

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、副島 裕太郎、桐野 洋平、加藤 英明、平原 理紗、飯塚 友紀、吉見 竜介、
中島 秀明（横浜市立大学医学部 血液・免疫・感染症内科学）、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。

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（VC）の有効性、安全性について単施設（横浜市大）で検証された。BD 患者 141 例中 124 例（87.9%）に SARS-CoV-2 VC 接種歴があり、COVID-19 罹患 7 例では接種率が有意に低く、1 例は重症肺炎で死亡した。観察期間内、VC 接種後の副反応は既知のものにとどまり、明らかな BD 病状悪化は見られなかった。

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。また、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（VC）の有効性、安全性についても同様である。

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

1. COVID19 関連情報の集約

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。

2. 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（VC）の有効性、安全性の検証

横浜市大通院中の BD 患者 141 例につき、

SARS-CoV-2 VC 接種歴、接種に伴う副反応、BD 病状への影響、COVID19 罹患の有無およびその臨床経過につき情報を収集し、解析した。

C. 研究結果

1. COVID19 関連情報の集約

2021年3月の時点では、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あるが、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。

2. 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン(VC)の有効性、安全性の検証

BD患者141例中124例(87.9%)にSARS-CoV-2 VC接種歴があった(BNT162b 79.3%/mRNA-1273 20.7%)。COVID-19輪案患者は7例(5.0%)で、1例は重症肺炎で死亡した。多変量解析の結果、罹患例では有意にSARS-CoV-2 VC接種が少なかった($p=0.031$)。

VC副反応については、観察期間内でVC接種後に重症病型を発症した症例は認めなかった。VC接種6週後のSP抗体価は多変量解析で薬剤による差はみられなかった。VC接種6ヶ月後のSARS-CoV-2特異的T細胞数は患者背景や治療内容での差はみられなかったが、SP抗体価とは有意に正の相関がみられた($r=0.05$, $p=0.03$)。

BDの症状に関しては、8例(7.5%)でVC接種後にBD症状が出現したが、接種前のBDCAF(疾患活動性指標)が高い傾向にあり、VC接種の影響とは断定できず、重症病型の出現もなかった。

D. 考察

2021年3月の時点では、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かった。2022年3月の本邦の全人口における罹患率(0.46%)と比較すると、横浜市大の単施設の検討では、BD患者の罹患率(5.0%)はやや多かった。しかし、世界的にはBD患者の感染リスクが高いとする報告は少ない。COVID19感染罹患と治療の関連では、本研究では多変量解析の結果

COVID-19 罹患群では TNF 阻害薬投与が多い傾向だったが、むしろ保護的に働くという既報もある (Freites Nuñez DD, et al. *Ann Rheum Dis*, 2020)。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。

ワクチンの効果に関しては、今回の検により、BD 患者において SARS-CoV-2 VC 接種による COVID-19 発症抑制効果が確認された。

一方、COVID19 感染症およびワクチンが BD 病状にどう影響するかも懸念された。特に、2020 年ごろの重症例には血栓病変が形成されることが多く、BD 血管病変の増悪因子となる可能性が議論されていた。しかし、血管病変を含め、現時点まで有意な影響は報告されていない。

E. 結論

BD 患者は特に COVID19 感染症の罹患リスク、重症化リスクが高くない。また、COVID19 罹患やワクチンによる BD 病状への影響は、さほど大きいものではないと考えられる。

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	2 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
学会発表	

1. 副島裕太郎, 桐野洋平, 平原理紗, 飯塚有紀, 峯岸薫, 吉見竜介, 中島秀明: ベーチェット病患者の real-world における新型コロナウイルスワクチンの有効性・安全性(ワークショップ). 第 66 回日本リウマチ学会

総会・学術集会, 横浜, 2022, 4.

2. 副島裕太郎, 桐野洋平, 平原理紗, 飯塚有紀, 峯岸薫, 吉見竜介, 中島秀明: ベーチェット病患者における新型コロナウイルスワクチンの有効性・安全性. 第 5 回日本ベーチェット病学会, 横浜. 2022.11

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, Sfrikakis PP, Shahram F, Wallace GR Adamantiades-Behcet's disease (Behcet's disease) and COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(9):e541-e543

2. 学会発表

口頭発表	1 件
------	-----

1. 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

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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か不安を持つ患者さんも少なくないかと思えます。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ありませんが、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が、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ませんので、これらの情報のも十分ご注意ください。

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