

## トピックス IX

# リウマチ・膠原病診療と COVID-19

## 要旨

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) の危険因子として、加齢や高血圧、性別等が知られている。現在得られる情報からは、リウマチ性疾患 (rheumatic disease : RD) のCOVID-19発症リスクや症状、経過は、非RD患者と大差がないと考えられているが、判断材料となる症例の蓄積は未だ十分とは言えない。COVID-19重症化にはサイトカインストームが関与していると考えられるが、RD治療に使用される複数の免疫抑制薬がサイトカインストームを抑えて重症化を防ぐ可能性があり、多くの臨床試験が進められている。

[日内会誌 109 : 2301~2306, 2020]

木本 泰孝  
堀内 孝彦

**Key words** 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19), リウマチ性疾患 (RD), サイトカインストーム

## はじめに

リウマチ性疾患 (rheumatic disease : RD) は慢性炎症性疾患であり、近年のリウマチ・膠原病診療の発展は、炎症性サイトカイン及びそのシグナル伝達をピンポイントで制御する薬物療法の導入によりもたらされた。薬物療法は、炎症性病態の抑制により、臨床症状や臓器障害の改善が得られる一方で、免疫抑制により、ウイルス感染を代表とするさまざまな感染症が増加することが臨床的にも問題となる。今般の新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) は、さまざまな側面から社会的にも大きな影響をもたらしているが、RD診療に与える影響も例外ではない。本稿では、リ

ウマチ・膠原病内科の立場から、RDとCOVID-19について述べる。

## 1. COVID-19の鑑別疾患としてのリウマチ性疾患

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) に限らず、一般にウイルス感染症では、筋骨格症状を呈することがよく知られている。その様式は、慢性関節炎や一過性の関節炎等ウイルスにより異なる。COVID-19患者の15%で関節痛を認め、44%で筋肉痛があったと報告されている。RDの多くが炎症性病態を伴うため、発熱等の症状がCOVID-19と重複することが多い<sup>1)</sup>。また、RDは間質性肺病変を

九州大学病院別府病院免疫・血液・代謝内科

COVID-19. Topics : IX. Rheumatic Disease and COVID-19.

Yasutaka Kimoto and Takahiko Horiuchi : Department of Rheumatology, Hematology and Metabolic Disease, Kyushu University Beppu Hospital, Japan.

**表1 リウマチ性疾患と類似するCOVID-19の  
症状及び検査異常** (文献2より一部改変)

・発熱
・急性間質性肺炎のような急速に進行する呼吸不全
・関節痛及び筋肉痛
・心筋炎
・静脈血栓塞栓症のリスク上昇
・血球減少症：白血球減少症(主にリンパ球減少症), 血小板減少症
・サイトカインストーム

伴いやすく、呼吸器感染からの呼吸器症状、肺炎像といった変化も鑑別を要する例が多い(表1)<sup>2)</sup>。このような理由で、RDの診断時及び治療経過中に発熱や呼吸器症状を呈する際には、的確に鑑別を行う必要がある。そのためには、病歴、地域の感染流行状況ならびに家庭・職場等の発生状況等十分な問診を行うことが必要となる。COVID-19を疑う場合には、病原体の検索が重要であることは言うまでもない。

## 2. RDはSARS-CoV-2易感染リスクになるか

SARS-CoV-2感染を起こしても、大半が無症候または軽症で治癒する。実臨床では、重症例を中心に診断されていることから、RDの存在がSARS-CoV-2感染リスクを上げるかについて評価可能なデータは限られている。

COVID-19の既知の重症化リスクである高齢、肺疾患、腎疾患、心血管合併症、高血圧、肥満ならびに糖尿病等因子は、RD患者に同時に併存する例が多い。従って、RD自体及びRDに対する薬物療法がSARS-CoV-2への易感染性あるいは重症化にどのように影響するかは未だ不明な点が多い。

RD患者は、一般的に感染症発症のリスクが高いことが知られているが、ニューヨークにおいて、COVID-19が確定または推定されていると診断された関節リウマチ(rheumatoid arthritis:

RA)や炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease: IBD)等の免疫介在性疾患の患者86人のケースシリーズでは、入院を要する患者の割合は一般集団と同様であった<sup>3)</sup>。その一方で、中国において、RD患者のCOVID-19の発生率は、同居家族よりも高かった(63%vs. 34%)との報告もあり<sup>4)</sup>、RD患者におけるCOVID-19リスクについては定まった見解がないのが現状である。

## 3. RDにおけるCOVID-19の臨床像

### 1) COVID-19の症状

RDを基礎疾患に有するCOVID-19患者の症状は、味覚・嗅覚障害が多いとの報告が一部であるが、2,500例以上を集積した欧州リウマチ学会のCOVID-19データベースでは、発熱71%、咳嗽65%、息切れ46%、嘔吐下痢25%、倦怠感22%の順に高頻度な症状が挙げられ、非RD群と大差ないという報告が多数を占める。

### 2) COVID-19の重症度

RDを基礎疾患に有するCOVID-19患者の重症度については、死亡率には差がないとされる一方、RDではICU入室が必要となる例、つまり、重篤な呼吸不全を呈し得る頻度が高いとされる。

その他、COVID-19による入院のリスク因子として、基礎疾患による違いが複数報告されている。RAや乾癬性関節炎等の炎症性関節炎では入院リスクは上昇せず、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)や強皮症、血管炎といった全身性自己免疫疾患で3.5倍と有意に上昇するというもので、一言にRDと一括りにすることはできない可能性がある。いずれもスペインからの報告であり、地域特有の要因が関与しているかどうかは明らかでない<sup>5)</sup>。

### 3) RD患者における治療薬とCOVID-19

#### (1) ヒドロキシクロロキン (HCQ)

抗マラリア薬のヒドロキシクロロキン (hydroxychloroquine : HCQ) は、海外を中心にSLE等の自己免疫疾患に長期間使用され、本邦でも2015年SLEに適応追加され、使用例も増加している。COVID-19治療目的のランダム化比較試験では、治療効果が得られないことが複数報告され、現在、複数の診療ガイドラインでCOVID-19治療としては推奨されていない。一方で、RDに対する治療薬として使用されたHCQのCOVID-19の予防効果の有無については交絡因子も多く、十分な定まった評価が得られていない。しかし、実際にCOVID-19を呈したRD症例の多くがHCQを投与されていたという事実も看過できない。

#### (2) ステロイド

我が国でも、COVID-19に合併するARDS (acute respiratory distress syndrome) に対する治療薬として、デキサメタゾンが承認された (2020年7月17日)。一方で、ステロイドはCOVID-19による入院リスクにもなることには注意が必要である。600例のRDを有するCOVID-19患者による入院リスク検討において、プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 10 mg以上/日で入院リスクがオッズ比2.05と有意に上昇していることが報告された<sup>6)</sup>。

#### (3) 抗リウマチ薬 (DMARDs) 及び

##### 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)

同研究で非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs)、生物学的抗リウマチ薬 (biological disease-modifying antirheumatic drugs : bDMARDs) や標的型合成抗リウマチ薬 (targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs : tsDMARDs) を含むDMARDsについても検討されたが、入院リスクの上昇はないとされている。サブグループ解析では、TNF (tumor necrosis factor)- $\alpha$ 阻害薬群で

オッズ比0.40と入院リスクが有意に減少すると報告されている<sup>6)</sup>。

### 4. RD患者のSARS-CoV-2感染に関する対応

SARS-CoV-2に曝露された患者やCOVID-19発症患者に対する対応については、高いレベルのエビデンスはないが、専門家のコンセンサスによるガイダンスが海外から発表されている<sup>7)</sup>。本邦の承認薬の状況に基づいて紹介する。

まず、RAの活動性と易感染症には相関があることは既に知られており、RDの疾患活動性のコントロールが重要である。副腎皮質ステロイドは、可能な限りRDをコントロールできる必要最低用量で使用し、SARS-CoV-2曝露や感染状態に関係なく、突然中止しないことが強く推奨されている。

ACE阻害薬またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬は、必要であれば通常どおり継続または開始する。

#### 1) SARS-CoV-2曝露及び感染症状がないRD患者

基本的に、流行期においても感染兆候やSARS-CoV-2曝露がなければ通常どおりb/tsDMARDsを含む既に治療中の薬物療法を継続することが推奨されている。NSAIDsも使用可能である。

SLE患者においては、妊婦を含めて、通常どおりにHCQを使用すべきであり、必要時にはベリムマブ (抗BLyS抗体) は開始可能とされる。

新規診断または活動性の関節炎に対しては、tsDMARDsを除いたbDMARDsを含む通常どおりのDMARDs治療が可能とされ、必要であれば、低用量の副腎皮質ステロイド (PSL換算10 mg/日以下) は使用可能とされる。

その他のRDについても、全身性炎症や腎炎、血管炎等臓器障害の恐れのある病状に対しては、高用量副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬を開始する。

## 2) SARS-CoV-2に曝露後（無症状）の患者

HCQ, サラゾスルファピリジン(salazosulfapyridine : SASP) ならびにNSAIDsは継続可能である。免疫抑制薬, IL(interleukin)-6阻害薬以外のbDMARDs, tsDMARDsは一旦休業し, COVID-19検査が陰性であることを確認する, または無症状で2週間経過するまでの間は, 一旦休業した薬剤の投与を留保すべきである。bDMARDsのなかでもIL-6阻害薬は継続され得る。

## 3) COVID-19患者

COVID-19の重症度に関係なく, HCQは継続可能であるが, SASP, MTX (methotrexate), LEF (leflunomide), 免疫抑制薬, IL-6阻害薬以外のbDMARDsならびにtsDMARDsは中止または保留する必要がある。重度の呼吸器症状のある患者の場合, NSAIDsを中止する必要がある。IL-6阻害薬は継続される場合がある。

## 4) SARS-CoV-2感染後のRD治療

無症候性PCR陽性者は, 診断後(PCR陽性の日から) 10~17日後に治療再開が可能とされる。重症化しなかったRD患者については, 症状軽快から7~14日後に治療を再開する。COVID-19が重症であった患者の治療再開は, 症例毎に検討すべきである。

## 5. 従来のリウマチ性疾患診療の知見が 教えてくれること

HCQやJAK (Janus kinase) 阻害薬のバリシチニブ(baricitinib : BAR) といった薬剤においては, 基礎的な知見からSARS-CoV-2の細胞内への侵入を阻害することが期待されているが, 薬物動態や用量面の検討は不十分であり, 臨床的に有効性が示されているとは言い難い。特にBARをはじめとするJAK阻害薬は, ウイルス感染の生体防御に大きな役割を果たす1型IFN

(interferon) のシグナル伝達を抑制し, 実際に帯状疱疹の発生が多いことがよく知られている。十分なエビデンスがあるわけではないが, ウイルス感染予防の観点からは使用に注意が必要である。また, HCQはCOVID-19に対してはSLE治療時の2倍程度の用量で使用されており, マクロライド系抗菌薬との相互作用とも相まってQT延長症候群に関する注意喚起がなされている。

SARS-CoV-2感染者の大半が無症状もしくは軽症にとどまる一方で, 一部の患者は発症から一定期間後に重症化し, ARDSに陥ることが知られる。これにはサイトカインストームが関与していると考えられ, 肺局所で増加するサイトカインのパターンは, RAの関節炎に關与するサイトカインと類似している。そのため, 既にRD治療に臨床導入されている免疫抑制薬がCOVID-19重症化予防に有用である可能性が期待されている。IL-6阻害療法を中心に有効性を示す観察研究の報告がなされ, 臨床試験が精力的に行われている<sup>8)</sup>(表2)。

一方, 成人Still病 (adult Still's disease : ASD) やCAR-T (chimeric antigen receptor T-cell) 療法に関連するサイトカイン放出症候群に対して, 抗IL-6受容体抗体のトシリズマブ (tocilizumab : TCZ) が既に臨床導入されている。ASDは, マクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome : MAS) を呈する基礎疾患として知られ, サイトカインストームがMASの病態と考えられる。サイトカイン放出症候群やMASは, 複数のサイトカインが関与しており, ASDの治療経験からは, TCZ治療中にMASを呈した例も知られており, ASDに伴うMASに対してTCZ治療を行う際には, 高用量のステロイド治療の併用が考慮される。これと同様に, COVID-19に対して抗IL-6療法を行う際にも, ステロイドとの併用を行うことが重要であるかもしれない。

**表2 COVID-19治療薬として期待され、世界的に臨床試験が実施中・予定中のリウマチ性疾患に対する薬剤**  
(<https://clinicaltrials.gov/>より抜粋)

種類	薬剤名
NSAIDs	アセチルサリチル酸 (アスピリン®等)
	インドメタシン
ステロイド	デキサメタゾン (デカドロン®等)*
	メチルプレドニゾン (メドロール®等)*
	プレドニゾン
免疫グロブリン	免疫グロブリン静注療法
免疫調節薬・抑制薬	アプレミラスト (オテズラ®)
	コルヒチン*
	シクロスポリン (ネオール®等)
	ヒドロキシクロロキン (プラケニル®)*
	イカチバント (フィラジル®)
	レフルノミド (アラバ®)
	タクロリムス (プロGRAF®等)
抗補体薬	エクリズマブ (ソリリス®)
IL-1 阻害薬	anakinra*
	カナキヌマブ (イラリス®)
IL-6 阻害薬	clazakizumab*
	olokizumab
	サリルマブ (ケプザラ®)
	sirukumab
	トシリズマブ (アクテムラ®)*
IL-17 阻害薬	セクキヌマブ (コセンティクス®)
TNF 阻害薬	インフリキシマブ (レミケード®)
JAK 阻害薬	バリシチニブ (オルミエント®)*
	トファシチニブ (ゼルヤンツ®)
	ルキソリチニブ (ジャカビ®)*

アルファベット順に記載

太字は本邦でCOVID-19に保険収載、英字は本邦未承認

\*は5件以上の臨床試験が計画されている薬剤

## 6. withコロナ時代のRD診療

新規ウイルスであるSARS-CoV-2に対しては、一般集団では免疫を有しないため、接触感染・飛沫感染対策が不十分な場合に集団感染が生じるのは周知のとおりである。RD患者において

も、社会的距離の確保や手指衛生等の予防策を講じることが重要である。また、既に疾患活動性が安定したRD患者の診察間隔を延長することは検討すべきと考える<sup>7)</sup>。

その他の方策として、オンライン診療等の遠隔医療についても検討は必要と考えるが、RD診療については、身体所見や検体検査が治療方針に与える影響は大きく、診断過程にある患者や病状が安定していない患者に適用することは困難であり、未だ課題も多い。

また、COVID-19パンデミックの影響により、COVID-19治療薬としての需要が増加し、RDに対する薬剤の供給が逼迫する可能性も指摘され、既に欧米では、HCQ、TCZ等供給不安が現実のものとなっている。爆発的に患者が増加した場合に、継続治療患者や治療導入が必要な患者の処方変更の必要性が生じる可能性がある。通常の医療体制では救われるRD患者が、コロナ禍において十分な診療が受けられないことによる被害を受けることのないように最善を尽くさねばならない。

## おわりに

本稿では、感染の流行地域である中国や欧米からの報告を参考に述べた。疾患の頻度の面から、未だRD患者集団におけるCOVID-19感染はごく一部に過ぎない。現時点では、十分な質の高いエビデンスがあるとは言い難く、今後の報告を見極めていく必要がある。

また、一般集団でも地域差が考えられており、遺伝的背景・環境要因・生活習慣等さまざまな要素の影響があり、日本人でのデータが求められる。現在、日本リウマチ学会を中心に、RD患者に発生したCOVID-19の患者レジストリにおいて症例を集積中である。今後の報告を期待されたい。

公衆衛生上の緊急事態であることから、各学会・医学雑誌が積極的に情報を発信している。

そのため、内容が十分に検証される前に公表される論文もあり、最新の情報をご参照いただくようご留意いただきたい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：堀内孝彦；講演料 (アッヴィ, エーザイ, CSLベーリング, 武田薬品工業, 中外製薬, 日本イーライリリー), 研究費・助成金 (アッヴィ)

## 文献

- 1) 日浦惇貴, 他 : 発熱と非感染性疾患—膠原病. 臨床と研究 97 : 10 : 1247-1252, 2020.
- 2) Misra DP, et al : Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. Clin Rheumatol 39 : 2055-2062, 2020.
- 3) Haberman R, et al : Covid-19 in immune-mediated inflammatory diseases - case series from New York. N Engl J Med 383 : 85-88, 2020.
- 4) Zhong J, et al : COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China : a multicentre retrospective observational study. Lancet Rheumatol. e557-564, 2020.
- 5) Freitas Nuñez DD, et al : Risk factors for hospital admissions related to COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis, online ahead of print. doi : 10.1136/annrheumdis-2020-217984.
- 6) Gianfrancesco M, et al : Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease : data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. Ann Rheum Dis 79 : 859-866, 2020.
- 7) Mikuls TR, et al : American College of Rheumatology guidance for the management of rheumatic disease in adult patients during the COVID-19 pandemic : version 2. Arthritis Rheumatol, 2020. doi : 10.1002/art.41437. Online ahead of print.
- 8) Ramiro S, et al : Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome : results of the CHIC study. Ann Rheum Dis. 79 : 1143-1151, 2020.