高い T1DM といった IMID を私たちの転帰に含めた。プライマリ・ケアのデータを利用したことで、IMID の発生率に関連すると知られている重要な人口統計学的リスク因子と臨床的リスク因子を調整することができた。また、全国のデータベースにわたる実践データを活用することで、私たちの調査結果の一般化可能性も向上した。

本研究にはいくつかの制約がある。欠損カテゴリ変数を用いた分析に対して私たちが考慮していた人種(22%欠損)、BMI(18%欠損)、喫煙状況(7%欠損)のデータが欠損している。しかし、これらの欠損データは、偏った効果推定に繋がる可能性がある。また、私たちは、社会経済状況に関するデータにアクセスできなかったが、一般診療における未曝露コホートと曝露コホートの患者をマッチングすることで、これを部分的に補完し、結果として、両

群にいる患者は、社会経済状況に関連している居住地理をおおよそ共有することになった。曝露コホートと未曝露コホートとの間には、ある程度の誤分類バイアスが存在する可能性がある。パンデミックの第一波では SARS-CoV-2 感染に関する地域検査が殆ど行われていなかったため、未曝露コホートの一部のメンバーは、感染したものの診断されなかったかもしれない。また、パンデミック初期の医療サービスの利用が比較的難しかったゆえに、IMID は、本研究期間中に過小診断されていたかもしれない。この期間中に医療サービスを訪れたのは、より深刻な影響を受けた IMID 患者だけだった可能性がある。

利用可能なデータが 2020 年 1 月 31 日～2021 年 6 月 30 日までに限られていたため、本研究期間は制限されている。この期間には、医療機関の予約の減少により、1 年以上も治療を待たされる最大 30 万人の患者の未処理案件を招いた、3 度の全国的なロックダウンが含まれる。この期間以降、少なくとも 1 回の COVID-19 エピソードを経験する人口の割合が増加した時点で、英国では SARS-CoV-2 感染に対する入手可能な地域検査が減少し、ひいては、将来の比較対象人口も減少した。

IMID は臨床的な潜伏期間を持つ傾向があり、そのため SARS-CoV-2 感染の潜在的影響の全容が過小評価されがちなので、短い経過観察期間は、本研究の効果サイズと検出力を弱めたかもしれない。また、これらの症状の真の発症が SARS-CoV-2 感染に先行したものか、それともマッチングさせた指標日に先行したものか、も確認できていない。しかし、私たちは、これらの問題が、曝露コホートと未曝露コホートの両方で疾患発生率の推定を等しく偏らせたと予測しており、従ってハザード比に影響を与えたとは考えていない。また、COVID-19 を経験した患者は、以前に感染したことのない患者よりも医療サービスへ多くアクセスしているかもしれないため、IMID と診断される機会が多かった可能性もある。同様に、基礎となる IMID を持つ患者は、COVID-19 によって症状が悪化し、結果として、医療サービスを訪れ、その後の診断を下されたのかもしれない。

### **実践、政策、研究への示唆**

私たちの調査結果は、SARS-CoV-2 感染が、T1DM、IBD、乾癬を含む幅広い IMID のリスク増加と関連している、という疫学的証拠を提供する。これにより、自己免疫が、ロング COVID 患者のサブグループの長期的な症状や健康上の影響の一部を説明する潜在的なメカニズムであるかもしれない、という証拠を提供する。このことは、女性が一般的に IMID 並びにロング COVID のリスクが高いこと、ロング COVID の症状が多様で、しばしば IMID の症状と重複していること、特徴として IMID とロング COVID の症状が時間とともに再発-寛解パターンをたどること、を考慮すると、特に興味深い。

私たちの調査結果を確認し、参加者の血清中の関連自己抗体を検査して、症状や臨床所見と相関させるためには、より長期の経過観察期間の更なる疫学研究が必要である。これらの研究には、ギラン・バレー症候群といった COVID-19 と潜在的に関連する、他のより稀な IMID を含めることができるだろう。証拠によれば、COVID-19 に対するワクチン接種を受けた

人たちは、ワクチン未接種の個体よりも、28 日以上続く症状を発症する確率が約半分になることが示唆されている。ロング COVID 発生率に見られるこれらの違いが、IMID の発生率の違いとも関連しているかどうかを知ることは有益だろう。

### 結論

SARS-CoV-2 感染は、1 型糖尿病、炎症性腸疾患、乾癬を含む複数の IMID の発生率の増加と関連している。このことは、COVID-19 やロング COVID の長期的効果が、一部で、自己免疫メカニズムと関連しているかもしれない、という仮説の支持へと繋がる。これらの調査結果を他の集団で、より長期間にわたって再現し、ロング COVID 群と、マッチングされた対照群にいる人たちの自己抗体プロファイルをサンプリングするための、更なる研究が必要である。