新型コロナウイルス感染症—疫学・対策から臨床・治療まで— 10) リウマチ・膠原病内科医の立場から

竹内 勤

Key words 発症, リウマチ性疾患, 病態, サイトカイン, グルココルチコイド

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019: COVID-19) に対して, リウマチ・膠原病内科医の立場から, 2つの視点で議論を展開したい。第一は, リウマチ・膠原病患者の多くが, ステロイド, 免疫抑制薬ならびに生物学的製剤等で治療中であり, 重症化リスク因子の1つとして挙げられていた免疫抑制下にあるために, COVID-19に対して, 果たして罹患率・重症化率はどうかという現状認識やその対処法という課題である。そして, 第二には, COVID-19の情報分析が進むにつれて徐々に明らかになってきた病態とその治療である。すなわち, ウイルス感染症としての本来の姿の裏に^{1,2)}, サイトカインの高産生を伴う過炎症症候群が重症化に深く関与していることが明らかとなってきた。その病態は^{1,2)}, まさにリウマチ・膠原病の病態と類似し, その治療薬も共通であるという視点である。特に注目されているIL (interleukin)-6等サイトカインとその標的治療に関する豊富な治療経験と病態研究を行ってきた立場から議論

を進めたい。

リウマチ・膠原病患者コホートにおけるCOVID-19の実態に関しては, 世界から種々の報告がなされてきた。表に示すように, 世界で初めて, イタリアロンバルディアのパヴィアからMontiらによって, 生物学的・標的合成抗リウマチ薬を投与されている320例の症例集積の報告が論文発表された。4例の確診例, 4例の疑い例の報告で, これら薬剤はCOVID-19の重篤化には寄与していない³⁾と結論している。その後, 多くの横断的研究や前向き研究が報告され, 現在に至っている^{4~12)}。当初報告された重症化の要因にあった“免疫抑制下”は, 主として臓器移植等の強力な免疫抑制を行っている症例であることを踏まえてこれらの報告をみると, 抗リウマチ薬によるSARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) 感染リスク, それによる重症化リスクは, 明らかとはなっていない。一方, Global Rheumatology Allianceの入院を転機とした多変量解析では, プレドニゾロ

慶應義塾大学リウマチ・膠原病内科

117th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: New coronavirus~epidemiology, countermeasures, clinics and treatments; 10) From the perspective of rheumatology.

Tsutomu Takeuchi: Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Japan.

本講演は, 令和2年8月9日(日)東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

表 リウマチ性疾患における新型コロナウイルス感染症の報告

筆頭著者	研究実施国	研究デザイン	患者	治療	主要結果	結論	文献
Monti S, et al	イタリア (パヴィア)	b/tsDMARD 投与患者 対面調査	320例 (RA57%, SpA 43%)	TNF阻害薬 52%, 他標的バイオ 40%, tsDMARD 8%	320例中COVID-19患者 8例 (確定4例, 疑4例)	生物学的/標的DMARD は、重症化のリスクにならないようである	ARD, April 2
Haberman R, et al	米国 (ニューヨーク)	前向き免疫・炎症疾患コホート	免疫・炎症疾患患者 COVID-19 86例 (確定59例, 疑27例)	ts/bDMARDs 72%	入院は14例 (16%), b/tsDMARD 使用者の11%が入院。入院転機の変量解析では, GC, HCQ, MTXで多い	入院は免疫・炎症疾患 16% vs. 一般 26%, 免疫・炎症疾患は入院の リスク因子でない	NEJM, April 29
Gartshteyn Y, et al	米国 (ニューヨーク)	後向き SLE患者調査	SLE 1,285例 COVID-19 確定10例, 疑8例	免疫抑制薬 (IS) 83% ステロイド 39%, HCQ 72%	COVID-19感染は, SLE4% vs. 地域一般集団 2%. 重症例と軽症例で免疫抑制薬に差なし	免疫抑制薬投与は, COVID-19重症度と関連しない	Lancet Rheum, May 26
D'Silva KM, et al	米国 (ボストン)	被保険者 COVID-19患者 2,154例	リウマチ性疾患患者52例 (RA37%, SLE19%, SpA13%) と性・年齢 合致非リウマチ性疾患 104例	HCQ 17%, IS 75%, csDMARD 31%, bDMARD 31%, tsDMARD 6%	リウマチ性疾患 vs. 非リウマチ 入院 44% vs. 40%, ICU/人工呼吸器 48% vs. 18% 死亡率 6% vs. 4%	リウマチ性疾患では, 入院・死亡リスクは非リウマチ性疾患と有意差なし。ICU/人工呼吸器管理が多い	ARD, May 26
Gianfrancesco M, et al	グローバール リウマチ アライアンス	世界 40カ国の 横断的調査	リウマチ性疾患患者 COVID-19 600例 (RA 230, SLE 85, PsA 74, SpA 48, 血管炎 44, SjS 28)	no DMARD 16%, csDMARD 45%, HCQ 22%, b/tsDMARD-mono 18%, b/tsDMARD-comb 21%, GC<9 mg 21%, 10 mg ≤-11%	入院 46%, 死亡 6%, 入院転機多変量解析 GC≥10 mg/d OR 2.05 (1.06~3.96), csDMARD OR 1.27, b/tsDMARD OR 0.46, TNF阻害薬 OR 0.40, NSAID OR 0.64, HCQ OR 0.94	グルココルチコイド 10 mg/日以上は入院リスクを高め, TNF阻害薬は低める。DMARD/NSAID は, 入院リスクと関連しない	ARD, May 29
Favalli, et al	イタリア (ミラノ, パヴィア)	ts/bDMARD投与中 免疫炎症疾患の 観察研究	免疫・炎症性疾患患者 955例 (RA 531, PsA 203, SpA 181, SLE 13)	TNF阻害薬 56%, アバタセプト12%, IL-6 阻害薬 10%, JAK阻害薬 10%	COVID-19陽性は, 免疫炎症疾患患者0.62% vs. 一般の0.66% (p=0.92)。重症合併症有意差なし, ICU管理有意差なし。93%は治療継続	b/tsDMARD治療患者のCOVID-19感染リスク・重症化リスクは一般集団と変わらない	A&R, Jun 7
Pablos JL, et al	スペイン	後ろ向き調査 COVID-19入院例	リウマチ性疾患患者 26,131例 (RA 10927, PsA 4777 SpA 4268, SLE 2253)	csDMARD 7,558例, b/tsDMARD 5,802例	COVID-19入院は, 免疫・炎症疾患 0.76% vs. 一般は0.58%。RA, SLEは一般と変わらずSpAで高く, b/tsDMARDでリスク上昇	免疫・炎症疾患の COVID-19入院リスク は, 背景によって異なり, 年齢, 疾患, 治療薬が影響	ARD, Jun 12
Huang Y, et al	中国 (武漢)	後ろ向き観察研究 COVID-19入院例	リウマチ性疾患患者 255例 COVID-19は 17例 (RA 52.9%, SLE 17.6%, SS 11.8%, AS 11.8%, PMR 5.9%)	COVID-19 17例の治療薬: DMARD 50%, GC 37.5%, HCQ 25%, MTX 12.5%, LEF 6.3%	平均年齢 64 歳, 男性 53%. 合併症 63%. 高齢男性合併症ありは一般に比しICU入室率が高い (p=0.001)	高齢・男性はICU入室率が高い。入院中の治療中断によって, 高率に原病の再燃	ARD, Jun 16

表 リウマチ性疾患における新型コロナウイルス感染症の報告 (続き)

筆頭著者	研究実施国	研究デザイン	患者	治療	主要結果	結論	文献
Fredi M, et al	イタリア (ブレスシア)	単施設観察研究	リウマチ性疾患患者 1,525例。 症状あり疑い117例 PCR確立例65例, 疑52例。 RA 37%, SpA/PsA15% SLE 8%, SSC6%	GC 66%, csDMARD 60%, bDMARD 42%, tsDMARD 0%	死亡率10% (n=12), 生存例より高齢。 26例のリウマチ性疾患肺炎例の 死亡率は15%で コントロールは10%	予後不良は、リウマチ 性疾患やその治療薬よ りも、高齢や合併症の 併存と関連するよう である	Lancet Rheum, Jun 18
Zhong J, et al	中国 (湖北省)	多施設 後ろ向き調査	リウマチ性疾患患者 6,228例。 COVID-19は27例 (0.43%)。 RA 44.4%, SLE 31.5%, SJS 10.5%, UCTD 3.3%	GC 51.7% leflunomide 41.9%, HCQ 26.7%, MTX 24.5% MMF 9.7%, CyA 4.0%, Tacro 3.9%, bDMARD 2.4%	COVID-19陽性リウマチ性疾患 27名の42家族。 リウマチ性疾患は陽性63%, 非リウマチ性疾患34%で OR 2.68 (p=0.023), HCQ服用者 OR 0.09 (p=0.044), 年齢OR 1.04 (p=0.081)	リウマチ性疾患の COVID-19罹患リスク は、一般対象より高いか もしれない	Lancet Rheum, Jul 3
Pablos JL, et al	スペイン	多施設共同 マッチ比較試験	リウマチ性疾患患者の 中のCOVID-19患者 456例と、性、年齢、 診断日をマッチさせた 非リウマチ性疾患患者 炎症性関節炎60%, CTD 40%	GC 40% GC10 mg ≤ 6.6%, csDMARD 57%, MTX 28.1%, HCQ 12.4%, LEF 8.9%, MMF 5.3%, CNI 3.1%, b/tsDMARD 23.2%	リウマチ性疾患患者 vs. 非リウマチ性疾患患者 重症: 31.4% vs. 28.1% 多変量ロジスティックで、 年齢 OR 4.83, 男性 OR 1.93, CTD OR 1.83	重症COVID-19のリスク は、年齢・男性と並ん で、炎症性関節炎以外 の結合組織疾患	ARD, Aug 12

SLE : systemic lupus erythematosus, RA : rheumatoid arthritis, PsA : spondyloarthritis, PsA : psoriatic arthritis, SjS : Stevens-Johnson syndrome, SS : Sjögren's syndrome, AS : ankylosing spondylitis, PMR : polymyalgia rheumatica, PCR : polymerase chain reaction, UCTD : undifferentiated connective tissue disease, IS : immunosuppressant, HCQ : hydroxychloroquine, csDMARD : conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug, GC : glucocorticoid, MTX : methotrexate, LEF : leflunomide, MMF : mycophenolate mofetil, CyA : cyclosporine A, CNI : calcineurin inhibitor, ICU : intensive care unit, OR : odds ratio, NSAID : non-steroidal anti-inflammatory drug

図 COVID-19と過炎症・血管内皮障害・過凝固

CT : computed tomography, ACE : angiotensin-converting enzyme, VWF : von Willebrand factor, sP-selectin : soluble platelet selectin, PAI : plasminogen activator inhibitor, sTM : synovial tissue macrophage

ン1日10 mg以上のグルココルチコイドがハザード比2.05 (95% CI (confidence interval) 1.06~3.96) と、年齢、高血圧・心疾患、肺疾患ならびに糖尿病と並んでリスク因子であることが明らかにされている⁷⁾。改めて抗リウマチ薬は有意な要因としては抽出されなかった。逆に、bDMARD/tsDMARD (biological disease-modifying antirheumatic drug/targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug) は0.46、なかでも抗TNF (tumor necrosis factor) では、そのリスクは低下し、ハザード比0.44とされた。これまでの報告の多くは、リウマチ性疾患の日常診療下での継続治療では、概ね治療薬は明らかな重症化リスク要因とならないことを示している。ただし、大量ステロイド+強力免疫抑制薬による寛解導入治療では、臓器移植と同等

か、場合によっては、それ以上の強力な免疫抑制が想定され、そのようなケースでは、院内感染も含めて重症化に関しては細心の注意が必要である。一方、COVID-19に感染したリウマチ・膠原病患者の家族内発生の研究では、家族内発生42家系でCOVID-19に感染したリウマチ・膠原病患者は43例中27例63%で、非リウマチ・膠原病患者の83例中28例の34%より有意に多いことから、リウマチ・膠原病患者のCOVID-19感染リスクは一般よりも高い可能性が指摘されている¹²⁾。日本においても、日本リウマチ学会が主導してREDCap (Research Electronic Data Capture) を用いた症例集積のレジストリーを開始し、「リウマチ性疾患患者に生じたCOVID-19に関する研究」が行われ、Global Rheumatology Allianceへのデータ提供を含めて、世界的な情報

収集に協力する体制が整備されている。

COVID-19の重症例や死亡例の血中のIL-6をはじめとする炎症性サイトカインは、対照群に比べて有意に高いことが指摘されていた^{13, 14)} (図)。このような観察から、COVID-19の重症化には、マクロファージ活性化を伴う過剰な炎症性サイトカイン産生が関わり、肺におけるARDS (acute respiratory distress syndrome) の病態に関与するだけでなく、全身の血管内皮障害を介して心・腎等全身の臓器不全、血管障害を惹起している可能性が指摘されるようになった (図)。これを過炎症状態、サイトカインストーム症候群¹⁵⁾、サイトカインリリース症候群¹⁶⁾と呼び、過炎症状態となって血管内皮細胞に血管内皮炎が起こり¹⁷⁾、それに引き続き、凝固異常や血管炎症候群が続発する¹⁸⁾というモデルである (図)。事実、COVID-19の重症例では、血栓・塞栓症の合併が多く、COVID-19流行以降、新たに川崎病に類似した全身性の多臓器炎症疾患が小児・青年期に起こったとする報告¹⁹⁾が相次いでいる。このような病態は、まさにリウマチ・膠原病の全身性炎症性疾患としての病態であり、トリガーがウイルスであるか²⁰⁾、自己によるかの相違はあるものの、重症化の機序に共通点は多い。これらの分子を標的とした重症化

阻止の治験が世界中で行われている。そのなかで、IL-6受容体を標的とする生物学的製剤は、関節リウマチ²¹⁾や大型血管炎²²⁾、成人発症Still病²³⁾等のリウマチ・膠原病で使用されているが、CAR-T (chimeric antigen receptor T-cell) 療法に伴うサイトカインリリース症候群の治療薬としても承認され²⁴⁾、COVID-19に対して治験が実施されている。直近のオランダライデン大学の後ろ向き研究の報告では、tocilizumabの優れた効果が報告されている²⁵⁾。

SARS-CoV-2に対する抗ウイルス療法に加え、それをトリガーとしたサイトカイン過剰産生による過炎症状態に対する治療を強化することによって、COVID-19感染症治療成績の向上が期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：竹内 勤；講演料 (アステラス製薬、アッヴィ、エーザイ、第一三共、田辺三菱製薬、中外製薬、ファイザー、 Bristol・マイヤーズ スクイブ)、原稿料 (アステラス製薬、サノフィ)、研究費・助成金 (武田薬品工業、田辺三菱製薬、中外製薬)、寄附金 (旭化成ファーマ、アステラス製薬、アッヴィ、あゆみ製薬、エーザイ、シンバイオ製薬、第一三共、高橋産業経済研究財団、武田薬品工業、田辺三菱製薬、中外製薬、日本化薬、ファイザー、 Bristol・マイヤーズスクイブ)、寄附講座 (アステラス製薬、アッヴィ、エーザイ、田辺三菱製薬、中外製薬、 Bristol・マイヤーズスクイブ、ユーシービー・ジャパン)

文献

- 1) Guan WJ, et al : Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 382 : 1708–1720, 2020.
- 2) Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 - united states, February 12 - March 28, 2020. *MMWR* 69 : 382–386, 2020.
- 3) Monti S, et al : Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis* 79 : 667–668, 2020.
- 4) Haberman R, et al : COVID-19 in immune-mediated inflammatory diseases - case series from New York. *N Engl J Med* 383 : 85–88, 2020.
- 5) Gartshteyn Y, et al : COVID-19 and systemic lupus erythematosus : a case series. *Lancet Rheum*, online May 26, 2020.
- 6) D'Silva KM, et al : Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease : a comparative cohort study from a US 'hot spot'. *Ann Rheum Dis*, online May 26, 2020.
- 7) 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.
- 8) Favalli EG, et al : Incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases treated with targeted immunosuppressive drugs : what can we learn from observational data? *Arth Rheum*, online June 7, 2020.
- 9) Pablos JL, et al : Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, online June 12, 2020.
- 10) Huang Y, et al : Clinical Characteristics of 17 patients with COVID-19 and systemic autoimmune diseases : a retrospective study. *Ann Rheum Dis*, online June 16, 2020.
- 11) Fredi M, et al : COVID-19 in patients with rheumatic diseases in northern Italy : a single-centre observational and case-control study. *Lancet Rheum*, online June 18, 2020.
- 12) Zhong J, et al : COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China : a multicentre retrospective observational study. *Lancet Rheum*, online July 3, 2020.
- 13) Chen N, et al : Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China : a descriptive study. *Lancet*, online January 30, 2020.
- 14) Zhou F, et al : Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China : a retrospective cohort study. *Lancet*, online March 11, 2020.
- 15) Mehta P, et al : COVID-19 : consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 395 : 1033–1034, 2020.
- 16) Moore JB, et al : Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*, online May 1, 2020.
- 17) Ackermann M, et al : Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med* 383 : 120–128, 2020.
- 18) O'Sullivan JM, et al : Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol*, online June 30, 2020.
- 19) Feldstein LR, et al : Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 383 : 334–346, 2020.
- 20) Cron RQ : Coronavirus is the trigger, but the immune response is deadly. *Lancet Rheum* 2 : e370–371, 2020.
- 21) Kaneko Y, et al : Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate : 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis* 75 : 1917–1923, 2016.
- 22) Nakaoka Y, et al : Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis : results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis* 77 : 348–354, 2018.
- 23) Kaneko Y, et al : Tocilizumab in patients with adult-onset Still's disease refractory to glucocorticoid treatment : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Rheum Dis* 77 : 1720–1729, 2018.
- 24) Choy EH, et al : Translating IL-6 biology into effective treatment. *Nat Rev Rheumatol* 16 : 335–345, 2020.
- 25) 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*, online July 20, 2020.