

IBD に使用する薬剤と SARS-CoV-2 感染および COVID-19 発症・重症化リスクについて

IBD の患者さんにおいて SARS-CoV-2 感染や COVID-19 の発症・重症化が上昇するというエビデンスはありません。現時点では、IBD の患者さんにおいて SARS-CoV-2 感染や COVID-19 の発症・重症化の一番大きなリスクは原病の疾患活動性と考えられています。そのため、寛解期の患者さんにおいては現行の治療をできるだけ継続することが大事です。また、活動期の患者さんにおいては、これまでと同様に個々の患者さんの状態や薬の有効性・安全性を考慮して、速やかな寛解導入を目指した治療法を選択する必要があります（Q2 と 4 をご参照ください）。

以下、各薬剤についての Q&A です。

Q7. 5-ASA 製剤投与は COVID-19 重症化に関連するのでしょうか？

A7. 現在まで、5-ASA 製剤投与が細菌・ウイルス感染リスクを上昇させるという報告はありません(1)。5-ASA 製剤が SARS-CoV-2 感染リスクもしくは COVID-19 の重症化リスクを上げる可能性は極めて低いと考えます。従って、COVID-19 患者さんと濃厚接触、あるいは COVID-19 を発症しても炎症性腸疾患患者さんが、5-ASA 製剤を中止する必要はありません(2,3)。

参考文献

1. Ransford R, Langman M. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re- evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*. 2002;51(4):536-539.
2. Danese S, Cecconi M, Spinelli S. Management of IBD during the COVID-19 outbreak: resetting clinical priorities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar 25: 1–3.
3. Al-Ani Aysha, Prentice R, Rentsh C, et al. Prevention, Diagnosis and Management of COVID-19 in the inflammatory Bowel Disease Patient.

Q8. 全身性ステロイド投与中の IBD 患者では、COVID-19 重症化リスクは高くなるのでしょうか。

A8. 肺炎に対する抗炎症効果を期待して、SARS、MERS、インフルエンザウイルス感染に伴う ARDS に対してステロイド投与が試みられてきました。しかしながら、ステロイドの治療効果は明らかではなく、逆に投与患者では人工呼吸器管理の必要性・死亡率増加などの有害事象が増えることが報告されました (1,2,3)。加えて、ステロイド投与患者では、気道分泌物からウイルス RNA の消失が遅れることが報告されています (2)。

一般的にプレドニゾン換算で 20mg 以上の投与が IBD 患者における呼吸器感染リスクの増加、ならびに入院率や死亡率と関連していることが報告されています (4 – 7)。しかし、現段階では、ステロイド投与が COVID-19 の臨床経過にどのような影響を及ぼすかについての明確な報告はありません。現在の SECURE-IBD のデータからは、ステロイド治療中 IBD 患者さんでは、COVID-19 重症化症例が多い傾向がみられていることに留意すべきと考えます (8)。ただし、SECURE-IBD のデータは後方視的観察研究によるものであり、ステロイド使用が COVID-19 の重症化の因子となることを直接的に示したものではありません。国や施設の治療状況などが影響している可能性があり慎重な解釈が必要です。

現時点では、

1. 寛解導入療法としての安易なプレドニゾン全身投与は可能な限り避け、他の代替治療を寛解導入治療として考慮する。
2. 但し、患者の疾患活動性によりプレドニゾン全身投与が必要と判断される場合は、各患者の疾患活動性を踏まえて十分な投与量を決定すべきである。
3. 全身性ステロイド使用中の患者さんは、できるだけ速やかに効果判定を行い全身性ステロイドの減量を試みる。

であると考えられます。

参考文献

1. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3(9):e343.
2. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(6):757-767.
3. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019;23(1):99.
4. Tinsley A, Navabi S, Williams ED, et al. Increased Risk of Influenza and Influenza-Related Complications Among 140,480 Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(2):369-376.
5. Long MD, Martin C, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk of pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(2):240-248.
6. Orlicka K, Barnes E, Culver EL. Prevention of infection caused by immunosuppressive drugs in gastroenterology. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013;4(4):167-185.
7. Dorrington AM, Selinger CP, Parkes GC, Smith M, Pollok RC, Raine T. The historical role and contemporary use of corticosteroids in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2020.
8. Brenner EJ, Ungaro RC, Colombel JF, Kappelman MD. SECURE-IBD Database Public Data Update. covidibd.org. Accessed on May /2/2020.

Q9. 全身性ステロイドと比較してブデソニドでは、COVID-19 重症化リスクは軽減されるのでしょうか。

A9. ブデソニドは腸管局所で作用し、全身の影響が少ないステロイドです。理論的には、投与中の感染リスクは低いと考えられます(1,2)。欧米のレビューでは、ステロイド治療中 IBD 患者さんに COVID-19 症状が出現、あるいは感染者と接触した場合は、(1)ステロイドの速やかな減量 (2) ステロイド継続必要な

状況と医師が判断した場合には、ブデソニドへの治療変更を考慮すべきと提案されています(3)。

しかし、SECURE-IBD のデータから、ブデソニド治療中の IBD 患者さんでも COVID-19 重症化症例が多い傾向が見られます (4)。

現時点では

1. 全身性ステロイドと同様、ブデソニド治療中（寛解導入治療を含む）の患者さんにおいても、ブデソニドを漫然と使用するべきではなく、寛解導入後は速やかに減量を考慮すべきです。
 2. COVID-19 重症化リスクが、全身性ステロイドからブデソニドへの変更により軽減されるかは明らかではありません。
- であると考えられます。

参考文献

1. Sherlock ME, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(10):CD007698.
2. Benchimol EI, Seow CH, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD002913.
3. Al-Ani Aysha, Prentice R, Rentsh C, et al. Prevention, Diagnosis and Management of COVID-19 in the inflammatory Bowel Disease Patient. *Alimnet Pharmacol Ther* 2020 Apr 29. doi: 10.1111/apt.15779. [Epub ahead of print]
4. Brenner EJ, Ungaro RC, Colombel JF, Kappelman MD. SECURE-IBD Database Public Data Update. covidibd.org. Accessed on May /2/2020.

Q10. チオプリン製剤などの免疫調節薬内服中の IBD 患者では、COVID-19 重症化リスクは高くなるのでしょうか。

A10. アザチオプリンや 6-メルカプトプリンなどのチオプリン製剤は、ウイルスに対する体内の免疫反応を減弱させるため、投与によるウイルス感染リスク

上昇との関連が示唆されています(1)。一方、呼吸器感染症のリスク上昇に関するエビデンスは乏しいとされています(1, 2)。MERS-CoV は成熟の際にプロテアーゼを必要としますが、メルカプトプリンはそのプロテアーゼを抑制する効果を有することが *in vitro* での研究で示されています(3)。しかしながら、抗ウイルス効果を検証するための動物実験は行われていません。免疫調節薬の1つであるメソトレキセートも感染症リスク上昇への関与が報告されてきました。しかしながら、関節リウマチ以外の炎症性疾患患者においては、メソトレキセート使用は感染リスクを増大させないとの報告があります(4)。現時点では、チオプリン製剤やメソトレキセートによる気道感染症のリスク上昇の明らかなエビデンスはありません。従って、症状が安定している患者さんでは、免疫調節薬を中止する必要はありません。患者さんには、安易に薬剤の中止をしないようにお伝えすることが重要です。SECURE-IBD のデータからは、免疫調節薬治療中の IBD 患者さんでは COVID-19 重症化率が高い傾向が見られます (5)。SECURE-IBD では詳細な患者背景の分析はできませんのでリスク因子は分かりませんが、チオプリン製剤を投与されている患者さんでは、外来受診時の血液検査による白血球の減少（リンパ球の減少）などに注意を払うことが必要であると考えられます。

現時点では

1. 免疫調節薬治療中の患者さんが COVID-19 患者と濃厚接触した場合、2 週間免疫調節薬の投与中断を考慮する。
2. 免疫調節薬治療中の患者さんが SERS-CoV 陽性・COVID-19 と診断された場合には、ウイルス陰性が確認されるまでは免疫調節薬の投与中止を考慮する。

との提案がなされています。

参考文献

1. Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2018;155(2):337-346 e310.

2. Seksik P, Cosnes J, Sokol H, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Beaugerie L. Incidence of benign upper respiratory tract infections, HSV and HPV cutaneous infections in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(10):1106-1113.
3. Al-Ani Aysha, Prentice R, Rentsh C, et al. Prevention, Diagnosis and Management of COVID-19 in the inflammatory Bowel Disease Patient. *Aliment Pharmacol Ther* 2020 Apr 29. doi: 10.1111/apt.15779. [Epub ahead of print]
4. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2015;350:h1269.
5. Brenner EJ, Ungaro RC, Colombel JF, Kappelman MD. SECURE-IBD Database Public Data Update. covidibd.org. Accessed on May /2/2020.

Q11. 生物学的製剤投与中の IBD 患者では、COVID-19 重症化リスクは高くなるのでしょうか。

A11.

抗 TNF α 抗体製剤

抗 TNF α 抗体製剤投与患者では、結核をはじめとする呼吸器感染症・肺炎のリスクが上昇し、免疫調節薬との併用はそのリスクをさらに高めます(1、2、3)。一方、抗 TNF α 抗体製剤は重症の敗血症患者管理に使用されており、ショック状態になる前に抗 TNF α 抗体製剤を投与がその後の致死率を減少させるなどの報告があります(4)。COVID-19 の血中サイトカインパターンは hyperinflammatory syndrome である secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis に類似し、COVID-19 の患者の血液、局所組織で TNF α が上昇していることが報告されています (5,6)。従って、過剰な炎症を抑制するため抗 TNF α 抗体製剤の有効性に関する臨床試験が提案されています(6)。SECURE-IBD のデータから、登録されている COVID-19 患者数は抗 TNF α 抗体製剤投与中の患者が最も多いにもかかわらず、抗 TNF α 抗体製剤単独投与患

者の COVID-19 重症化率は低い傾向があります (7)。しかし、免疫調節薬との併用では重症化率がやや上昇しています。COVID-19 重症化リスクを下げる観点からは、抗 TNF α 抗体製剤と免疫調節薬との併用により臨床症状が安定している患者さんにおいては、(a)内視鏡的寛解がすでに得られている、または (b)高齢患者の場合には、併用中の免疫調節薬中断を考慮して良いのかもしれませんが。

抗 TNF α 抗体製剤以外の生物学的製剤

長期投与試験の結果から、抗 IL-12/23 p40 抗体製剤 (ウステキヌマブ)や抗 α 4 β 7 インテグリン抗体製剤 (ベドリズマブ)投与が、呼吸器感染を含む重症感染症リスクを高めるなどの報告はありません (8-14)。従って、臨床的寛解状態にある患者さんにおいて、これらの薬物の中断を考慮する必要はありません。最近の SECURE-IBD のデータでは、ベドリズマブ投与患者でやや入院率が高い傾向が認められていますが、今後の経過を慎重に追う必要があります。現在、

1. 生物学的製剤治療中の患者さんが、COVID-19 患者と濃厚接触した場合は、予定投与日から 2 週間投与延期を考慮する。
2. 生物学的製剤治療中の患者さんが、SERS-CoV 陽性・COVID-19 と診断された場合には、ウイルス陰性が確認されるまでは抗 TNF α 抗体製剤を一時中断する。

との提案がなされています。但し、抗 TNF α 抗体製剤投与が COVID-19 重症化リスクを下げる可能性があることは注目すべき点です。

参考文献

1. Shah ED, Farida JP, Siegel CA, Chong K, Melmed GY. Risk for Overall Infection with Anti- TNF and Anti-integrin Agents Used in IBD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(4):570-577.
2. Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, Jairath V, Sandborn WJ. Comparative Risk of Serious Infections With Biologic and/or Immunosuppressive Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic

- Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):69-81 e63.
3. Long MD, Martin C, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk of pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(2):240-248.
 4. Lv S, Han M, Yi R, Kwon S, Dai C, Wang R. Anti-TNF-alpha therapy for patients with sepsis: a systematic meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2014;68(4):520-528.
 5. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16.
 6. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19. *Lancet*. 2020 Apr 9. pii: S0140-6736(20)30858-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8. [Epub ahead of print]
 7. Brenner EJ, Ungaro RC, Colombel JF, Kappelman MD. SECURE-IBD Database Public Data Update. covidibd.org. Accessed on May /2/2020.
 8. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946-1960.
 9. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015;151(9):961-969.
 10. Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):23-32.
 11. Bye WA, Jairath V, Travis SPL. Systematic review: the safety of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(1):3-15.

12. Mocko P, Kawalec P, Pilc A. Safety profile of biologic drugs in the therapy of Crohn disease: A systematic review and network meta-analysis. *Pharmacol Rep.* 2016;68(6):1237-1243.
13. Mocko P, Kawalec P, Pilc A. Safety Profile of Biologic Drugs in the Therapy of Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Pharmacotherapy.* 2016;36(8):870-879.
14. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2017;66(5):839-851.

Q12. JAK 阻害剤投与中の IBD 患者では、COVID-19 重症化のリスクは高くなるのでしょうか。

A12. 現在、IBD 領域で使用されている JAK 阻害剤は Tofacitinib(TOF)です。TOF 投与は、潰瘍性大腸炎患者における帯状疱疹リスクを上昇します(1)。特に、TOF10mg の 1 日 2 回投与、高齢者、ステロイドとの併用ではそのリスクが高くなります(2,3)。SECURE-IBD のデータからは、JAK 阻害剤使用中の患者の COVID-19 の重症率が高い傾向が出ていますが、症例数が少なく今後の経過を追うことが重要です(4)。COVID-19 に伴うサイトカインストーム抑制の観点からは、抗 TNF α 抗体製剤と同様、JAK 阻害剤の継続を否定するものではないとの考えも提案されています(5)。ごく最近報告された症例報告を紹介します(6)。症例は、33 歳の潰瘍性大腸炎患者（2 つの抗 TNF α 抗体製剤及びベドリズマブに治療抵抗症例）で TOF 10mg 2 回/日内服中に COVID-19 に罹患。しかしながら、COVID-19 罹患後も TOF を継続、5 日後に呼吸器症状は改善し、消化器症状の悪化も認められなかったという報告です。Jacob らは、SARS-CoV-2 感染や COVID-19 の状態では、JAK 阻害剤開始を推奨するものではないが、JAK 阻害剤投与中に COVID-19 を発症した場合には投与継続を考慮しても良いのではないかと述べています。まだ、このような症例は少なく、COVID-19 患者における JAK 阻害剤の投与継続に関しては、慎重に判断すべきです。

現在

1. JAK 阻害剤治療中の IBD 患者さんでは、TOF10mg の 1 日 2 回投与中で治療中の場合、TOF5mg の 1 日 2 回投与への減量を考慮する。

2. JAK 阻害剤治療中の IBD 患者さんが、 COVID-19 患者と濃厚接触した場合は、2 週間程度の内服中断を考慮する。
3. JAK 阻害剤治療中の IBD 患者さんが、 SERS-CoV 陽性・ COVID-19 と診断された場合には、ウイルス陰性が確認されるまでは JAK 阻害剤製剤を一時中断する。
と提案されています。

参考文献

1. Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, et al. Herpes Zoster Infection in Patients With Ulcerative Colitis Receiving Tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(10):2258-2265.
2. Harigai M. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(Suppl 1):i34-i42.
3. Weisshof R, Aharoni Golan M, Sossenheimer PH, et al. Real-World Experience with Tofacitinib in IBD at a Tertiary Center. *Dig Dis Sci*. 2019;64(7):1945-1951.
4. Brenner EJ, Ungaro RC, Colombel JF, Kappelman MD. SECURE-IBD Database Public Data Update. covidibd.org. Accessed on May /2/2020.
5. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16.
6. Jacobs J, Clark-Snustad K, Lee S. Case Report of a SARS-CoV-2 Infection in a Patient With Ulcerative Colitis on Tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Apr 28;izaa093.