厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
「ベーチェット病と COVID-19」

岳野光洋、櫻庭未多（日本医科大学武蔵小杉病院　リウマチ・膠原病内科）、
桐野洋平（横浜市立大学　幹細胞免疫制御内科学）、桑名正隆（日本医科大学
リウマチ・膠原病内科）

研究要旨
ベーチェット病（BD）患者の COVID19 罹患に関連する情報を文献および web 上より収集し、国内発症例を含めた COVID19 合併 BD 患者の報告例について、BD の病歴、病型を含めた感染前の患者背景、COVID 感染自体の症状・治療・転帰、感染に伴う BD 症状増悪の有無、感染前後の BD に対する治療の調節などについて検討した。現時点において、BD 患者が特に発症や重症化リスクが高いというデーターはなく、また、COVID 感染罹患による BD の再燃なども明らかなものは報告されていないが、血管病変の増悪リスクに関しては、国際的に検討が進められている。
研究班ではこれらの情報については、逐次、研究班ホームページで公開している。また、今後、ワクチンの BD への影響に関する情報を、先行して投与されている諸外国から収集するだけでなく、AMED 研究と連携して、日本国内のレジストリを用いて収集する予定である。

A. 研究目的

COVID-19 感染症肝蔓延化の状況において、慢性疾患患者にとって、その基礎疾患や治療が COVID-19 感染の発症、重篤化のリスクに影響するかどうか、あるいは COVID-19 感染が基礎疾患の病状にどう影響を与えるかは大きな関心事であり、ベーチェット病（BD）もその例外ではない。本研究では COVID19 感染症の BD への影響に関連する国内外の情報を収集、解析し、患者会やホームページを通じて、正しい情報を患者、国民に提供する。

B.　研究方法

COVID19 合併 BD 患者に関する文献的報告、国際 BD 学会（ISBD）ホームページ上の報告の情報を収集した。個々の症例においては、BD の病歴、病型を含めた感染前の患者背景、COVID 感染自体の症状・治療・転帰、感染に伴う BD 症状増悪の有無、感染前後の BD に対する治療の調節などについて検討した。

また、国内報告例 1 例についても同様の検討を行った。

C.　研究結果

トルコとスペインからそれぞれ 10 例および 4 例の COVID-19 合併ベーチェット病患者のケースシリーズが報告されている(表 1)。感染判明後の B 病に対する治療では、TNF 阻害薬は 3 例全例、免疫抑制薬は 5 例中 4 例で休薬されていたが、プレドニゾロンは 4 例全例で継続され、コルヒチンは 5 例中 1 例でのみで休薬されていた。経過中 6 例で B 病症

状の悪化の報告がるが、ほとんど皮膚粘膜症状、関節痛であり、1例で新規の深部静脈血栓症を発症した。肺炎は7例で報告され、1例で死亡した。

国際ベーチェット病学会のホームページでは、トルコを含めたヨーロッパ諸国からの7症例について記載されており、感染判明後もインフリキシマブを予定通り継続した例も見られた（表2)。また、B病に対するコルヒチンやインタフェロン-α治療が保護的に働く可能性について示唆されている。

2021年1月22日のISBD webinarにおいて、諸外国よりさらに多くの症例が報告された。また、国内では以下の症例が報告された。

[国内症例]

横浜市立大学附属病院のベーチェット病レジストリ研究に参加している219例のうち2020年度にCOVID19のPCR陽性となった症例は1例のみであった（0.46%)。症例は血管型ベーチェット病の30代男性でアザチオプリン・コルヒチン投与中であった。発熱・全身倦怠で発症し、受診。血管型であり血栓症が懸念され入院され、抗凝固剤にて加療されたものの、経過中肺炎や血栓症の発症は認めず、退院となった。

D. 考察

COVID19感染合併BD患者の頻度は、概ね一般ポピュレーションにおける感染蔓延度に相関し、BD好発地域であっても、比較的感染がコントロールされている韓国、日本において本稿で報告した1例以外の情報は得られていない。現時点では、B病で特にCOVID19感染リスクや重症化リスクが高いという知見は得られていない。また、B病の治療に使用されるI型インターフェロンやコルヒチンはCOVID19感染の治療や予防にも期待されており、特にI型インターフェロン使用患者では罹患が少ない可能性が指摘されている。

報告例のCOVID19感染症に対する治療は国によって違いはあるものの、各国の特に基礎疾患がない患者と相違はない。また、感染判明後のB病治療についてはコルヒチンおよびステロイドは継続、免疫抑制薬および生物学的製剤はケースバイケースで継続の可否を判断しているのが現状である。また、1例にすぎないが、COVID19の病態でも注目されている新規血栓症発症例もあり、B病の血栓リスクを考えると十分注意する必要があるかもしれない。国内症例ももともと肺血栓症があったこともあり、血栓病変の出現に留意し、アピキサバンよりワルファリンに変更して、血栓再発の対策としていた。国際ベーチェット病学会の次回ISBD webinar (7月4日予定)もでも「Vascular Manifestations of Behçet's Disease – similarities and differences to COVID-19」として血管病変に話題が討論される予定である。

さらに、慢性疾患患者の関心はワクチン接種の影響にも向けられている。RNAあるいはDNAをベースとしたワクチンは人類史上初めてであり、多くのPathogen-associated molecular pattern molecules (PAMPs)のセンサーが疾患感受性遺伝子として同定されているBDにおいては接種による影響も懸念されている。今後、ワクチンのBDへの影響に関する情報を、先行して投与されている諸外国から収集するだけでなく、AMED研究と連携して、日本国内のレジストリを用いて収集する予定である。

E. 結論

BD患者は特にCOVID19感染症の罹患リスク、重症化リスクが高いというわけではなく、感染後のBD病状の変化にも一定の傾向は得

られていない。現時点で注目されているのは、血管病変への影響であり、また、今後、ワクチンの病状への影響についても注意していく必要がある。

また、本研究の成果は国民向けに平易な言葉で研究班ホームページ上の提示した（添付資料参照）。

F.　研究発表

1）国内

口頭発表	0 件
原著論文による発表	0 件
それ以外（レビュー等）の発表	0 件

2）海外

口頭発表	1 件
原著論文による発表	1 件
それ以外（レビュー等）の発表	0 件

1. 論文発表

原著論文

Zouboulis CC, van Laar JAM, Schirmer M, Emmi G, Fortune F, Gül A, Kirino Y, Lee ES, Sfikakis PP, Shahram F, Wallace GR Adamantiades-Behcet's disease (Behcet's disease) and COVID-19. .J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Apr 29. doi: 10.1111/jdv.17325. Online ahead of print.

2.　学会発表

口頭発表　1 件

Kirino Y, A case of COVID19 in a Japanese Behcet’s Disease patient. ISBD web meeting Jan 22, 2021, web 講演.

G.　知的所有権の取得状況

4　特許取得

なし

5　実用新案登録

なし

6　その他

なし

表 1. トルコ 1)、スペイン 2)からのケースシリーズまとめ

症例	年齢/性	主病変	BD に対する治療		感染後の BD の症状	COVID-19 感染症		転帰
			感染前	感染症罹患中		肺炎	治療	
1	38/F	眼	なし	なし		あり	OTV, FPV, HCQ, AZM	死亡
2	36/M	神経、眼	ADA, AZA, PSL	PSL	DVT 新規発症	あり	OTV, FPV, HCQ, AZM, PSL	生存
3	46/F	皮膚粘膜	COL	COL	関節痛	あり	OTV, HCQ, AZM	生存
4	44/F	血管	IFX, COL	なし		あり	OTV, HCQ, AZM	生存
5	50/F	眼	COL	COL	口腔内潰瘍	あり	HCQ, AZM	生存
6	56/M	皮膚粘膜	COL	COL		あり	FPV, HCQ, enoxaparine	生存
7	20/F	皮膚粘膜	COL	COL	口腔内潰瘍	なし	HCQ	生存
8	41/M	皮膚粘膜	AZA, PSL	なし		なし	OTV, HCQ, AZM, PSL	生存
9	38/M	眼	AZA	なし			HCQ	生存
10	33/M	眼	ADA	なし		なし	OTV, HCQ, AZM	生存
11	40/F	眼、血管	MTX, PSL	PSL		あり	Lopinavir/ritonavir, HCQ, AZM	生存
12	51/F	皮膚粘膜	COL	なし		なし	Lopinavir/ritonavir, HCQ, AZM	生存
13	37/F	眼	AZA, COL, PSL	AZA、COL、PSL		なし	Lopinavir/ritonavir, HCQ, AZM	生存
14	47/F	皮膚粘膜	Pentoxifylline	なし		なし	なし	生存

1) Espinosa G, et al. Ann Rheum Dis. 2020 Jul 21:annrheumdis-2020-217778. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217778. Online ahead of print

2) Yurttaş B,et al. Intern Emerg Med. 2020 Nov;15(8):1567-1571.

表 2 国際ベーチェット病学会ホームページ上の症例提示のまとめ*

症例	報告日 地域	年齢	性別	主病変	BD に対する治療		感染後の BD の症状	COVID-19 感染症	
					感染前	感染罹患中		肺炎	治療
1	9 月 10 日 オランダ	34	F	眼	AZA, PSL	PSL		なし	
2	9 月 10 日 オランダ	28	M	血管	COL, Apremilast	COL		なし	
3	6 月 22 日 トルコ	36	M	血管	IFX, AZA	IFX, AZA		なし	HCQ
4	6 月 19 日 スペイン	73	M	眼、腸 管、血管	なし			なし	
5	6 月 19 日 スペイン	63	F	眼	COL	COL, PSL	皮膚粘膜 症状悪化	なし	
6	6 月 12 日 オランダ	54	M	血管	AZA, COL			あり	抗菌薬・ 酸素投与
7	4 月 20 日 オランダ	21	F	神経	IFX, COL			あり	抗菌薬・ 酸素投与

*https://www.behcetdiseasesociety.org/4/news/9/bd-and-covid-19-management-advice-for-clinicians (2020/10/3 の時点、現在は掲載終了)

参考資料　https://www.nms　behcet.jp/patient/covid/index.html
ベーチェット病と新型コロナウイルス(COVID-19)感染症に関する情報

新型コロナウイルス(COVID-19)の流行に伴い、ベーチェット病への影響はどうなのか不安を持つ患者さんも少なくないかと思います。一般的に言われているマスクの着用、手指消毒の徹底、三密（密集、密接、密閉）を避けるなどはベーチェット病の患者さんでも変わることはありませんので、本ホームページでは、できるだけベーチェット病に関連する情報を中心にお伝えしたいと思います。

今後、情報が蓄積されるにつれ、その内容も変わる可能性があることについては、ご承知おきください。

Q1. ベーチェット病患者は感染しやすいか？

現時点で、ベーチェット病が特に COVID-19 に罹患しやすいというデータはなく、その情報も限られています。

Q2. ベーチェット病の治療は COVID19 感染に影響するか？

ベーチェット病に対する治療薬、コルヒチン、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、TNF 阻害薬により、COVID-19 にかかりやすくなるというデータはありません。感染の疑いがなく、特に担当医からの指示がない場合は、これまで通りに治療を継続してください。

Q3. COVID-19 感染に罹った場合、ベーチェット病に対する治療はどうするか？

万一感染したさいには、患者さんの状況に応じた対応が必要になります。ベーチェット病の治療薬に関しては担当医と連絡を取り、投薬の指示を受けてください。自己判断での中止や減量は禁物で、特に副腎皮質ステロイドは中断しないようにして下さい。これまでの論文、web 上に報告された COVID-19 感染を合併したベーチェット病患者においては、副腎皮質ステロイド、コルヒチンは継続され、免疫抑制薬、抗 TNF 抗体製剤についてはケースバイケースで対応されています。特に重症化した場合、日ごろのかかりつけの病院と別の感染症指定医療機関に入院する可能性もありますので、入院担当医と日ごろの主治医との間で十分連絡を取っていただくことも重要になります。

Q4.　COVID-19 感染に罹った場合、ベーチェット病患者は重症化しやすいか？

これまでのところ、特に重症化しやすいという報告はないようです。

Q5.　　COVID-19 感染に罹った場合、ベーチェット病自体が悪化する可能性があるか？

COVID-19 感染罹患と症状増悪との関連は明確には示されていません。これまでの報告では、一部の患者に口腔内アフタ性潰瘍など皮膚粘膜病変の症状が出現や新規の深部静脈血栓症が出現した症例が報告されていますが、抗 TNF 抗体製剤の休薬などもあり、感染の疾患活動性にどれくらい影響したかは判断できません。COVID-19 感染時に血栓形成リスクが増大することはベーチ

ェット病に限ったことではりませんが、注意すべきと思われます。

Q6. ワクチンを接種すべきか？

ステロイド、免疫抑制薬、生物学的製剤では生ワクチンは禁忌になりますが、現在、COVID-19に対するワクチンはメッセンジャーRNA ワクチンあるいはウイルスベクターワクチンですので、これらの治療のための接種できないということはありません。

日本リウマチ学会では関節リウマチや膠原病患者で、ステロイドをプレドニゾロン換算で 5mg/日以上または免疫抑制剤、生物学的製剤、JAK 阻害剤のいずれかを使用中の患者は他の人たちよりも優先して接種した方がよいとされており、このことはベーチェット病患者にも当てはまると考えられます。実際、2021 年 1 月に国際ベーチェット病学会の臨時会議では接種することが前提で討論が進められました（学会報告にリンク）。

メッセンジャーRNA ワクチンやウイルスベクターワクチンはこれまでにどの感染病原体のワクチンとしても使われたことがないものですので、安全性に関しては今後も情報を蓄積していく必要はあると思われます。

個々の患者さんの状態もよりますので、担当医とよく相談したうえで接種の可否を判断してください。

Q7. ワクチン投与のベーチェット病への影響は？

十分な情報はありません。COVID-19 ウイルス感染自体がベーチェット病増悪を来すかどうかも明らかではありません。ワクチンに含まれるはウイルスの一部のメッセンジャーRNA にすぎませんので、理論的にはそれほど危険とは考えにくいかもしれません。他のリウマチ性疾患と異なるベーチェット病特有のものとして針反応がありますが、そのために接種を控えるべきとは考えられていません。

また、リウマチ系疾患全般において病気が落ち着いていない時のワクチン接種は推奨できないとされています。ベーチェット病が悪化した場合は、その治療を優先させ、可能であれば、疾患活動性が安定した時期での投与が望ましいと考えられます。

Q8. ワクチン接種時の治療はどうするか？

日本リウマチ学会ホームページの記載、先の国際ベーチェット病学会の臨時会議でも、通常のワクチンと同様、原則としてステロイド、免疫抑制薬を中止・減量する必要はないとされています。生物学的製剤の種類によっては対応が必要なものもありますが、ベーチェット病の使われる TNF 阻害薬もスケジュール通り投与してよいであろうとされています。個々の患者さんの状態もよりますので、具体的にどうするかについては、担当医とご相談ください。

なお、ワクチンに関する記載は、メッセンジャーRNA ワクチンやウイルスベクターワクチンを前提としたものであり、有効性や安全性の情報は今後蓄積されてくること、また、他の新規ワクチンにはかならずしも当てはまらない可能性もあることにご留意ください。

関連情報　リンク先
日本リウマチ学会
https://www.ryumachi-jp.com/information/medical/covid-19_2/
日本炎症性腸疾患学会
http://www.jsibd.jp/office.html
日本感染症学会
http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31
日本環境感染症学会
http://www.kankyokansen.org/modules/news/index.php?content_id=328

国際ベーチェット病学会(International Society of Bechcet's disaes:ISBD)
http://www.behcetdiseasesociety.org/menu/57/clinical-experience-of-bd-and-cov%C4%B1d-19 。

冒頭にも書きましたよう、基本的な感染予防策はベーチェット病の罹患の有無に関係ありあせんので、これらの情報のも十分ご留意ください。

令和３年３月２日更新
日本医大武蔵小杉病院リウマチ膠原病内科
岳野　光洋