

2020/5/22

厚生労働科学研究費 難治性疾患等政策研究事業
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(久松班)

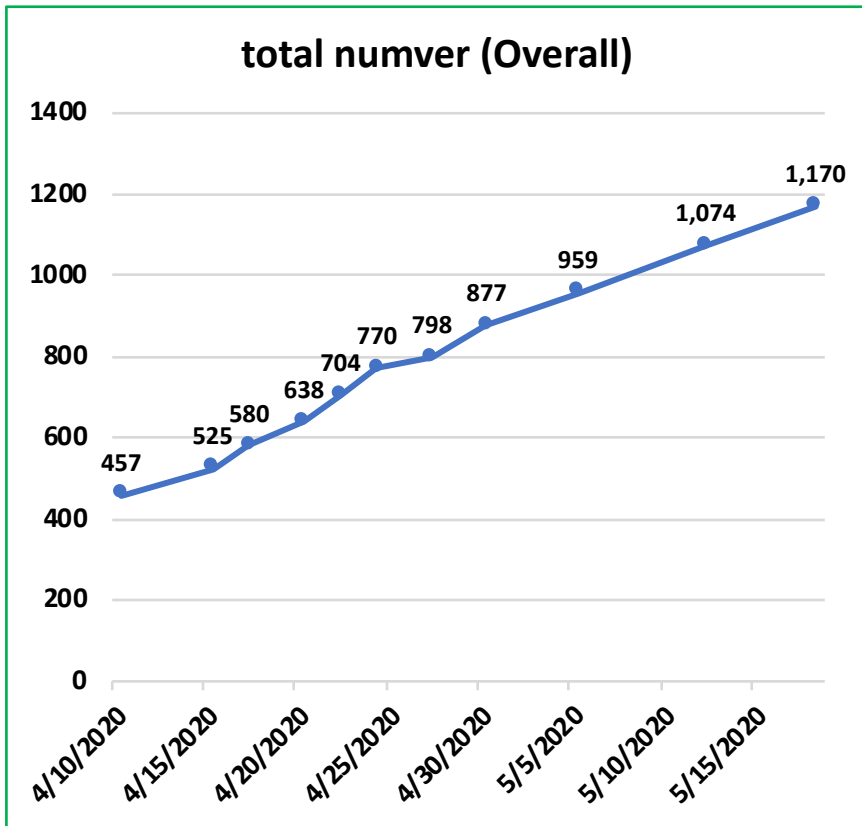
Weekly Summary of Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion (**SECURE-IBD**)

JAPAN IBD COVID-19 TASKFORCE MEMBER

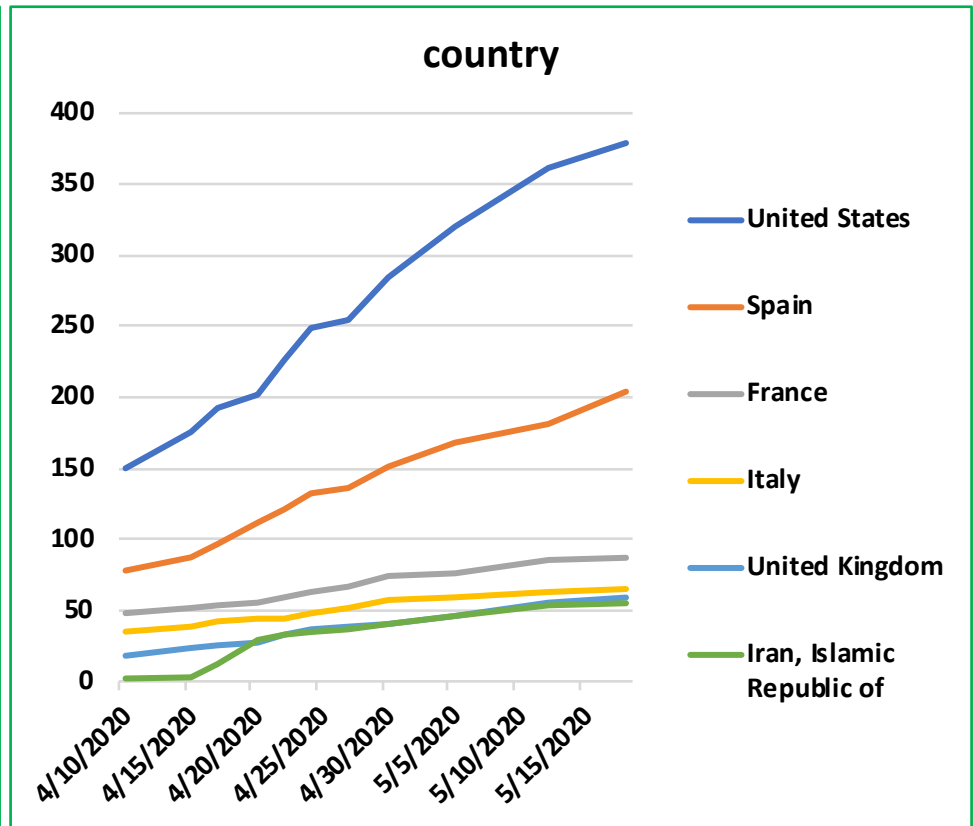
松本主之 松岡克善 松浦 稔 大宮直木
飯島英樹 平井郁仁 石原俊治 仲瀬裕志
久松理一

Brenner EJ, Ungaro RC, Colombel JF, Kappelman MD.
SECURE-IBD Database Public Data Update.
covidibd.org. Accessed on **May /18/2020**.

COVID19感染IBD患者数の推移

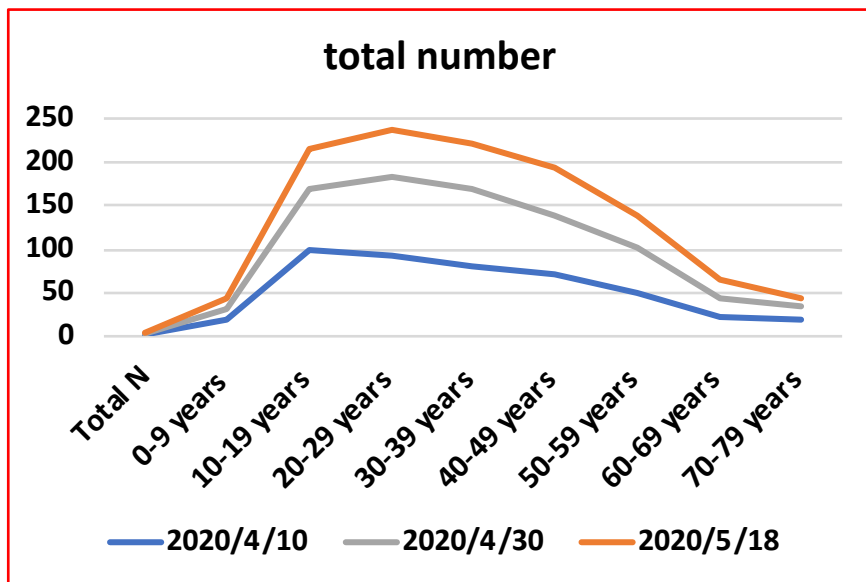


感染者数上位6カ国

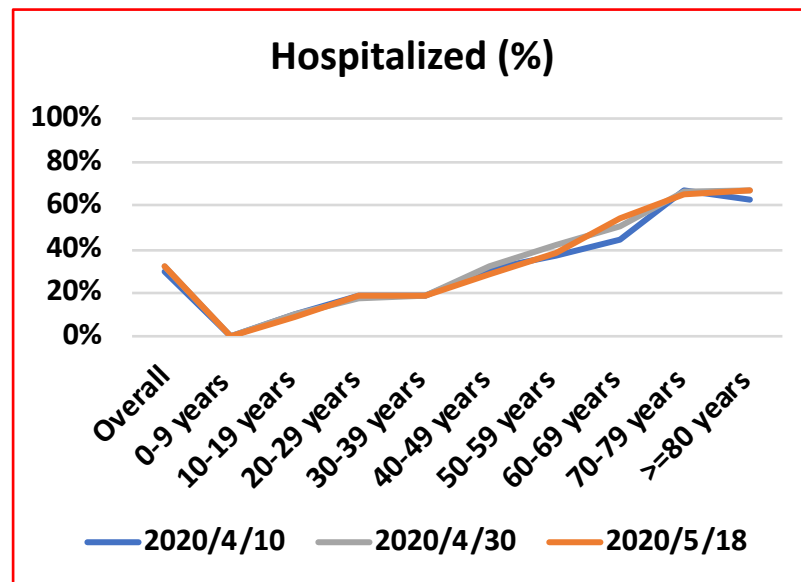


- アメリカ、スペインは増加傾向が続いている。
- フランスの増加がやや緩やかになっている。

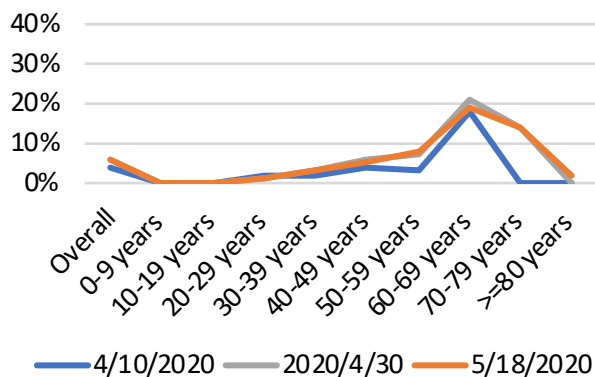
感染患者の年齢分布



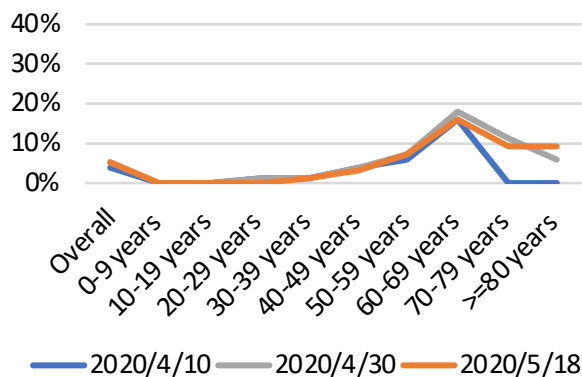
入院患者年齢分布



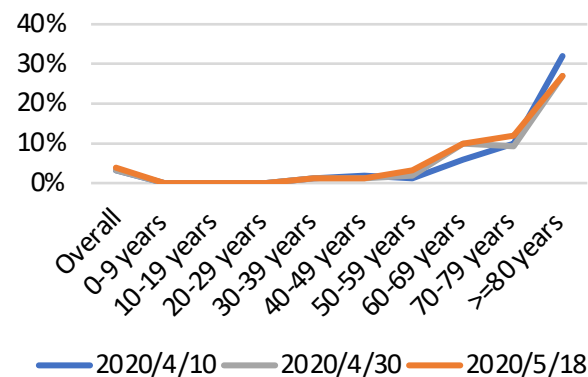
ICU (%)



Ventilator (%)

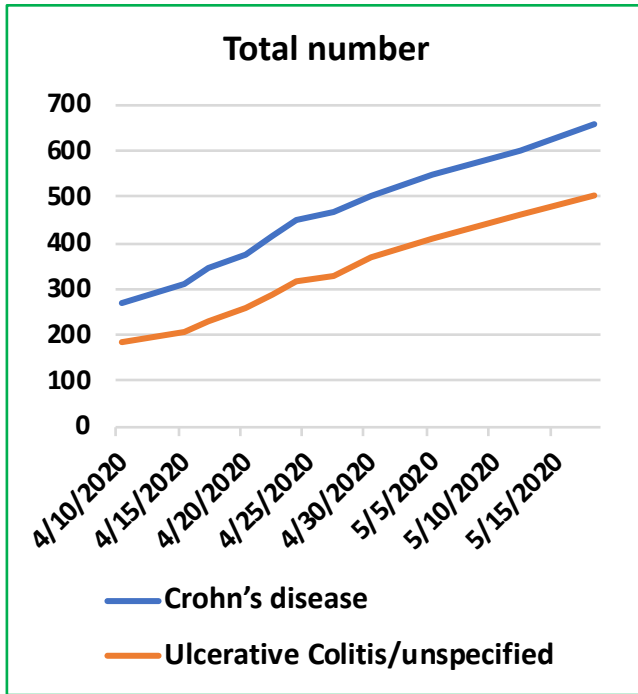


Death (%)

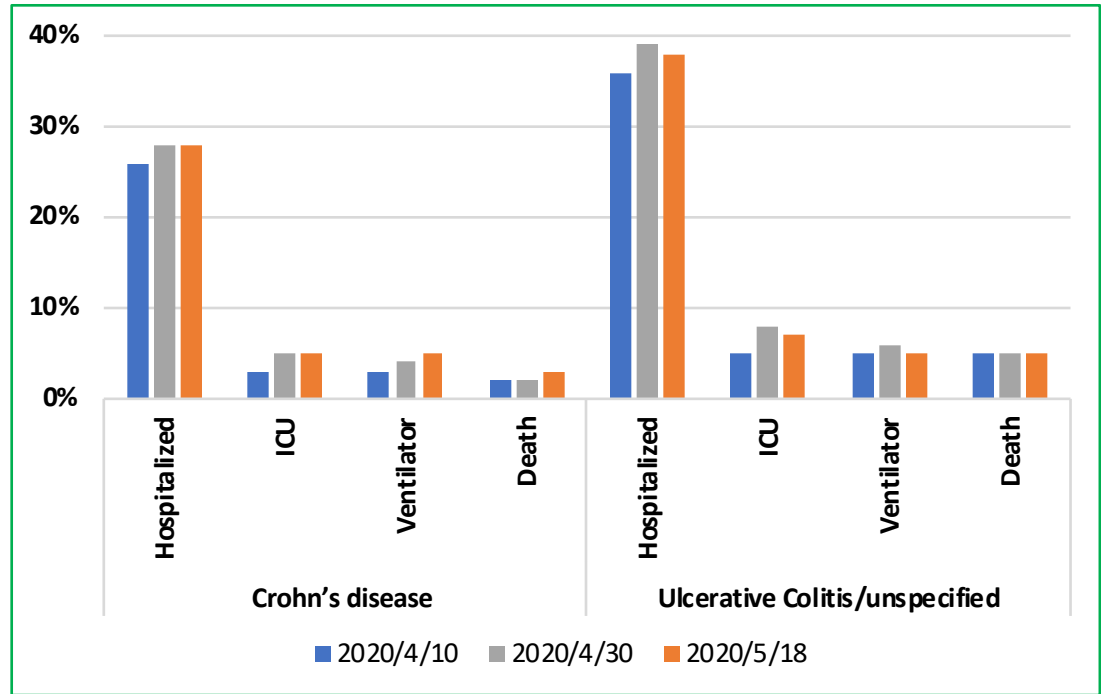


- 年齢分布のピークが20-29歳から30-39歳に変化している。
- 高齢者のICU管理率や人工呼吸器管理率は上がり止まっている。
- 高齢者の高い死亡率の減少は現在も認めていない。

疾患別患者数

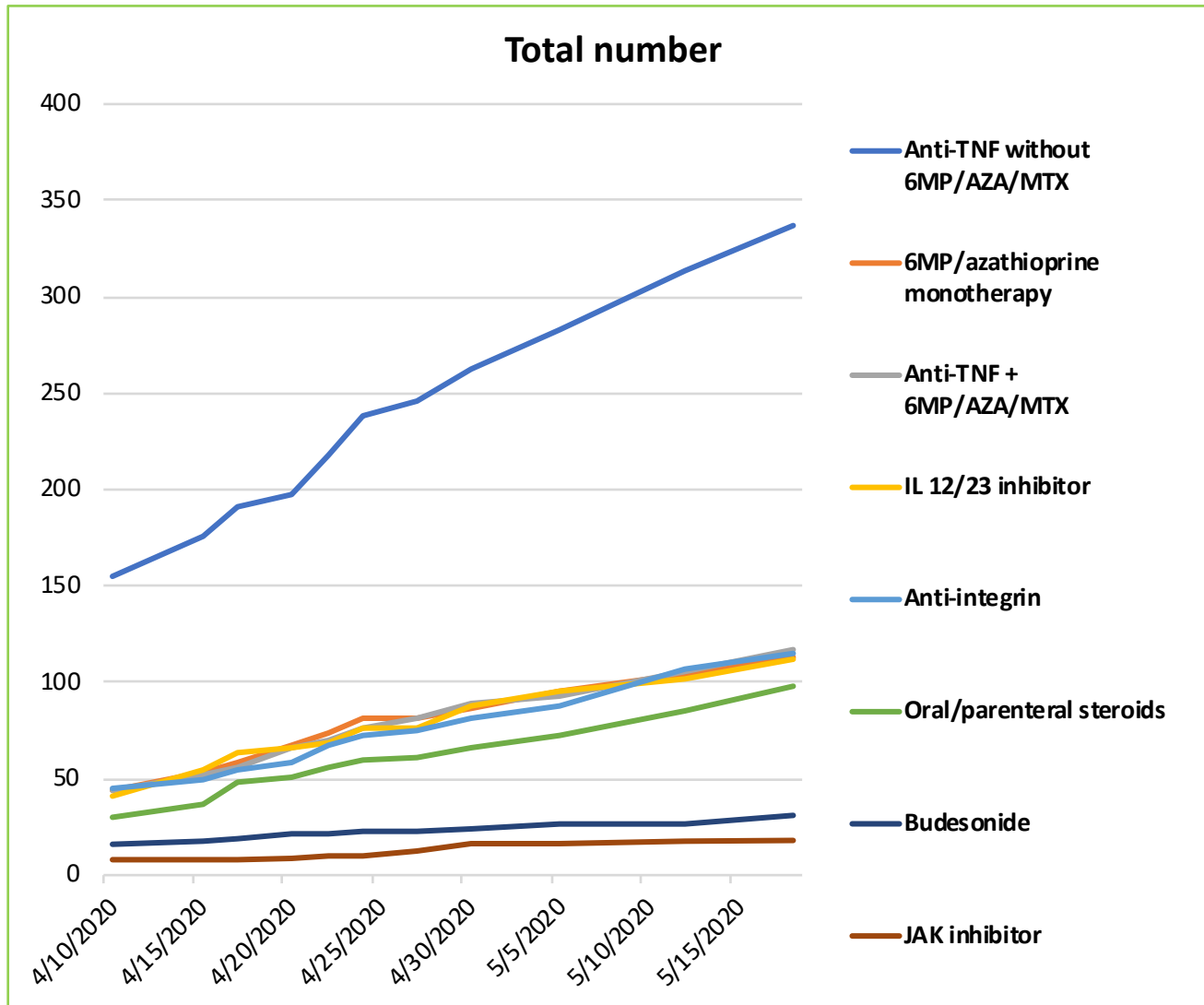


疾患別重症度の割合



➤ クローン病のICU管理率、人工呼吸器管理率、死亡率がやや増加傾向にある。

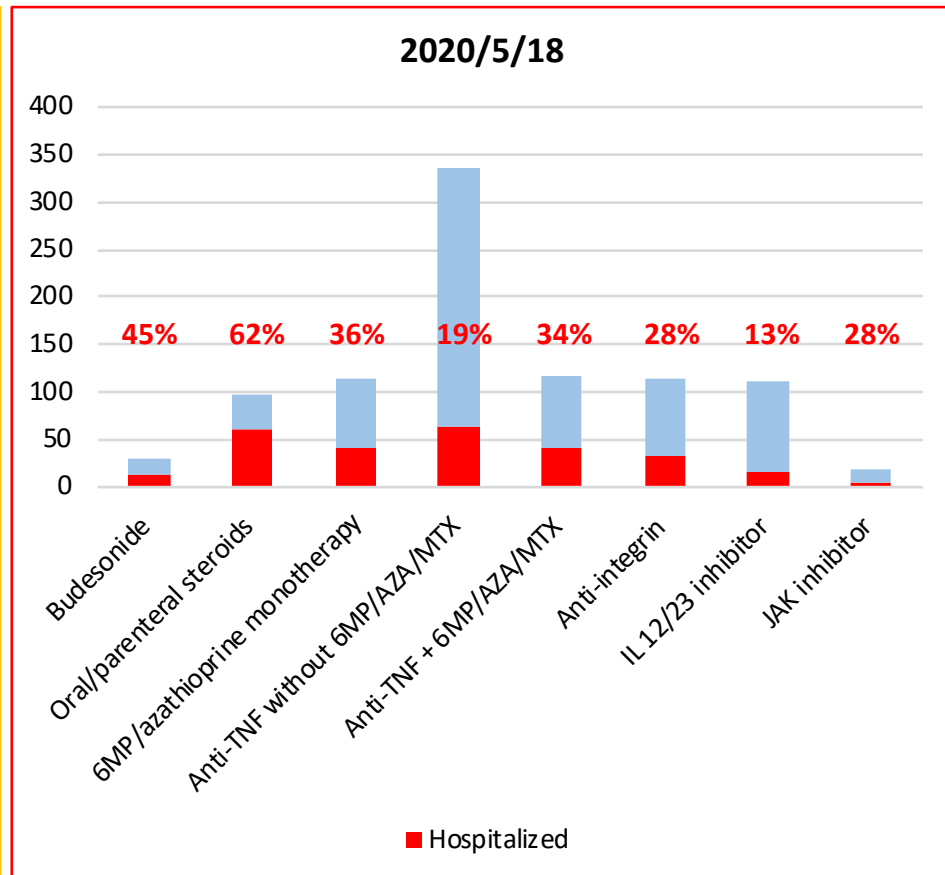
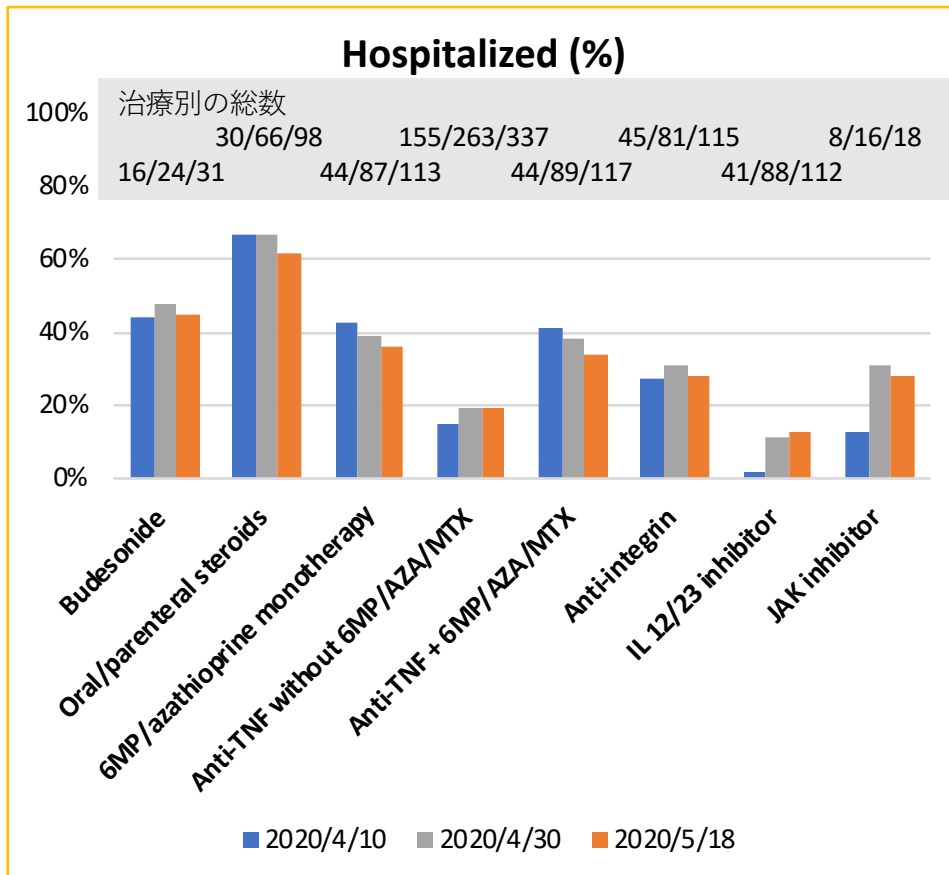
治療別の患者数



➤ BudesonideやJAK inhibitorは症例数の増加がなく、重症度の評価は難しい。

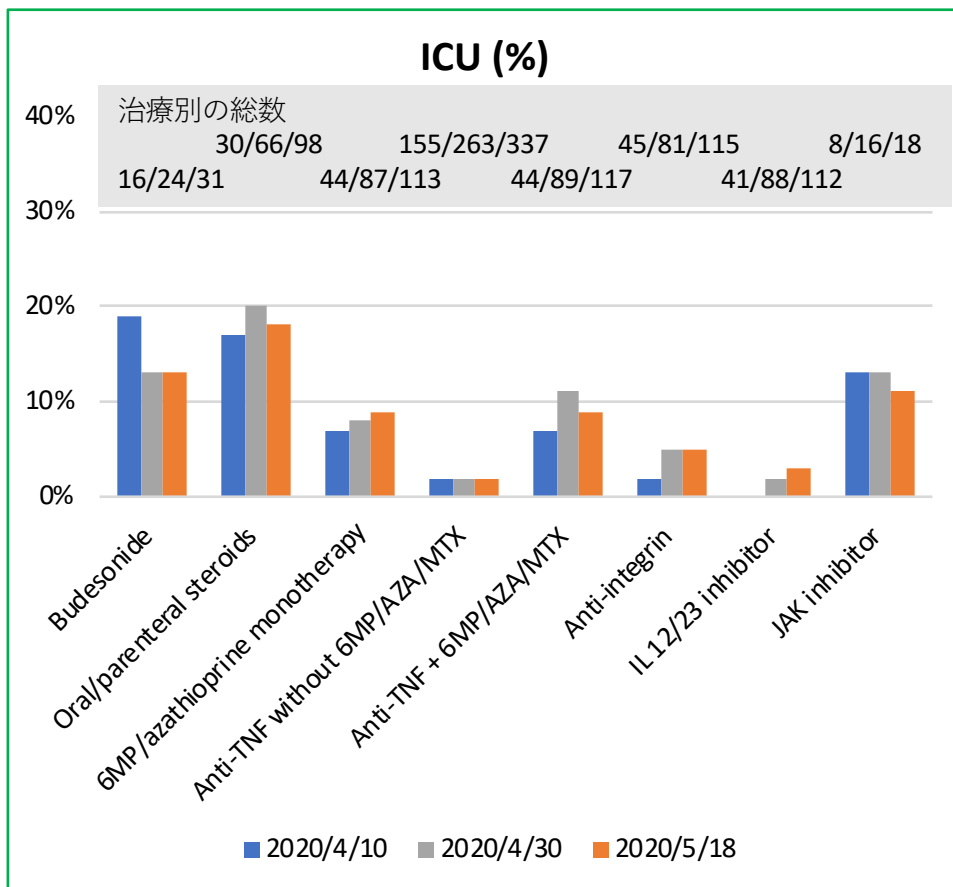
治療別の入院率の推移

治療別の総数と入院率

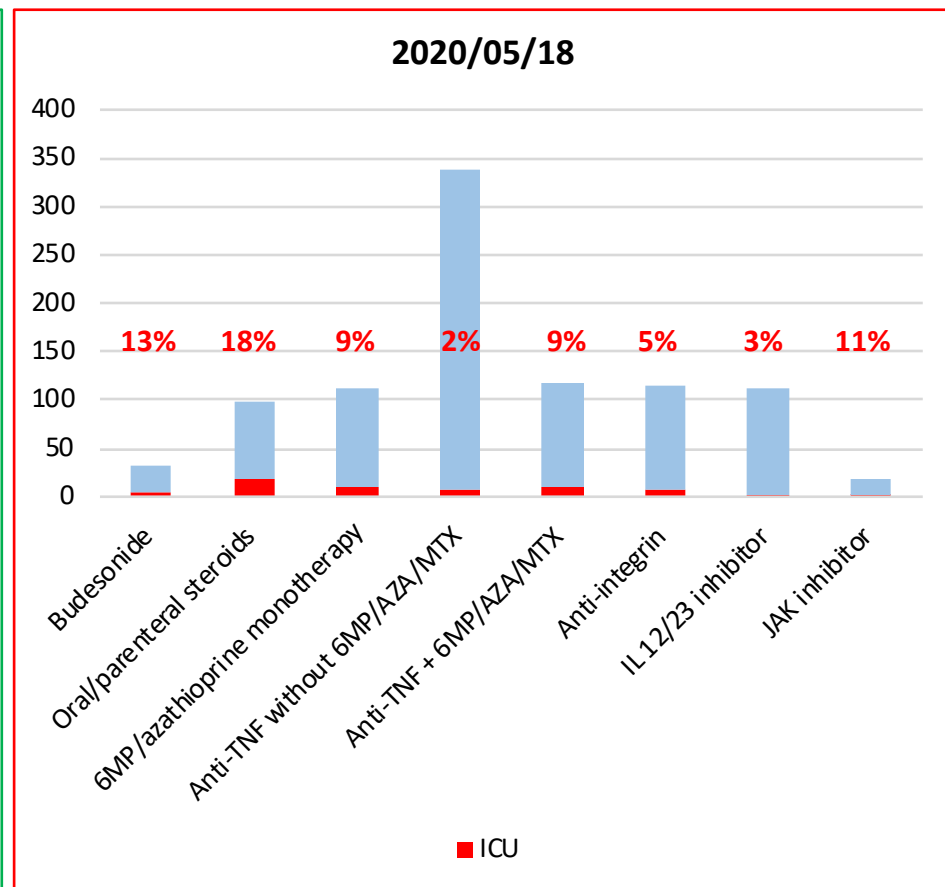


- 入院率はsteroidsで高値、Anti TNF without 6MP/AZA/MTXで低値が続いている。
- IL 12/23 inhibitorの入院率はやや増加傾向にはあるが、現時点では低値である。

治療別のICU管理率の推移



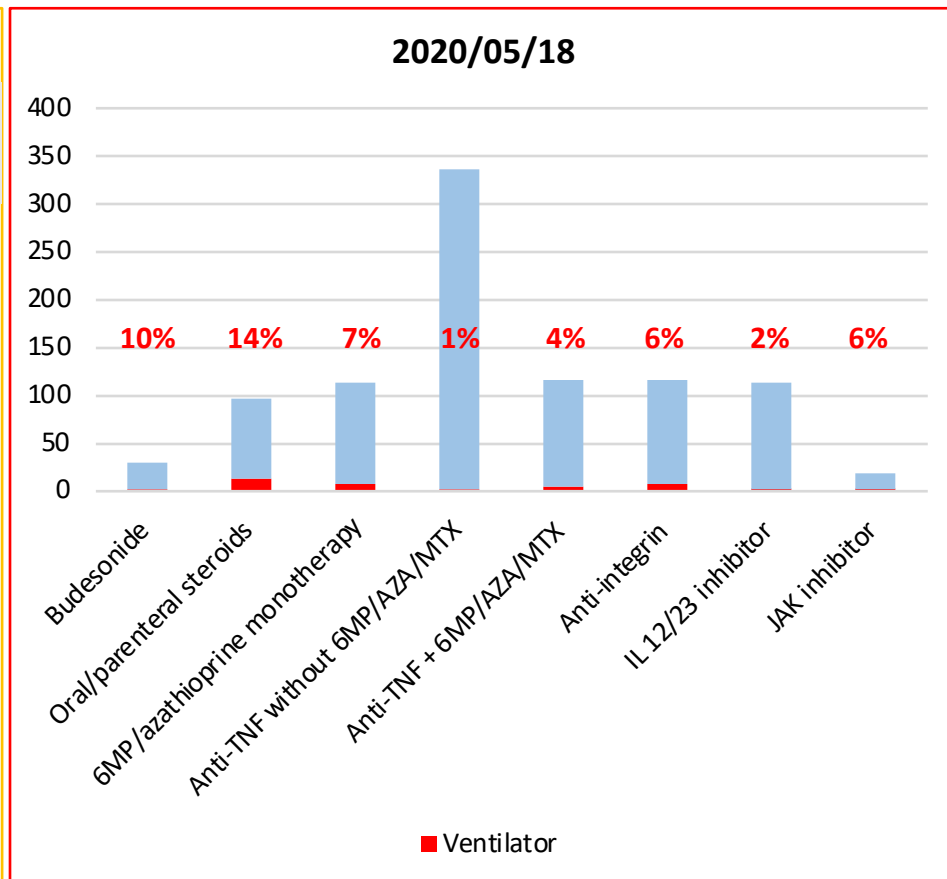
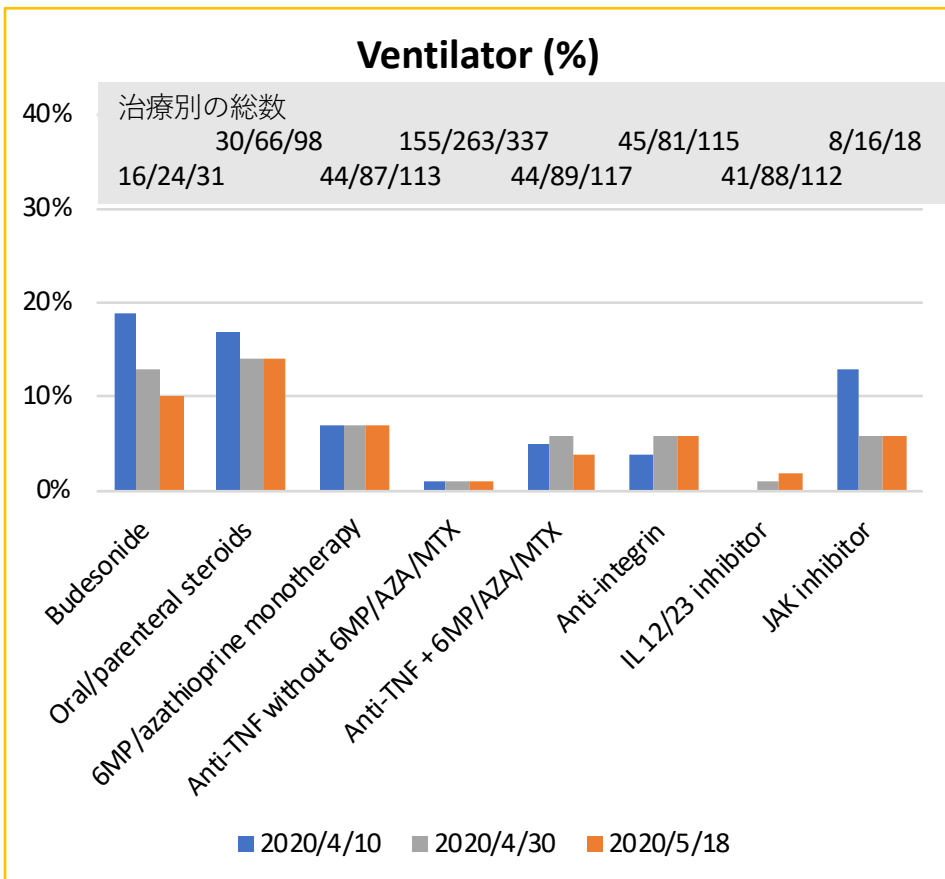
治療別の総数とICU管理率



- ICU管理率もsteroidsで高値、Anti TNF without 6MP/AZA/MTXやIL 12/23 inhibitorで低値が続いている。

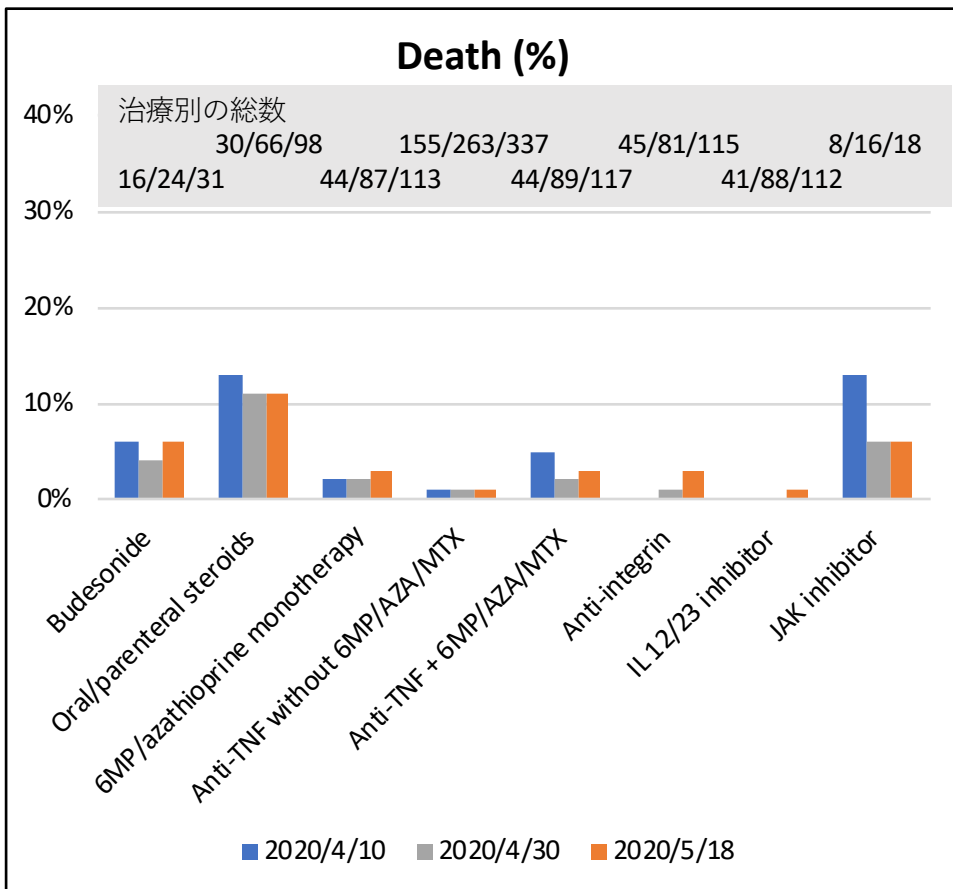
治療別の人工呼吸器管理率の推移

治療別の総数と人工呼吸器管理率

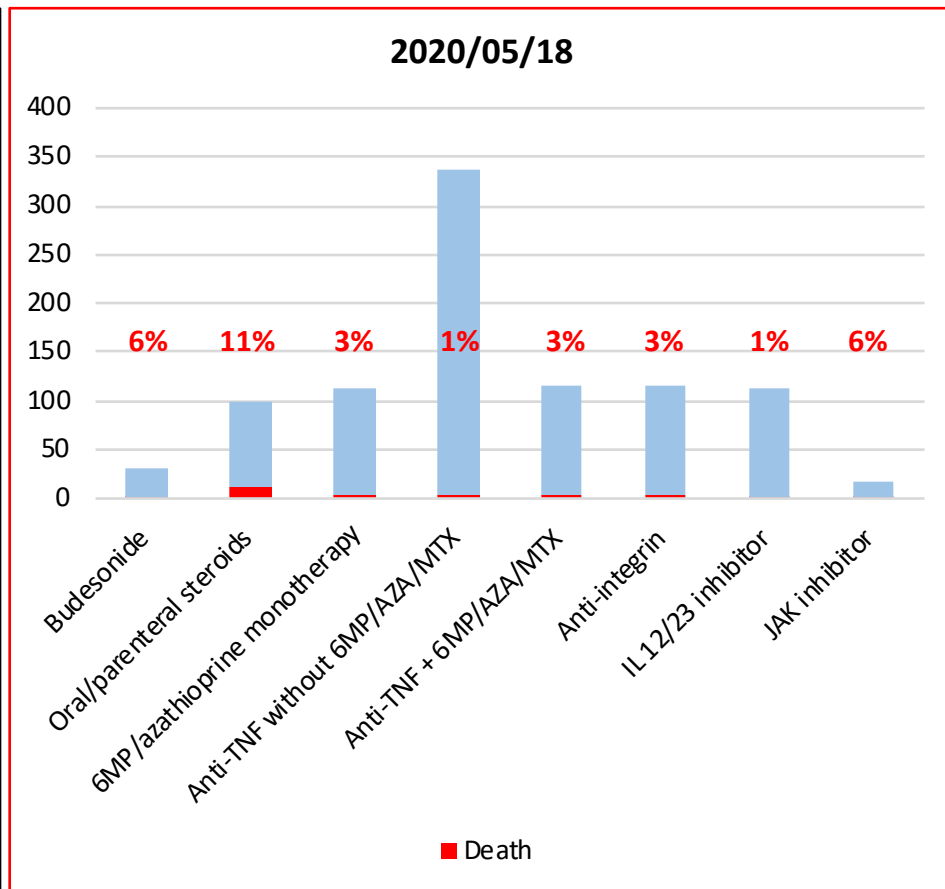


- 人工呼吸器管理率もsteroidsで高値、Anti TNF without 6MP/AZA/MTXやIL 12/23 inhibitorで低値が続いている。

治療別の死亡率の推移



治療別の総数と死亡率



- 死亡率もsteroidsで高値、Anti TNF without 6MP/AZA/MTXやIL 12/23 inhibitorで低値が続いている。
- Anti-integrinの死亡率がやや増加傾向にある。

SECURE-IBD の解析の結果が Gastroenterology に報告されました。 (**Brenner EJ et al. Corticosteroids, but not TNF Antagonists, are Associated with Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results from an International Registry. Gastroenterology May 8 PII: S0016-5085(20)30655-7 DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.032>**)

今回、その要約と内容に関する Taskforce からの意見を報告致します。要約を以下に記載しますが、この解析結果は登録されたデータをもとに後向きに解析で得られたもので、各国々・地域・医療機関の医療体勢・事情が影響している可能性があります。

【論文の要約】

対象: COVID-19 が確認された IBD 患者 525 名 (33 ヶ国)

結果:

- 1) 重症(ICU/呼吸器/死亡) 37 名 (7%)、入院 161 名 (31%)、死亡 16 名 (3%)
- 2) 年齢調整死亡率比 (各国から報告されている一般人口における死亡率との比): 1.8 (vs 中国) [95%CI; 0.9-2.6], 1.5 (vs イタリア) [95% CI; 0.7-2.2], 1.7 (vs アメリカ) [95%CI; 0.9-2.5]
- 3) 重症化のリスク因子
 - 年齢増加(10 歳ずつ) (調整 OR 1.04 [95%CI; 1.01-1.02])
 - 2 つ以上の合併症 (調整 OR 2.9 [95%CI; 1.1-7.8])
 - 全身性副腎ステロイド (調整 OR 6.9 [95%CI 2.3-20.5])
 - Sulfasalazine/5-ASA (調整 OR 3.1 [95%CI 1.3-7.7])
- 4) TNF 阻害薬は有意なリスク因子ではなかった (調整 OR 0.9 [95%CI; 0.4-2.2])

【Taskforce の見解】

- A. 年齢については、中国、イタリア、米国ともに 70 歳以上 (米国は 65 歳以上) で死亡数が増えていることから、**高齢者で重症化、死亡のリスクが高まることは明らかである。ただし、これは一般人口における COVID-19 のリスクと同じと考えられる。**
- B. 重症化リスク因子の中でステロイドの結果が注目される。SECURE-IBD weekly summary でも指摘してきたが、本論文において、ステロイドは ICU 管理・人工呼吸器装着・死亡に

関する臨床経過の有意な因子であると報告されている。従って、ステロイドは COVID-19 そのものを増悪させる可能性がある。また、ステロイド投与患者中、COVID-19 による 4 名の死亡が報告されている。その中には他の免疫疾患の合併や重症 UC に対してステロイドと他の免疫抑制薬を併用している患者が含まれていた。ただし、この結果には様々な交絡因子が影響している可能性がある。しかしながら、**COVID-19 pandemic 状況下では、ステロイドと他の免疫抑制剤による多剤併用には十分注意すること、ステロイドの不必要な長期使用は避けることを考慮すべきである。**

- C. 本論文では、Sulfasalazine/5-ASA が重症化のリスク因子として抽出された。しかしながら、この解析結果は慎重に解釈すべきである。まず Sulfasalazine/5-ASA 投与率が全体の 22.3%と低く、使用の仕方や患者背景が同剤を基本治療と考えている日本とは異なることが予想される。Sulfasalazine/5-ASA が投与中に COVID-19 で死亡した患者群の特徴として、(1) 全例が、UC 患者である (2)5-ASA 単独治療中に死亡した患者は高齢者が多く (80 歳以上が 6 中 4 人)、何らかの併存疾患 (癌など) を有していた、などが挙げられる。また、他の感染症においては 5-ASA 製剤投与は重症化のリスクとして指摘されていない。一方で、本報告では年齢・合併症などを調整しても Sulfasalazine/5-ASA が重症化のリスク因子として残っていることから、さらなるデータの蓄積は必要である。**Taskforce としては、この結果だけをもって 5-ASA 製剤投与を中止する必要はないと判断している。**
- D. SECURE-IBD weekly summary でも TNF 阻害薬単独治療患者での重症化率が低いことを指摘してきたが、本報告でも **TNF 阻害薬は COVID-19 重症化の有意なリスク因子として抽出されなかった。**一方で、TNF 阻害薬投与を受けている COVID-19 患者が 43.4%もいることに注意を払う必要がある。現時点では、TNF 阻害薬の SARS-CoV-2 感染や COVID-19 自体への治療効果は明らかとなっていない。TNF 阻害薬と免疫調節薬の併用患者では、TNF 阻害薬単剤投与患者に比べ入院あるいは死亡リスクが高く (調整 OR 5.0 [95%CI; 2.0-12.3])、免疫調節薬の併用には注意が必要と考えられる。