

関節リウマチと新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) について 第2報

● 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

2019年末からの新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による感染症 (COVID-19) は世界中に拡大し、変異株によるパンデミックを何度か繰り返しました。日本においても緊急事態宣言やまん延防止措置などが発令・実施され、医療崩壊の危機もニュースになるなど、社会の様々な方面へ多大な影響を与え続けています。2022年1月現在も、オミクロン変異株による感染による第6波の到来が危惧されており、いまだにCOVID-19は収束していない状況が続いています。

2020年10～12月に施行しました第41回IORRA調査において、COVID-19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させていただきました。その結果がまとまりましたのでここに報告させていただきます。

第41回IORRA調査時にお配りしたIORRA NewsにもCOVID-19に関する情報が記載されておりますので参照ください (<https://www.twmu.ac.jp/IOR/images/imagesIORRA39.pdf>)。

● COVID-19 パンデミック中の関節リウマチの薬剤使用に関して

第41回のIORRA調査に参加していただいた2,996名の関節リウマチ (RA) 患者さんのうち、2,785名 (93.0%)が、COVID-19パンデミック中も、通常通りメトトレキサートや生物学的製剤などのRA治療薬を使用していました。米国リウマチ学会や欧州リウマチ学会、日本リウマチ学会からも、COVID-19による症状がなければ、RA治療薬は継続するべきであることが推奨されていますが、多くの患者さんがきちんと薬剤を継続出来ていたことが分かりました。一方、96名 (3.2%)でRA治療薬が減量されたり (治療薬の間隔の延長は47名、治療薬の用量の減少は50名)、89名 (3.0%)で中断・中止されました。中断・中止したRA治療薬の一覧を表1に示します。RA患者さん (185名、全体の6.2%) が治療薬の減量や間隔延長・中断・中止などを行った理由は、「医師との相談

表1 COVID-19 パンデミック中に中断・中止したRA治療薬

	頻度 (89名中)
メトトレキサート	47名 (52.8%)
メトトレキサート以外の免疫抑制薬 (タクロリムスなど)	11名 (12.4%)
免疫調整薬 (サラゾスルファピリジン, プシラミン, イグラチモドなど)	7名 (7.9%)
生物学的製剤や JAK 阻害薬	27名 (30.3%)
ステロイド薬	10名 (11.2%)

によって」と「自己判断によって」が半々でした。また、治療薬の減量や間隔延長・中断・中止などを行った結果、自己申告に基づくRAの状態は、「悪化はしなかった」が63.8%、「悪化したので治療薬をもとに戻した」が26.5%、「悪化したけど治療薬は減量または中断・中止のままとした」が3.8%であり、治療薬の減量や中止を行った1/3の患者さんにおいて、RAの病状の悪化を経験していたことが分かりました。

● COVID-19 パンデミック中の病院への通院について

COVID-19 パンデミック中の通院をどうしたかの質問に対して、「いつものように受診した」が70.4%、「受診の間隔を延長したが、当センターに通院した」が23.1%、「近医あての紹介状を作成してもらいそこに通院した」が11.8%、「電話診察で処方箋のみ自宅に郵送または薬局にFAXした」が0.8%でした。当センターは遠方から通院されている患者さんも多くいらっしゃいます。当院に定期的に通院できるかどうかは、お住いの地域のCOVID-19の感染状況や通院のための交通手段などにも影響を受けることと思いますが、病状の把握や副作用チェックのために定期的な受診や検査も必要です。パンデミック悪化時に病院への通院をどのようにすべきかについては、担当医とよく相談していただければと思います。

● COVID-19 陽性となったRA患者さんの特徴

第41回のIORRA調査に参加していただいたRA患者さんのうち、46名(1.6%)が、2020年9月までにCOVID-19陽性になったと回答がありました。COVID-19陰性と回答した2,915名の患者さんとの比較を表2に示します。

COVID-19を発症したRA患者さんは、COVID-19を発症しなかった患者さんと比べ、より若年で、疾患活動性が低く、身体機能が良好でしたが、RA治療薬に関しては特定の傾向を認めませんでした。

46名のCOVID-19を発症したRA患者さんのうち、感染経路が明らかであったのは1例のみでした。また、COVID-19陽性となったRA患者さんの自己申告による症状は、発熱2名(4.3%)、咳1名(2.2%)、息切れ1名(2.2%)のみであり、入院を要する肺炎などの重症例の報告はありませんでした。

今回の検討では、COVID-19による重症例は認めませんでした。これまでRAを含めたリウマチ性疾患患者さんにおけるCOVID-19による重症肺炎での入院リスクとして、高齢であることや、ステロイド使用(プレドニゾロン10mg/日以上)などの報告があります。また、リウマチ性疾患・膠原病患者さんでは、病状が悪い時にCOVID-19に罹患すると、重症化しやすくなる可能性があること海外では報告されており、やはり注意は必要であると思われます。一方、生物学的製剤のうちTNF阻害薬はリスクを有意に下げる因子として報告されています。

なお、一般的には、高齢者や基礎疾患(慢性閉塞性肺疾患・慢性腎臓病・糖尿病・高血圧・脳心血管疾患・肥満症など)を持つ人、妊娠中の人、がんなどの悪性腫瘍で闘病中の

表2 IORRA 調査に参加された患者さんにおける COVID-19 感染状況

	COVID-19 陽性患者 (46 名)	COVID-19 陰性患者 (2,915 名)
女性	37 名 (80.4%)	2,543 名 (87.2%)
年齢 (歳) *	51.8	64.3
関節リウマチの罹病期間 (年)	13	16
関節リウマチの活動性 * (DAS28 による)	1.8	2.3
関節リウマチによる機能障害の程度 *(J-HAQ による)	0	0.25
関節リウマチの治療		
NSAID (痛み止め) 服用割合	22 名 (47.8%)	1340 名 (46.0%)
ステロイド服用割合	7 名 (15.2%)	655 名 (22.5%)
ステロイド服用量 (mg/ 日)	5.0	3.0
メトトレキサート服用割合	35 名 (76.1%)	2,098 名 (72.0%)
メトトレキサート服用量 (mg/ 週)	8.4	8.0
生物学的製剤使用割合	17 名 (37.0%)	957 名 (32.8%)
JAK 阻害薬服用割合	1 名 (2.2%)	47 名 (1.6%)

数字は名 (%) または中央値

* 両群に統計学的な有意差がある項目

DAS28: 28 関節を評価して得られた関節リウマチの疾患活動性スコア (2.6 未満は寛解、2.6 ~ 3.2 は低疾患活動性、3.2 ~ 5.1 は中疾患活動性、5.1 以上は高疾患活動性)

J-HAQ: 関節リウマチの身体機能障害度をみる指標、調査用紙の 2-3 ページから計算される、0-3 点で表わされ、0 は全く問題なし、3 は全ての日常生活動作が出来ず制限されている状態

人、免疫不全状態にある人などが、COVID-19 の重症化の危険度が高いとされています。

日本人の RA 患者さんにおいてどのような患者さんが COVID-19 を発症しやすいのか、また、重症化しやすいのかを明らかにしていくためには、全国からの症例の集積が必要であると考えます。

なお、本研究結果は日本リウマチ学会の学会誌である、Modern Rheumatology に掲載予定です。

●おわりに

COVID-19 のパンデミックはなかなか収束する気配はなく、皆様も大変に不安な日々を過ごされているのではないかと思います。2022 年 1 月現在、免疫抑制薬、生物学的製剤、抗リウマチ薬、ステロイド治療を受けている方が COVID-19 にかかりやすくなるというデータはありませんが、患者さんご自身やご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 (新型コロナワクチン、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引き続きお願いいたします。

今のところ、COVID-19 の感染予防のために減量や中止が必要な薬剤も報告されていません。RA 治療薬の減量・中止によって RA が再燃する恐れがありますので、治療薬が途切れることがないように定期的な受診を継続していただくようお願いいたします。

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。

IORRA調査では、RA患者さんがCOVID-19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今後とも解析を継続していきたいと考えています。引き続き調査にご協力いただけますようお願いいたします。

(田中 榮一)

(参考文献)

- ・日本リウマチ学会ホームページ https://www.ryumachi-jp.com/information/medical/covid-19_2/
- ・日本医学会連合ホームページ https://www.jmsf.or.jp/news/page_483.html
- ・Mikuls TR et al. Arthritis Rheumatol. 2021.
- ・Landewé RB et al. Ann Rheum Dis. 2020.
- ・Alzahrani ZA et al. Rheumatol Int. 2021.
- ・Gianfrancesco M, et al. Ann Rheum Dis. 2020.
- ・Hasseli R et al. RMD Open. 2021.
- ・Schulze-Koops H et al. Ann Rheum Dis. 2021.

関節リウマチと帯状疱疹

●帯状疱疹とは

帯状疱疹とは、水疱瘡(みずぼうそう)と同じ水痘・帯状疱疹ウイルスが原因で起こる皮膚の病気です。このウイルスは、幼少期に水疱瘡を生じたのち、体内の神経細胞に潜伏し、大人になってから再活性化し増殖すると、体の左右どちらかの神経に沿って、痛みを伴う赤い発疹と水ぶくれを帯状に生じさせます。これは加齢などによる免疫低下が原因であり、特に50歳代から発症率が高くなります。

当センターでは、2005～2010年の間に通院された関節リウマチ患者さんを対象に、帯状疱疹について調査しました(IORRAニュースNo.28をご参照下さい→<http://www.twmu.ac.jp/IOR/images/IORRANo.28.pdf>)。今回、2011～2015年の間に再度調査を行いましたので、その結果をご紹介します。また、前回調査時にはなかった新しい帯状疱疹ワクチンについてもご紹介いたします。

●関節リウマチと帯状疱疹

2011～2015年の間にIORRA調査に参加された関節リウマチ患者さんの回答をもとに集計したところ、1年間に関節リウマチ患者さん1,000人のうち約8.5人(男性は約6人、女性は約11人)が帯状疱疹に罹患していたという結果でした。前回の2005～2010年の調査では、約9.1人(男性は約7.8人、女性は約10.3人)という結果でしたので、大きな変化はありませんでした。また、2005～2010年の調査では年齢が

高い方、ステロイドの服用量が多い方、メトトレキサートを服用している方が帯状疱疹に罹患しやすいという結果でしたが、今回の2011～2015年の調査では年齢が高い方、メトトレキサートや生物学的製剤を使用している方が罹患しやすいというのと同じですが、ステロイド服用の影響ははっきりしませんでした（表1）。前回調査後よりメトトレキサートや生物学的製剤が広く使われるようになり、ステロイドを服用している方の割合や服用量が減少していることが、結果の変化に影響している可能性があります。なお、帯状疱疹を発症しやすくするとされるJAK阻害薬については、使用している患者さんの人数が少なかったため、今回の調査では解析を行っておらず、今後、検討を進めていきたいと思っています。

●帯状疱疹ワクチン

帯状疱疹は発見や治療が遅れると、神経痛の後遺症に長期間悩まされることがあり、いかに発症しないように予防できるかが重要となります。過去に帯状疱疹を発症したことがある患者さんやJAK阻害薬などの免疫抑制薬を使用される患者さんには、帯状疱疹ワクチンでの予防が推奨されています。現在、帯状疱疹ワクチンは2種類あります（表2）。どちらも50歳以上を対象とした任意接種です。新しく認可されたシングリックス®は、従来の帯状疱疹ワクチンであるビケン®よりも予防効果が高いと言われています。そして、生ワクチンであるビケン®と違い、治療中の関節リウマチ患者さんでも使用できます（免

表1 患者背景と結果のまとめ

	今回の研究 (2011～2015) 7,815人の関節リウマチ患者さん で検討	前回の研究 (2005～2010年) 7,986人の関節リウマチ患者さん で検討
帯状疱疹の罹患（りかん）率* (/1000人年)	8.5 (男性 6, 女性 11)	9.1 (男性 7.8, 女性 10.3)
関節リウマチの治療（調査開始時）		
ステロイド服用割合 (%)	36.8	47.6
ステロイド使用量** (mg/日)	4	5
メトトレキサート服用割合 (%)	70.4	55
メトトレキサート使用量** (mg/週)	8	6
生物学的製剤使用割合 (%)	14.7	3
関節リウマチの疾患活動性 (%) (調査開始時)		
寛解 (DAS28*** < 2.6)	39.3	20.9
低疾患活動性 (2.6 ≤ DAS28 < 3.2)	21.2	16.3
中疾患活動性 (3.2 ≤ DAS28 < 5.1)	34.8	48.9
高疾患活動性 (5.1 ≤ DAS28)	4.7	13.9
	高齢	高齢
帯状疱疹の罹患に影響する因子	生物学的製剤使用	ステロイド服用量
	メトトレキサート服用	メトトレキサート服用
		高疾患活動性

* 罹患率 (/1000人年) : 患者さん1,000人が1年間通院する間に病気を発症した人数

** 中央値

*** DAS28 : 28関節を評価して得られた関節リウマチの疾患活動性スコア

表2 帯状疱疹ワクチン

	ビケン [®]	シングリックス [®]
対象	50歳以上	50歳以上
特徴	弱毒化生ワクチン (免疫抑制剤使用中は接種不可)	サブユニットワクチン (免疫抑制剤使用中でも接種可)
効果	発症予防 50% 帯状疱疹後神経痛 66% 軽減	発症予防 97% 帯状疱疹後神経痛 88% 軽減
接種方法	皮下注射 1回	筋肉注射 2回 (2回目は、2ヵ月以降かつ6ヵ月以内)
費用※	比較的安い	高い
持続期間	3～11年程度	9年以上 (一生涯で2回だけ接種すれば良いとされている)

Clin Infect Dis. 2012、Clin Ther. 2015、N Engl J Med. 2016、Hum Vaccin Immunother. 2018を引用改変し作成
※これらのワクチンは、地方自治体によって、公費負担の有無や助成額が異なります

免疫抑制薬使用中は生ワクチン接種を行うことは禁忌です。ちなみに、インフルエンザワクチンやコロナワクチンは生ワクチンではないので、免疫抑制薬使用中での接種可能です。ただし、高価であったり、2回接種であったりなど、デメリットもあります。シングリックス[®]は当院でも接種可能ですので (要予約)、興味がある方は主治医にご相談下さい。

●おわりに

今後、JAK阻害薬や帯状疱疹ワクチンの普及が進むことにより、関節リウマチと帯状疱疹との関連が、さらに変化する可能性があります。当センターでは引き続き調査を進めてまいりますので、今後ともIORRA調査へのご協力をお願い致します。なお、本研究結果は日本リウマチ学会の学会誌である、Modern Rheumatologyに掲載されました。以下のURLから英文抄録が読めます。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34897494/>

(山口 麗)



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ニュースをご覧いただけます。
いつでもアクセスしてください。