

早期公開

当該論文は、内容を鑑み消化管学会の判断にて、早期の情報発信を目的に採択後そのままをPDFファイルとして直ちに公開しているものです。

最終版ではございませんので、内容に影響を与える誤りあった場合は、論文公開のあらゆる法的免責事項が適用されますので、ご留意ください。

最終版は、編集委員会と著者校正を経て、消化管学会雑誌の体裁にて組版のうえ、雑誌にて公開することとなります。

総説

COVID-19 パンデミック状況下における炎症性腸疾患の管理に関する専門家の意見 JAPAN IBD COVID-19 TASKFORCE：厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班

仲瀬裕志¹，松本主之²，松浦 稔³，飯島英樹⁴，松岡克善⁵，大宮直木⁶，石原俊治⁷，平井郁仁⁸，我妻康平¹，横山佳宏¹，久松理一³

札幌医科大学消化器内科学講座¹

岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野²

杏林大学消化器内科学講座³

大阪大学大学院医学研究科内科系臨床医学専攻消化器内科学⁴

東邦大学医療センター佐倉消化器内科⁵

藤田医科大学病院 消化器内科⁶

島根大学医学部内科学講座（内科学第二）⁷

福岡大学医学部消化器内科⁸

著者連絡先

仲瀬裕志

札幌医科大学医学部 消化器内科学講座

〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目

E-mail: hiropynakase@gmail.com

受付：2020年6月4日

採択：2020年6月9日

要約

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) に伴う消化器症状ならびに COVID-19 パンデミック状況下での炎症性腸疾患 (IBD) 患者に対して日常診療上の重要なポイントを解説する。現時点では、(1) IBD 患者の COVID-19 リスクは、一般の方と比べて高くない。(2) 原則として IBD 疾患活動性の制御が優先される。(3) 寛解状態の IBD 患者において、免疫調節薬や生物学的製剤治療を中止する必要はない。(4) ステロイド投与中患者、高齢 IBD 患者 (60 歳以上) では、COVID-19 による入院、ICU 管理、人工呼吸器使用率が高いといえる。

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; inflammatory bowel disease; steroid; immunomodulators; biologics.

はじめに

2019 年コロナウイルス病 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 : SARS-CoV-2) によって引き起こされる (1) 。SARS-CoV-2 の検出は中国の武漢で 2019 年 12 月に最初に報告され、それ以降世界中に拡散した (2) 。SARS-CoV-2 が世界中に急速に広まった後、2020 年 3 月 11 日、世界保健機関は SARS-CoV-2 感染拡大について世界的流行を意味するパンデミックを宣言した (3) 。2020 年 5 月の時点で、世界全体では、COVID-19 患者の 10%以上が入院を必要とし、その中でも集中治療管理を要する患者が多く、約 3%の患者が死亡にいたっている (3) 。4 月 16 日 日本政府は、SARS-CoV-2 感染拡大抑制のため、日本全国に緊急事態を宣言し、さらに日本の医療機関においては、緊急性の低い症例に対する内視鏡検査や外科手術などの施行を控える措置が取られている。

日本においては、炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease: IBD) 患者の数が年々増加傾向にあり、活動性 IBD 患者では、寛解導入と維持のために全身性コルチコステロイド、免疫調節薬、および生物学的製剤の治療を必要とする (4) 。しかしながら、生物学的製剤、免疫調節薬、またはその併用療法を受けている IBD 患者における SARS-CoV-2 感染リスクならびに COVID-19 重症化リスクに関する確立したエビデンスはない。しかし、その一方で、SARS-CoV-2 感染の急激な広がりに伴い、COVID-19 に関する莫大な情報が公開されている。それゆえ、我々臨床医は、患者のために COVID-19 に関する正確な情報を得ることが重要である。

「日本の IBD 患者ならびにその診療に携わる実地医家のために、IBD における COVID-19 に関する情報を集積・整理し、皆様にお届けする必要がある。」という考えに基づき、厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 (班長: 杏林大学医学部消化器内科学講座 久松理一教授) において、2020 年 4 月 JAPAN IBD COVID-19 Taskforce が設立された。現在まで、この Taskforce では、IBD に関連する COVID-19 の様々な情報を収集してきた。そして、このパンデミック状況下で IBD の日常臨床上重要な問題点を列挙し、それぞれについてのコメントを日本炎症性腸疾患学会 WEB (<http://www.jsibd.jp/>) ・ 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 WEB (<http://www.ibdjapan.org/>) から発信してきた。本稿では、SARS-CoV-2、COVID-19 について IBD 患者の日常診療における重要な内容を解説する。

1. 新型コロナウイルス感染とは？

新しいコロナウイルスの名前は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) と呼ばれ、SARS-CoV-2 感染により症状が発生した場合、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) と定義される。SARS-CoV-2 は、ベータコロナウイルス属に属する、エンベロープを持つ正に帯電した一本鎖 RNA ウイルスで、そのゲノム配列は SARS ウイルスと約 79%、MERS ウイルスと約 50%の相同性を有している (5)。MERS-CoV および SARS-CoV と比較すると、SARS-CoV2 は致命的な感染症状を引き起こす力は弱いものの、伝染性が高いとされている (6)。SARS-CoV-2 は、アンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) を介して宿主細胞に侵入する。ACE2 は、肺のタイプ II サーファクタント分泌肺胞細胞 (7、8) ならびに、胃、十二指腸、直腸上皮の腺細胞に豊富に発現している。そのため、SARS-CoV-2 は消化管上皮細胞からも侵入すると考えられている (9)。糞便からウイルス RNA が持続的に検出されることは、感染したウイルス粒子がウイルス感染消化管上皮細胞から分泌されることを意味しており (9)、感染した患者の糞便からのウイルス排泄に伴う SARS-CoV-2 の糞口感染が示唆されている (10、11、12)。

2. COVID-19 に付随する胃腸症状—IBD 患者管理において注意すべき点とは？

COVID-19 の初期の研究では、胃腸症状を呈する患者の割合は低いと報告されていた (13、14)。2019 年 12 月末から 2020 年 2 月末までに発表された症例報告および消化器系に関連する遡及的臨床研究で確認されたデータでは、食欲不振は成人で最も頻繁な消化器症状 (39.9%-50.2%) であったが、腹痛は重症患者でより頻繁に認められた。注目すべき点は、重度でない COVID-19 患者に比して、重症 COVID-19 患者の消化器症状の割合が高いことが報告されている (15)。Sultan らは、COVID-19 の消化器症状の全体的な有病率は、下痢が 7.7% (95% CI 7.4~8.6%)、吐き気が 7.8% (95%CI : 7.1~8.5%) であったと報告している。嘔吐、および腹痛が 3.6% (95%CI 3.0~4.3%)。また、入院患者に比べて、外来患者では、下痢の有病率は低くなっている (4.0%)。重要な点は、下痢が他の症状と比べて数日前から先行することがあるため、COVID-19 患者の一部では上気道感染症状が出現する前に、消化器症状のみで現れる場合がある (16)。従って、下痢などの消化器症状を初発症状とした患者が、その後新しい熱、咳、息切れ、またはその他の上気道感染症の症状を訴える場合、COVID-19 の鑑別が必要となる。

COVID-19 パンデミック状況下では、IBD 患者が下痢を訴えた場合、COVID-19 に関連する下痢なのか？疾患活動性の再燃なのか？を区別することが重要となる。IBD 診療における重要な点は、(1) 原因がはっきりとしない下痢や嘔吐などの

消化器症状を有する IBD 患者においては、呼吸器症状や発熱を伴わない状況でも COVID-19 の可能性を考慮し、必要に応じて、胸部 X 線写真および胸部コンピュータ断層撮影 (CT) の実施を検討すること、(2) 下部消化管内視鏡検査を行う際に、SARS-CoV-2 感染リスクを考える必要がある、ということである。糞便中へのウイルス排泄による SARS-CoV-2 感染拡大のリスクは不明であり、現時点では、腹部症状のある患者の IBD 診断および再燃が疑われる IBD 患者の治療の決定に下部消化管内視鏡検査が必要な場合、医師はガイドラインに従って、SARS-CoV-2 感染に対する個人防護策を行った上で内視鏡検査を慎重に行う必要がある。(https://www.jges.net/medical/covid-19-proposal)

3. IBD 患者における COVID-19 のリスク

日本では、免疫調節薬または生物学的製剤で治療中の IBD 患者数が増加している。COVID-19 パンデミックが発生した場合、IBD 患者、特に全身性コルチコステロイド、チオプリン製剤、および生物学的製剤治療中の患者では、COVID-19 およびその合併症のリスクが特に懸念された。そのため、臨床現場の医師と IBD 患者は、COVID-19 パンデミック状況下における免疫統御療法の中止・継続に関して多くの疑問・不安を抱いている。しかし、現時点では、IBD であることが SARS-CoV-2 感染リスクを高めるという証拠はなく、また、International Organization of IBD (IOIBD <https://www.ioibd.org/ioibd-update-on-covid19-for-patients-with-crohns-disease-and-ulcerative-colitis/> (2020))、Crohn's&Colitis UK (<https://www.crohnsandcolitis.org.uk/news/coronavirus-covid-19-advice>) および Crohn's&Colitis Foundation (<https://www.crohnscolitisfoundation.org/what-ibd-patients-should-know-about-2019-novel-coronavirus-covid-19>) による患者向けのガイダンスでは、COVID-19 パンデミック状況下においても、寛解状態にある IBD 患者では感染予防目的での免疫制御療法の中止を推奨することは適切ではないと述べられている。

4. COVID-19 パンデミック状況下での日本における IBD 患者管理に関する提案

The Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion (SECURE-IBD) (<https://covidibd.org/>)により、小児から成人までの IBD 患者の COVID-19 に関して、国際的な以下の最新情報を確認することができる：(a) COVID-19 感染 IBD 患者数 (b) COVID-19 重症度(c) 年齢別の分布 (d) COVID-19 感染時の薬物治療などである。

JAPAN IBD COVID-19 Taskforce メンバーは、SECURE-IBD のデータならびに COVID-19 関連情報を集約し、COVID-19 パンデミック状況下において必要と考え

られる情報を、現場の臨床医に向けて定期的に発信してきた。現在までの Q&A を以下にまとめる。

JAPAN IBD COVID-19 TASKFORCE Q&A

Q1. SARS-Cov2 感染と coronavirus infectious disease (COVID-19) はどう違うのでしょうか？

A1. 一般に SARS-CoV-2 感染は無症状キャリアーを、COVID-19 は SARS-CoV-2 感染による症状が出現していることを意味します。

Q2. IBD 患者さんの COVID-19 のリスクについて教えてください。

A2. 現時点では、IBD 患者さんの COVID-19 のリスクが、一般の方より高くなるという報告はありません(17)。但し、SECURE-IBD のデータから、ステロイド投与中の患者さんでは、入院率、ICU 管理率、人工呼吸器使用率が高い傾向が見られます。従って、ステロイドの不必要な長期投与は避けるべきだと考えられます。(Q8、9を参照)

Q3. 高齢者 IBD 患者さんは、COVID-19 は重症化しやすいのでしょうか？

A3. SECURE-IBD のデータでは、COVID-19 を発症した高齢 IBD 患者さんでは、入院率、ICU 管理率、人工呼吸器使用率、死亡率が高くなる傾向が認められています。このデータから、一般の方と同様、年齢が高くなるに連れて(60 歳以上) IBD 患者さんの COVID-19 重症化率が上昇すると考えられます(3rd Interview COVID-19 ECCO Taskforce, published March 27, 2020.) (18)。

Q4. 免疫調節薬や生物学的製剤治療は全て中止すべきなのでしょうか？

A4. IBD 患者さんの全身状態が安定していることが、最も重要です。従って、未感染の状態では免疫調節薬や生物学的製剤による治療をいきなり中止する必要はありません。また、患者さんには自己判断で治療を勝手に中断しないように説明することも大事です。欧米では、SARS-CoV-2 感染と COVID-19 を分けて、治療薬の中断などを決めているようですが、まだ確立されたものではありません(19)。IBD 患者さんが、COVID-19 と診断された場合、(1) チオプリン製剤、メソトレキセート、JAK 阻害剤の中断、(2) 生物学的製剤の投与期間延長(予定の投与日から 7-14 日)が提案されています(19)(1st Interview COVID-19 ECCO Taskforce, published March 13, 2020.)(5th Interview COVID-19 ECCO Taskforce, published April 14, 2020.)。(Q10,11,12を参照)

Q5. COVID-19 パンデミック状況下における IBD 患者さんに対する内視鏡検査の適応と実施時の注意すべき点を教えてください。

A5. (a) 糞便中に SARS-CoV-2 RNA が検出される。(b) SARS-CoV-2 の侵入受容体である ACE2 が腸管上皮細胞に発現しており、腸管上皮細胞内でウイルス増殖が行われている可能性がある(20, 21)。以上の2点から、SARS-CoV-2 が糞口感染を起こす可能性が指摘されています。従って、現時点では、臨床症状が安定している IBD 患者さんに対して、サーベイランス目的などの定期的な内視鏡検査は全ての IBD 患者で延期すべきであると提案されています。但し、パンデミック中でも下記のような状態では、リスクとベネフィットを十分に検討した上で IBD 患者さんに内視鏡検査を実施せざるを得ない場合もあります(22)。

1) 中等症以上の症状で IBD が疑われる患者、2) 中等症～重症の再燃をきたした患者、3) 治療を大幅に強化する必要がある患者。

一方で、COVID-19 患者では、呼吸器症状がなく消化器症状を有する割合が成人で約 3%、小児で 10%と報告されています(15)。発熱も呼吸器症状もない IBD 患者さんで消化器症状が出現した場合には、その症状については慎重にフォローし、内視鏡検査を考慮する前に、胸部写真・CT も含めた SARS-CoV-2 検査を行うかどうかの判断が必要です。また、内視鏡検査を実施する場合、医療スタッフは個人防護服で十分に感染予防対策をした上で実施すべきです。

Q6. 妊娠中の IBD 患者さんに関する COVID-19 の重症化リスクについて教えてください。

A6. 現時点では、妊娠中の IBD 患者に関する COVID-19 重症化リスクに関する直接的な報告はありません。臨床上、参考となる海外からの文献を紹介します。

ニューヨークにおける COVID-19 を発症した妊婦 7 例の case series study(23)：

(a) 7 例中 5 例が咳や発熱などの症状を呈し、4 例は入院。

(b) 無症状であった 2 例が産後に症状が出現し、ICU での治療を必要とした。

中国の COVID-19 肺炎の臨床基準を満たし治療が行われた武漢在住 118 人の妊婦のデータ (2019/12/8～2020/3/20) (24)：

(a) 妊婦は感染者全体の 0.24%、109 例 (92%) は軽症、9 例 (8%) が重症。

(b) 3/20 までに 109 例 (92%) が軽快退院した。

(c) 一般集団と比較して、妊婦の重症化リスクは同等であった。

(d) 重症化した 9 例のうち、6 例が産後であった。

まだ報告は少ないものの、これらの観察研究の結果から、産後に COVID-19 が重症化する可能性が示唆されています。従って、一般の方と同様に、妊娠中の IBD

患者が SARS-CoV-2 感染、COVID-19 に罹患した場合、産後の重症化に注意を払う必要があると考えられます。

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 (25)。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 を発症した患者さんとの濃厚接触、あるいは COVID-19 を発症しても IBD 患者さんが、5-ASA 製剤を中止する必要はありません (26)。

COVID-19 パンデミック下での 5-ASA 治療に関する提案

IBD 患者が COVID-19 患者と濃厚接触、COVID-19 を発症しても、5-ASA 製剤を中止する必要はない。

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

Q8. 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や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 (27-29)。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 (30)。

一般的にプレドニゾロン換算で 20mg/日以上投与が 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の上昇と関連していることが報告

されています(31-33)。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 の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です。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。

COVID-19 パンデミック下でのステロイド治療に関する提案

- (1) 寛解導入療法としての安易なプレドニゾロ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ロ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。

Q9. 全身性ステロイドと比較してブデソニドでは、COVID-19 の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、全身へ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(34)。欧米のレビューでは、ステロイド治療中 IBD 患者さんが COVID-19 症状を出現、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)ステロイド継続が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であると提案されています(26)。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 の重症化症例が多い傾向は見られます。

COVID-19 パンデミック下でのブデソニド治療に関する提案

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ある。
2. COVID-19 の重症化リスクが、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ない。

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(35)。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(35, 36)。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(26)。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 IBD 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(37)。現時点では、チオプリン製剤やメソトレキセートによる呼吸器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なく、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。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数の減少（リンパ球数の減少）などに注意を払うことが必要であると考えられます。

COVID-19 パンデミック下での免疫調節薬治療に関する提案

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-2 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。

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.

1. 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(38, 39)。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 抗体製剤を投与するとその後の致死率が減少すると報告されています(40)。COVID-19 の血中サイトカインパターン hyperinflammatory syndrome である secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis に類似し、COVID-19 患者血液や局所組織で TNF α が上昇していることが報告されています(41, 42)。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(42)。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。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、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。

2. 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(43-47)。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。

COVID-19 パンデミック下での生物学的製剤治療に関する提案

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-2 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 抗体製剤投与を一時中断する。

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(48)。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(49)。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。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(41)。ごく最近報告された症例報告を紹介します(50)。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。

COVID-19 パンデミック下での JAK 阻害剤治療に関する提案

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、SARS-CoV-2 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 阻害剤を一時中断する。

最後に

COVID-19 パンデミックにより、世界中の IBD 患者、医療スタッフ、現場の医師は、医療現場において日々困難な状況に直面している。このパンデミックの状況を克服し、患者の QOL を守るために、私たちは臨床現場における経験を重視し、さらに多くの正しい情報を集め、IBD 患者に対して最善の管理ができるように全力を注ぐ必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：

仲瀬裕志（田辺三菱製薬（株）、ヤンセンファーマ（株）、武田薬品工業（株）、HOYA Pentax Medical, あゆみ製薬（株）、アッヴィ合同会社、日本化薬（株）、ブリストルマイヤーズスクイブ）

久松理一（田辺三菱製薬（株）、アッヴィ合同会社、ヤンセンファーマ（株）、
武田薬品工業（株）、アルフレッサファーマ、EA ファーマ）

松本主之（ヤンセンファーマ（株）、武田薬品工業（株））

松岡克善（田辺三菱製薬（株）、武田薬品工業（株）、ヤンセンファーマ（株）、
ファイザー（株）、アッヴィ合同会社）

平井郁仁（アッヴィ合同会社、EA ファーマ、ヤンセンファーマ（株）、持田製
薬（株）、武田薬品工業（株）、田辺三菱製薬（株））

大宮直木（日本化薬（株））

飯島 英樹（日本化薬（株））

参考文献

1. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SuSARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 26:681-687, 2020.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 382: 727-733, 2020.
3. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (2020).
4. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, et al. *J Gastroenterol.* 53:305-353, 2018.
5. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 395: 565-574, 2020.
6. Meo SA, Alhowikan AM, Al-Khlaiwi T, et al. Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 24: 2012-2019, 2020.
7. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 579: 265-269, 2020.
8. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020; 5: 562-69.
9. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 158:1831-1833.e3, 2020.
10. Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med.* 26:502-505, 2020.
11. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 323:1843-1844, 2020.
12. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 5:335-337, 2020.

13. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 395: 507-13, 2020.
14. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 323: 1061-1069, 2020.
15. Tian Y, Rong L, Nian W, et al. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 51: 843-851, 2020.
16. Sultan S, Lim JK, Atayar O, et al. AGA Institute Rapid Recommendations for Gastrointestinal Procedures During the COVID-19 Pandemic. *Gastroenterology* 2020 Apr 1 doi: [10.1053/j.gastro.2020.03.072](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.072) [Epub ahead of print]
17. Norsa L, Indriolo A, Sansotta N, et al. Uneventful course in IBD patients during SARS-CoV-2 outbreak in northern Italy *Gastroenterology*. 2020. doi:10.1053/j.gastro.2020.03.072.
18. Mazza S, Sorce A, Peyvandi F, et al. A fatal case of COVID-19 pneumonia occurring in a patient with severe acute ulcerative colitis. *Gut*. 69: 1148-1149, 2020.
19. Rubin DT, Feuerstein JD, Wang AY, et al. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease During the COVID-19 Pandemic: Expert Commentary. *Gastroenterology*. 2020. pii: S0016-5085(20)30482-0. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.012.
20. Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 5: 434-435, 2020.
21. Neurath MF. Covid-19 and immunomodulation in IBD. *Gut*. 2020. pii: gutjnl-2020-321269. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321269.
22. Iacucci M, Cannatelli R, Labarile N, et al. Endoscopy in Inflammatory Bowel Diseases During the COVID-19 pandemic and post-pandemic period. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020. 5: 598-606, 2020.
23. Breslin N, Baptiste C, Miller R, et al. COVID-19 in pregnancy: early lessons. *Am. J. Obstet Gynecol MFM* <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100111>.
24. Chen L, Li Q, Zheng D, et al. Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 17. doi: 10.1056/NEJMc2009226.

25. 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*. 51: 536-539, 2002.
26. Al-Ani A, Prentice R, Rentsch C, et al. Prevention, Diagnosis and Management of COVID-19 in the inflammatory Bowel Disease Patient. *Aliment Pharmacol Ther* 2020. doi: 10.1111/apt.15779.
27. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 3: e343, 2006.
28. 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*. 197:757-767, 2018.
29. Ni YN, Chen G, Sun J, et al. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 23: 99, 2019.
30. 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*. 25:369-376, 2019.
31. Long MD, Martin C, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk of pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 108:240-248, 2013.
32. Orlicka K, Barnes E, Culver EL. Prevention of infection caused by immunosuppressive drugs in gastroenterology. *Ther Adv Chronic Dis*. 4:167-185, 2013.
33. Dorrington AM, Selinger CP, Parkes GC, et al. The historical role and contemporary use of corticosteroids in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2020 pii: jjaa053. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa053.
34. Benchimol EI, Seow CH, Otley AR, et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. (1):CD002913, 2009.
35. Kirchgessner J, Lemaitre M, Carrat F, et al. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 155:337-346 e310, 2018.
36. Seksik P, Cosnes J, Sokol H, et al. Incidence of benign upper respiratory tract infections, HSV and HPV cutaneous infections in

- inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther.* 29 :1106-1113, 2009.
37. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. 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.* 350:h1269, 2015.
 38. Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, et al. 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.* 18:69-81 e63, 2020.
 39. Long MD, Martin C, Sandler RS, et al. Increased risk of pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 108: 240-248, 2013.
 40. Lv S, Han M, Yi R, et al. Anti-TNF-alpha therapy for patients with sepsis: a systematic meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 68: 520-528, 2014.
 41. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 395(10229):1033-1034, 2020.
 42. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19. *Lancet.* 395:1407-1409, 2020.
 43. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al; UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 375:1946-1960, 2016.
 44. 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.* 151: 961-969, 2015.
 45. 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.* 14: 23-32, 2020.
 46. Bye WA, Jairath V, Travis SPL. Systematic review: the safety of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 46: 3-15, 2017.

47. 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.* 68: 1237–1243, 2016.
48. Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, et al. Herpes Zoster Infection in Patients With Ulcerative Colitis Receiving Tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis.* 24:2258–2265, 2018.
49. Weisshof R, Aharoni Golan M, et al. Real-World Experience with Tofacitinib in IBD at a Tertiary Center. *Dig Dis Sci.* 64: 1945–1951, 2019.
50. 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; izaa093. doi: 10.1093/ibd/izaa093

Expert Opinions on the Current Therapeutic Management of Inflammatory Bowel Disease During the COVID-19 Pandemic: JAPAN IBD COVID-19 TASKFORCE, Intractable Diseases, the Health and Labor Sciences Research

Hiroshi Nakase¹, Takayuki Matsumoto², Minoru Matsuura³, Hideki Iijima⁴, Katsuyoshi Matsuoka⁵, Naoki Ohmiya⁶, Shunji Ishihara⁷, Fumihito Hirai⁸, Kouhei Wagatsuma¹, Yoshihiro Yokoyama¹, Tadakazu Hisamatsu³

1. Department of Gastroenterology and Hepatology, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan
2. Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Iwate Medical University, Morioka, Japan.
3. Department of Gastroenterology and Hepatology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan.
4. Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan.
5. Department of Gastroenterology and Hepatology, Toho University Sakura Medical Center, Chiba, Japan.
6. Department of Gastroenterology, Fujita Health University School of Medicine, Aichi, Japan.
7. Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, Shimane University, Izumo, Japan.
8. Department of Gastroenterology and Medicine, Fukuoka University Faculty of Medicine, Japan.

Abstract

The COVID-19 pandemic, caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has influenced all medical systems. This outbreak immediately affected gastroenterologists as well as global physicians worldwide. However, the comorbidity spectrum of digestive system in patients with COVID-19 remains unknown. Additionally, there are few data on the risk of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 aggravation in inflammatory bowel disease (IBD). Physicians and patients have great concern about whether IBD patients are more susceptible to SARS-CoV-2 infection and have worsened disease courses. Therefore, it is necessary to precisely ascertain the risk of SARS-CoV-2 infection and the COVID-19 severity in IBD patients and to acknowledge the IBD

management during the COVID-19 pandemic with clinically reliable information from COVID-19 cohorts and IBD experts' opinions.

In this review, we highlight gastrointestinal symptoms in COVID-19 and clinical questions regarding IBD management during the COVID-19 pandemic and make comments corresponding to each question based on recent publications. At the moment, we propose four key points as follows: (1) no evidence that IBD itself increases the risk of SARS-CoV-2 infection, (2) to basically prioritize the control of disease activity of IBD (3) no need for physicians to suddenly discontinue immunomodulatory or biologic therapy in patients with quiescent IBD, and (4) a need for careful observation of elderly (>60 years old) and IBD patients receiving corticosteroid treatment during the COVID-19 pandemic.