

## JAPAN IBD-COVID 19 Taskforce の活動報告

研究分担者 氏名 仲瀬裕志 所属先 札幌医科大学医学部 消化器内科学講座 役職 教授

研究要旨：J-COSMOS の中間解析結果から、COVID-19 罹患炎症性腸疾患（IBD）患者のほとんどが非重症例であった。ステロイド使用と重症化の関連が示唆されたが、生物学製剤などの advanced therapy は重症化に寄与していなかった。J-DESIRE のデータから、コロナ禍において IBD 患者さんは中程度の不安を抱いていたことがわかった。SARS-CoV-2 感染患者数増加 1 ヶ月後に不安スコアの増加傾向が認められた。さらに、患者は、自分の考え、インターネット、テレビ、主治医を情報源として、IBD そのものとそれに対応する薬による感染リスクを評価していた。これらの結果から、パンデミック状況下において、感染症などに関する対応情報を患者さんに正確に提供することの重要性が示唆された

### 共同研究者

松本主之（岩手医科大学内科学講座消化器内科  
消化管分野）

松浦 稔（杏林大学消化器内科学講座）

飯島英樹（大阪警察病院）

松岡克善（東邦大学医療センター佐倉病院消化器  
内科）

大宮直木（藤田医科大学先端光学診療学）

石原俊治（島根大学医学部内科学講座（内科学第  
二））

平井郁仁（福岡大学医学部消化器内科）

久松理一（杏林大学消化器内科学講座）

施設共同の発端コホートレジストリ研究である。対象患者は SARS-CoV-2 感染を認めた「無症状病原体保有者」および COVID-19 罹患 IBD 患者（主として潰瘍性大腸炎、クローン病）。主要評価項目：IBD 患者における COVID-19 の重症度、臨床経過。副次評価項目：COVID-19 感染時の IBD 治療内容。

(2) J-DESIRE (UMIN 試験 ID : UMIN000041191) : 対象患者：札幌医科大学附属病院消化器内科および共同研究に通院中の IBD 患者：方法 本研究に対して同意を得られた患者に対し、質問紙法（アンケート）によるデータ収集と分析を行う。主要評価項目：COVID-19 流行により IBD 患者が感じている不安。副次評価項目：COVID-19 流行による IBD 患者の受診行動の変化の有無、治療薬の変更などとの関係。

（倫理面への配慮）

研究対象者の氏名、生年月日等の個人を特定することができる情報を除去し、個人情報保護に十分配慮し、適正に研究を遂行する。症例報告書等では、必ず被験者識別コード等を用いて行う。研究の結果を公表する際には、被験者の情報を含まないようにし、研究の目的以外に、研究で得られた被験者のデータを使用しない。また、連結可能匿名化においては、対応表を個人情報管理者の下で厳重に保管し、外部環境と接触のないコンピューターでその情報を管理する。

### C. 研究結果

(1) J-COSMOS（中間解析結果）：2020年6月から2021年10月までに187名の患者が登録された。日本人の IBD 患者における COVID-19 の推定発症率は 0.61%。COVID-19 を発症した IBD 患者の大半（73%）は、臨床的寛解状態にあった。WHO 分類による重症度分類では、93%（172/184）は非重症であり、7%（12/184）が重症例であった。COVID-19 を発症した IBD 患者の 90.9%（165/187人）は、IBD 疾患活動性に変化がなかった。

### A. 研究目的

(1) Japan COVID-19 surveillance in inflammatory bowel disease (J-COSMOS): COVID-19 罹患日本人 IBD 患者の registry を構築し、IBD 患者における COVID-19 罹患率、及び SARS-CoV-2 感染が IBD 患者の臨床経過に及ぼす影響を明らかにすること。

(2) Japan COVID-19 Survey and Questionnaire in inflammatory bowel disease (J-DESIRE): IBD 患者の COVID-19 に対する不安や行動変容に関する大規模なアンケート調査を行うことにより、コロナ禍において IBD 患者がいま求めている情報や抱えている問題点を明らかにすること。

### B. 研究方法

(1) J-COSMOS (UMIN 試験 ID : UMIN000040656) : 多

た。ステップワイズ・ロジスティック回帰分析法により、高齢、高体重指数(BMI)、ステロイド使用がCOVID-19重症化の独立した危険因子であることが明らかになった。

(2) J-DESIRE: 2020年3月から2021年6月までに30病院と1診療所を受診した16歳以上のIBD患者さんからのアンケート結果3032枚を分析した。参加者の疾患関連不安スコアは10点満点で平均 $5.1 \pm 2.5$ 点であった。人口あたりの感染者数が増加した1ヵ月後にこの不安スコアが増加する傾向が認められた。不安要因の上位3つは、通院時のCOVID-19感染リスク、IBDによるSARS-CoV-2感染、IBD治療薬による感染であった。不安に関連する要因は、性別(女性)、主婦であること、通院時間、交通手段(電車)、免疫抑制剤の使用、栄養療法であった。ほとんどの患者は、定期的な通院と服薬を続け、かかりつけ医の必要性を感じ、主治医やテレビ、インターネットのニュースからCOVID-19に関する指導や情報を求めている。

#### D. 考察

J-COSMOSの中間解析結果から、COVID-19罹患IBD患者のほとんどが非重症例であった。重症化リスク因子について、ステロイド以外は、一般人との違いは認められなかった。ステロイド使用と重症化の関連が示唆されたが、生物学製剤などのadvanced therapyは重症化に寄与していなかった。J-DESIREのデータから、コロナ禍においても日本のIBD患者は定期的な診療を受け、疾患活動性をコントロールしていた。このこともCOVID-19重症度の低減に寄与したと推測される。

J-DESIREの結果から、コロナ禍においてIBD患者さんは中程度の不安を抱いていたことがわかった。SARS-CoV-2感染患者数増加1ヶ月後に不安スコアの増加傾向が認められた。さらに、患者は、自分の考え、インターネット、テレビ、主治医を情報源として、IBDそのものとそれに対応する薬による感染リスクを評価していた。これらの結果から、パンデミック状況下において、感染症などに関する対応情報を患者さんに正確に提供することの重要性が示唆された。アンケート調査に回答した32%の患者がかかりつけ医の必要性を強く感じていた。今後、我々はIBD患者の診療ができるかかりつけ医のさらなる育成に取り組む必要がある。

#### E. 結論

大部分のIBD患者は非重症のCOVID-19であり、COVID-19はその疾患活動性に大きな影響を及ぼさなかった。また、生物学的製剤やJAK阻害剤使用とCOVID-19重症化との関連は認められなかった。今回のような感染症によるパンデミック状況下において、医療従事者は、正確な情報を患者さんに提供することで、患者さんの不安を解消していく必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (a) Nakase, et al. Anxiety and behavioral changes in Japanese patients with inflammatory bowel disease due to COVID-19 pandemic: a national survey. *J Gastroenterol.* 2023; 58: 205-216.
- (b) Nakase, et al. Interim analysis of a multicenter registry study of COVID-19 patients with inflammatory bowel disease in Japan (J-COSMOS). *J Gastroenterol.* 2022; 57:174-184.
- (c) Hayashi Y, Nakase H, Hisamatsu T, J-COSMOS group. Should We Continue or Discontinue Inflammatory Bowel Disease Medication in Patients with Corona virus Disease 2019? *Gastroenterology.* 2022; 163:338-339.

##### 2. 学会発表

仲瀬裕志 SARS-CoV-2禍のIBD診療を総括するTaskforceからの報告。第13回日本炎症性腸疾患学会 2022年11月26日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

- 1. 特許取得 なし
- 2. 実用新案登録 なし
- 3. その他 なし

**Conflicts of interest**

SCN is the scientific co-founder of GenieBiome Ltd, and the Chinese University of Hong Kong holds a provisional patent for A Synbiotic Composition for Immunity. FZ discloses no conflicts.

 **Most current article**

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.03.033>

## Should We Continue or Discontinue Inflammatory Bowel Disease Medication in Patients With Coronavirus Disease 2019?



Dear Editors:

We read with great interest the study by Ungaro et al,<sup>1</sup> “Impact of Medications on COVID-19 Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: Analysis of More Than 6000 Patients From an International Registry.” The authors compared the association between inflammatory bowel disease (IBD) medications during coronavirus disease 2019 (COVID-19) diagnosis and COVID-19 adverse events in the Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion (SECURE)-IBD database and showed that the prognosis of patients receiving steroids for IBD at the time of COVID-19 diagnosis was poor. In addition, the authors suggested that use of IBD medications, specifically tumor necrosis factor (TNF) antagonists, interleukin (IL) 12/23 antagonists, and integrin antagonists, may be a favorable prognostic factor for COVID-19.

However, the authors noted that measurement bias may occur if patients voluntarily discontinued their medication. SECURE-IBD has not accumulated real data on the withdrawal or postponement of IBD medication during the COVID-19 pandemic. The International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD),<sup>2</sup> European Crohn’s and Colitis Organisation (ECCO)-COVID Taskforce,<sup>3</sup> and JAPAN IBD COVID-19 Taskforce<sup>4</sup> have provided guidelines on the continuation or withdrawal of IBD medications in patients with COVID-19 based on transitional evidence. However, the correct method of continuation/withdrawal of medications remains unclear. This is because only a few reports have been published on the clinical outcomes of IBD patients with COVID-19 who have stopped their IBD medications.

A retrospective multicenter registry study of Japanese patients with inflammatory bowel disease with COVID-19 (Japan COVID-19 surveillance in inflammatory bowel disease [J-COSMOS], UMIN000040656) has collected data regarding IBD disease activity, medications at COVID-19 diagnosis, withdrawal during COVID-19, and outcome of COVID-19.<sup>5</sup> We performed an interim analysis of the risk of postponing/discontinuing IBD medications during concomitant COVID-19 in 187 patients enrolled in J-COSMOS from

June 2020 to October 2021. Of the 187 patients, the diagnosis of patients was ulcerative colitis in 104, Crohn’s disease in 74, IBD unclassified in 3, and intestinal Behçet’s disease in 6. First, we found that the percentage of Japanese patients with IBD and severe COVID-19 based on the World Health Organization classification was 7%. No deaths were recorded.

In this survey, among 144 patients receiving mesalamine at the time of COVID-19 diagnosis, 7.9% (11 of 140) of patients who continued it and 25% (1 of 4) of those who discontinued it had severe COVID-19. Of 57 patients receiving thiopurines, 3.6% (1 of 28) of patients who continued them and 3.4% (1 of 29) of those who discontinued them had severe COVID-19. In addition, none of the 48 patients who continued TNF inhibitors had severe COVID-19, and 3.8% (1 of 26) of the patients who discontinued them had severe COVID-19. The Fisher exact test showed no significant difference between the continuation and discontinuation of IBD drugs and COVID-19 severity (Supplementary Table 1). No patient receiving budesonide, ustekinumab, vedolizumab, or tofacitinib for IBD at the time of COVID-19 diagnosis had severe COVID-19. Furthermore, we examined whether continuation and discontinuation of IBD medications could contribute to worsening IBD clinical activity based on the partial Mayo score or the Harvey-Bradshaw Index. We found that neither continuation nor discontinuation of any medication during COVID-19 affected the exacerbation of IBD activity (Supplementary Figure 1). Meanwhile, 6.1% (10 of 163) of patients with IBD who continued medication had mild exacerbation of disease activity. Our current registry indicates that the continuation or discontinuation of IBD medications does not contribute to COVID-19 disease outcomes.

Despite the significance of our data, the limitations are (1) the number of IBD patients with COVID-19 in Japan was small, (2) we did not collect any data regarding when IBD medications were stopped or restarted and how long the patients with IBD had COVID-19, and (3) the number of patients with severe COVID-19 was too small to analyze the confounding factors of the relationship between continuation or discontinuation of IBD medications and COVID-19 severity.

In summary, our interim data suggest that neither continuation nor discontinuation of IBD medications affects COVID-19 severity. In addition, discontinuation of IBD medications did not contribute to flares of IBD during COVID-19. The SECURE-IBD and J-COSMOS data show 3 factors are implicated in the continuation or discontinuation of IBD medications in IBD patients with COVID-19: severity of COVID-19, IBD refractoriness, and type of IBD medications. Therefore, further accumulation of real-world data is required to manage IBD during the COVID-19 pandemic.

### Supplementary Material

Note: To access the supplementary material accompanying this article, visit the online version of *Gastroenterology* at [www.gastrojournal.org](http://www.gastrojournal.org), and at <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.03.008>.

YUKI HAYASHI

HIROSHI NAKASE

Department of Gastroenterology and Hepatology  
Sapporo Medical University of Medicine  
Sapporo, Japan

TADAKAZU HISAMATSU

Department of Gastroenterology and Hepatology  
Kyorin University School of Medicine  
Tokyo, Japan

J-COSMOS GROUP

2. Allez M, et al. *J Crohns Colitis* 2020;14:S774–S779.
3. Magro F, et al. *J Crohns Colitis* 2020;14:S798–S806.
4. Nakase H, et al. *Digestion* 2021;102:814–822.
5. Nakase H, et al. *J Gastroenterol* 2022;57:174–184.

**Conflicts of interest**

The authors disclose no conflicts.

**Funding**

This work was supported in part by Health and Labour Sciences Research Grants for research on intractable diseases from the MHLW of Japan (Investigation and Research for intractable Inflammatory Bowel Disease), and JSPS KAKENHI Grant Number JP 21K07919 (to Yuki Hayashi).

**References**

1. Ungaro RC, et al. *Gastroenterology* 2022;162:316–319.e5.

 **Most current article**

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.03.008>

**Correction**

Patel SG, May FP, Anderson JC, et al. Updates on Age to Start and Stop Colorectal Cancer Screening: Recommendations From the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2022;162:285–299.

In the first paragraph of the above article, which was published jointly in the January 2022 issues of *Gastroenterology* (*Gastroenterology* 2022;162:285–299), *Gastrointestinal Endoscopy* (*Gastrointest Endosc* 2022;95:1–15), and *American Journal of Gastroenterology* (*Am J Gastroenterol* 2022;117:57–69), in the section titled “Balance of Benefits and Harms of CRC Screening in Persons Under Age 50,” the sentence “Although the incidence and mortality rates used in this updated report encompassed all colorectal tumors (adenocarcinoma and neuroendocrine),<sup>15</sup> as pointed out by Fields et al<sup>58</sup> and reviewed above, the 40–49 year old group was largely unaffected by isolating adenocarcinomas from neuroendocrine tumors” requires correction. The sentence incorrectly suggests that CISNET modelers included both adenocarcinoma and neuroendocrine tumors in analyses supporting USPSTF 2021 recommendations. In fact, the CISNET models excluded carcinoid/neuroendocrine tumors as outlined in their detailed report<sup>1</sup> and a separate letter to the editor.<sup>2</sup>

**References**

1. Knudsen AB, Rutter CM, Peterse EFP, et al. Colorectal cancer screening: an updated modeling study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2021;325:1998–2011.
2. Knudsen AB, Rutter CM, Meester RGS, et al. Colorectal cancer screening in young adults. *Ann Intern Med* 2021;174:1039–1040.

**Correction**

Banerjee A, Herring CA, Chen B, et al. Succinate Produced by Intestinal Microbes Promotes Specification of Tuft Cells to Suppress Ileal Inflammation. *Gastroenterology* 2020;159:2101–2115.

In the above article, in the Methods section, there was an error in the dosage of anti-mouse CD3E. The correct dosage is 20  $\mu\text{g}$  and the statement should read as follows: “Anti-CD3E-driven inflammation was induced in 2- or 3-month-old C57BL/6 males via retro-orbital administration of 20  $\mu\text{g}/\text{mouse}$  of anti-mouse CD3E (145-2C11; BD Biosciences, San Jose, CA), with tissues collected at 0, 48, and 96 hours, with 48 hours being the key time point of heightened inflammation. Succinate supplementation was initiated 3 days prior to anti-CD3E treatment.”