

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) について

2019年12月、中国湖北省武漢市において原因不明の肺炎が報告されました。この感染の原因病原体が新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) であることが判明し、2020年2月にWHO (世界保健機関) がこの新型コロナウイルスによる感染症をCOVID-19 (coronavirus disease 2019) と命名しました。その後、瞬く間に世界中に感染が拡大し、3月11日にはWHOがパンデミックを宣言しました。そして2020年8月2日の時点で世界で1,760万例を超える感染、68万人を超える死亡者が報告されています。日本では、1月16日に初めての感染者が報告され、以降徐々に感染が拡がり、4月には新規発症者数のピークを迎え、8月3日現在38,687例の感染、1,012名の死亡が報告されています。

コロナウイルスは旧来から知られている「風邪」を引き起こすウイルスの一種です。2003年に流行したSARS (Severe Acute Respiratory Syndrome)、2012年のMERS (Middle East Respiratory Syndrome) もコロナウイルスによるものとされ、今回発生した新型コロナウイルスと同属のウイルスであるとされています。

ただし、新型コロナウイルスは感染力が強く、ときに肺炎を引き起こし重症化します。そしてひとたび重症化してしまうと死亡するリスクが高いという特徴があります。その感染力は季節性インフルエンザウイルス感染と同等か、もしくはそれよりやや高いと報告されています。飛沫感染や接触感染で伝播するとされ、特に都市部や病院内・介護施設内といった、人と人が多く接触する場所において、一人の感染者が複数人に感染させるクラスターと呼ばれる事例が発生し問題となっています。

●新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の症状

感染しても約80%は無症状か軽症で終わるとされていますが、約15%は重症肺炎となり、約5%は致死的な肺炎になるとされています。特に、高齢者や肥満、喫煙、基礎疾患*を持っていることが重症化の危険性を高める要因とされています。

(*基礎疾患：心臓疾患・高血圧・糖尿病・慢性肺疾患・慢性腎疾患など)

表のような症状が軽症～重症を示唆すると定義されています。初めは一般的な風邪症状から始まり、進行するにつれて発熱や呼吸困難を伴う肺炎症状を来すことがあります。

	症状
軽症	のどの痛み・鼻水・鼻詰まり・嗅覚障害・味覚障害・だるさ・筋肉痛・関節痛（腫れを伴わない）・食欲不振・下痢・発熱（38℃以下）
中等症	軽症状から症状が進んで、38℃以上の発熱・息切れ・頻呼吸（1分間で20回以上）・チアノーゼ
重症	中等症の症状をいくつも併発、サイトカイン放出症候群**

** サイトカイン放出症候群：Cytokine release syndrome; CRS

肺炎を来した重症例に起きる全身性の過炎症状態で、緊急的な重篤病態のことを言います。急速に呼吸不全が悪化し、死亡に至る危険性が高まります。

この状態はウイルス感染が引き金となり、炎症性サイトカインと呼ばれる免疫細胞から分泌される炎症を引き起こすタンパク質が、過剰に産生されることにより生じます。特にCOVID-19ではインターロイキン（IL）-1、IL-6、TNF α などの関節リウマチをはじめとした慢性炎症性疾患に重要な役割を果たしている共通のサイトカインが関与していることがわかってきています。

●新型コロナウイルス感染症の治療について

上に述べたようにコロナウイルスは一般的な「風邪」を引き起こすウイルスですので、症状が軽症である場合には症状に合わせた薬を服用する対症療法が基本となります。中等症例については酸素吸入や機械による換気が、重症例には施設によってはECMO（体外式膜型人工肺）が使用されることがあります。

また、2020年7月現在、国内外でCOVID-19に対する新規薬剤の開発や、既存薬をCOVID-19治療に転用する臨床試験が行われており、COVID-19に対する治療薬の実用化に向けた動きが進んでいます。

さらに、関節リウマチ治療に用いられる生物学的製剤の一部が、重症例で起きるサイトカイン放出症候群（CRS）に対して有用であると言われており、これらの薬剤も現在日本を含めた各国で臨床試験が進行中です。

以下、現在日本で臨床試験が進行中である薬剤についてまとめました。

・ COVID-19に効果が期待されている薬剤

(1) 抗ウイルス薬

a. レムデシビル（ベクルリー®）：元々はエボラ出血熱の治療薬として開発された薬剤。

日本では5月7日に厚生労働省が、新型コロナウイルス感染症に対する国内初の治療薬として承認しました。

b. ファビピラビル（アビガン®）：元々はインフルエンザウイルス感染症の治療薬。

2020年6月現在も臨床試験中で、今後の結果が待たれます。

(2) 炎症を抑えるための薬剤

a. デキサメタゾン(デカドロン[®]、リメタゾン[®]など)：関節リウマチや膠原病をはじめ、様々な疾患で使用されるステロイド薬。

日本で2番目の新型コロナウイルス感染症に対する薬剤として、7月17日に承認されました。人工呼吸を含む酸素投与を必要とする重症新型コロナウイルス感染患者さんにおいて、死亡率を低下させることが期待されています。

b. シクレソニド(オルベスコ[®])：気管支喘息に使用される吸入ステロイド薬。

c. ナファモスタット(フサン[®])：急性膵炎などの治療に使用される薬剤。

(3) サイトカイン放出症候群(CRS)に対する候補薬剤

a. トシリズマブ(アクテムラ[®])、サリリマブ(ケブザラ[®])：主に関節リウマチで使用される生物学的製剤。インターロイキン(IL)-6というサイトカインを抑えることで、サイトカイン放出症候群を抑制することが期待されており、世界各国で臨床試験が進行中です。

b. バリシチニブ(オルミエント[®])：主に関節リウマチで使用されるヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬。現在臨床試験が進行中です。

(4) COVID-19に対するワクチン

感染収束を目指すためには集団免疫が人口の6割以上で成立することが必要とされています。そのためにワクチンの開発が必須であり、現在世界中でワクチン開発が進んでいます。

(5) 承認されなかった薬剤

a. ヒドロキシクロロキン(プラケニル[®])：米国トランプ大統領が予防的に服用していることで有名となった薬剤。全身性エリテマトーデス(SLE)の標準治療薬として用いられていますが、2020年7月の時点では新型コロナウイルス感染症に対する有効性は証明されておりません。

● COVID-19パンデミック時における関節リウマチ診療について

関節リウマチ患者さんは、多くの方が免疫抑制薬を服用されているため、薬剤の機序の面からウイルス感染症にかかる危険性は少なからずあります。日本リウマチ学会(Japan College of Rheumatology; JCR)では新型コロナウイルス感染症への対応について、情報を公開しています(https://www.ryumachi-jp.com/information/medical/covid-19_2/)。日々更新されていますので、随時ホームページをご確認下さい。

・抗リウマチ薬、生物学的製剤、JAK阻害薬、免疫抑制薬、ステロイドの内服について

2020年7月現在、関節リウマチ患者であることや、関節リウマチに用いる免疫抑制薬の影響により、新型コロナウイルスに感染しやすくなる、または感染症が重症化しやすくなるといった科学的根拠はありません。むしろ、海外からの報告では、高齢者や糖尿病・高血圧・心疾患・脳血管疾患を有する患者さんにおいて感染による重症化の危険性が高い

ことが報告されているため、これらに該当する方々は十分に注意することが必要です。

一方、新型コロナウイルス感染症への恐れから、関節リウマチに対する薬剤を自己判断で減量もしくは中止してしまうと、原疾患の再燃や増悪を来す可能性があります。一般的には、関節リウマチが制御できずに活動性の高い状態になると様々な感染症にかかりやすくなると言われてしています。そのため、感冒症状などがなければ、現在処方を受けている関節リウマチに対する薬剤は関節リウマチが悪化しないように服用（使用）を継続して頂くのが良いと考えられています。

発熱、ひどい咳や痰、呼吸苦、下痢などの感染症が疑われる症状が認められるときには、感染症が遷延または重症化しないよう生物学的製剤、JAK阻害薬、免疫抑制薬は一時休薬し、体調が回復したところで再開してください。しかし、ステロイドに関しては急に休薬すると、もともとの疾患が急速に悪化したり、ステロイドの離脱症状が出てしまう危険性がありますので注意が必要です。感染症を疑う症状が出たときの、薬の服用を継続すべきかどうかに関しては、あらかじめ担当医によく相談して指示を仰いでおくようにしてください。

●おわりに

新型コロナウイルス感染症パンデミックという誰も予想できなかった未曾有の状況の中で、皆様も大変不安な日々を過ごされているのではないかと思います。患者さんご自身や家族の感染リスクを軽減するために、手洗いやうがいを徹底すること、マスクの着用、ソーシャルディスタンスを保つこと、閉鎖空間などのいわゆる3密な状態を避けること、打てるワクチン（インフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチン）は接種すること、などの一般的な感染症に対する予防を徹底していただきますようお願いいたします。

今回の調査において、新型コロナウイルス感染症が拡大している中、皆様がどのように対応をされていたかについての質問を入れさせていただきました。関節リウマチ患者さんの新型コロナウイルス感染症に対する現状を明らかにして、今後、新型コロナウイルス感染症にどのように対応していくべきか方向性を示していけるような解析を行っていきたいと考えています。調査にご協力いただけますようお願いいたします。

（杉谷 直大・田中 榮一）

（参考文献）

- ・ WHO Coronavirus disease situation report-195 2020年8月2日
- ・ 新型コロナウイルス感染症に関する状況及び厚生労働省の対応について（令和2年8月3日）
- ・ Huang C, et al. Lancet 2020; 395: 497-506.
- ・ Landewe RBM, et al. Ann Rheum Dis 2020; 0:1-8.
- ・ WJ Guan, et al. N Engl J Med 2020; 382: 1708-1720.
- ・ Xu X, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2020; 117; 10970-10975.
- ・ Sanders JM, et al. JAMA 2020; 323: 1824-1836.

遺伝要因・環境要因と関節リウマチの関わり

●はじめに

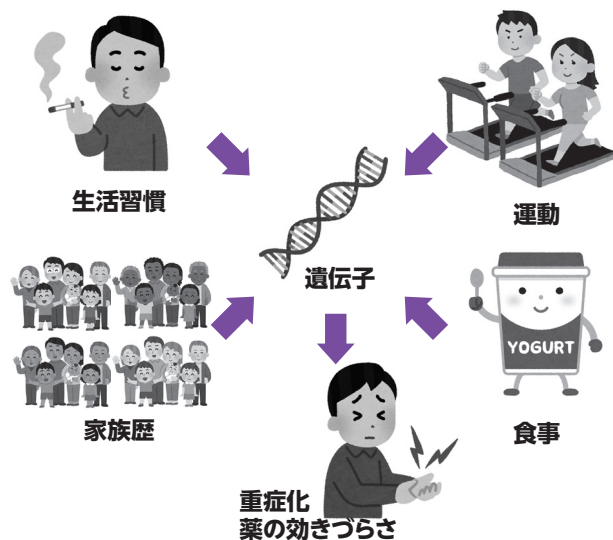
今や1万円程度の市販のキットを使って、頬の粘膜を少しぬぐって販売会社へ送るだけで遺伝子を調べられる時代となりました。検査結果にはあらゆる病気に対するリスクのレベルや食事、生活習慣など予防のためのアドバイスまで付いてくるとのことです。遺伝子については健康に対する世間の関心の高さをうかがい知ることができます。このような検査が食事や生活習慣を見直すきっかけとなることはよいことだと思います。一方でこの検査手法が病気の発症や進行を予測する精度は低く、また様々な理由で誤った結果を導き出してしまふ恐れもあり、今もなお解析手法の改善が行われています。

●関節リウマチと遺伝

私達が関節リウマチと遺伝を研究する目的の一つは、関節リウマチの患者さんお一人お一人にあった医療、すなわちオーダーメイド医療を提供することです。発症や病気の進行のしやすさ、どの薬が効きやすいのか、副作用が起こりにくいのかを事前に知ること、負担が少なく、かつ効果の高い治療を提供し、予防にも貢献することがオーダーメイド医療の目標となります。今までの多くの研究は関節リウマチの発症と遺伝子の関わりにまつわるものが中心でした。一方、遺伝子と関節リウマチ進行のしやすさ、あるいはどのような遺伝子が働いているとどの薬が効きやすいのかということも調べられつつありますが、精度が低いためまだ患者さんに提供できる研究結果はでていません。

「はじめに」で取り上げた市販のキットは、たくさんの遺伝子を調べてどのくらい病気が発症しやすいのかスコアをつけています。一見すると、よりたくさんの遺伝子を調べればよりよいスコアがつけられそうな気がします。しかし、ただ単に調べる遺伝子の数を増やすだけではある一定のところで予測の精度が落ちることがわかっています。

では、どうすればより予測精度の高いスコアを作ることができるのでしょうか。実は生活習慣、運動、家族歴、食事などの環境要因が遺伝子と相互作用するため、これらをスコアに反映させることでより精度の高いスコアをつくることができるということが言われています。そこで今回のIORRA調査ではこれまで調査されなかった環境要因に関する質問を行わせていただくこととしました。ご家族の情報や特に腸内細菌にかかわるような食事（発酵食品）、喫煙歴、歯周病に関わる項目を新たに追加させて頂いています。



●関節リウマチと環境因子

関節リウマチと関連する環境因子としては前述したとおり、喫煙、腸内細菌、歯周病が挙げられます。喫煙は関節リウマチの発症に関わり、また発症後も喫煙をつづけることで重症化に繋がりがやすくなります。喫煙をすることで気道粘膜の“タンパク質を変化させてしまう物質”が増加し、この変化したタンパク質から免疫の異常がはじまるのではとされています。歯周病の原因となる細菌の一部もこの“タンパク質を変化させてしまう物質”をもっているため、関節リウマチの発症や関節炎の増悪に関わりがあると考えられています。この“タンパク質を変化させてしまう物質”の調整は遺伝子が担っており、環境因子と遺伝子が相互に作用していることがわかっています。腸内細菌も注目されている環境因子の一つです。関節リウマチと診断された方の腸内には特定の細菌が増殖していることが知られています。この腸内細菌が原因なのか結果なのかはわかっていません。しかし、少なくとも一部の抗リウマチ薬の活性化や代謝を助けるということがわかっています。発酵食品は腸内細菌のバランスを整えると言われており関節リウマチとの関わりが注目されています。

●おわりに

遺伝子を用いたオーダーメイド医療はもうすでに始まっているように見えます。肺がんや乳がんなどのご病気の方で、遺伝子を調べて治療薬が選択される場合があるからです。一方、関節リウマチの場合は、複数の遺伝子を調べると骨が壊れやすいかどうか分かる時代が近づいていますが、未だ発展途上のため、より良いオーダーメイド医療が提供できるように今まさに研究が行われています。特に遺伝に関わる解析は大量のデータを必要とするため、この国内有数の規模を誇るIORRA調査により得られる結果は大変貴重なものとなります。この貴重なデータを用いて、皆様に少しでもより良い治療が還元できるよう邁進する所存です。ご協力をよろしくお願いいたします。(本田 卓)



皆さまの状態が少しでも良くなりますよう、私ども職員一同も力を尽くす所存です。

東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターでは、IORRAで皆さまからいただいた調査結果を、日本の、世界のリウマチ患者さんがよりよい医療を受けられるための資料にしようと考えております。今後とも引き続き、皆さまのご協力をお願いいたします。

IORRA委員会

東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター
ホームページ <http://www.twmu.ac.jp/IOR> 上で
過去のIORRAニュースをご覧ください。
いつでもアクセスしてください。