

2. 膠原病に伴う間質性肺炎合併 COVID-19 肺炎に対する サイトカイン抑制治療の意義：2 症例の検討

加古川中央市民病院 リウマチ膠原病内科
宮本 千晴, 井上 綾華, 山根 隆志

【要旨】

一例目は抗 ARS 抗体陽性皮膚筋炎に対して、少量ステロイド、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチルで寛解維持されていた 71 歳女性。COVID-19 に罹患し、ステロイドパルス、バリシチニブ、レムデシビルで治療された。治療開始より症状は改善し、バリシチニブは 10 日間で終了されたが、その 3 日後急激に呼吸状態は悪化した。再度ステロイドパルス施行も改善せず。間質性肺炎の増悪を疑いバリシチニブを再開したところ、呼吸状態は徐々に改善し、寛解に至った。

二例目は抗 MDA 抗体陽性皮膚筋炎に対して、少量ステロイドとトファシチニブで寛解維持されていた 51 歳女性。COVID-19 に罹患し、胸部 CT ですりガラス影を認めた。デキサメタゾン、レムデシビルを追加投与され、トファシチニブは継続された。治療開始より順調に改善し、間質性肺炎の増悪もなく入院 25 日目に退院となった。上記二例において COVID-19 にも間質性肺炎にもサイトカインを抑制する JAK 阻害薬が有効であったと考えられる。

【目的】

生体にウイルス・細菌などの感染や物理化学的侵襲が生じると、炎症が惹起される。その炎症と免疫の調節にかかわる糖タンパクをサイトカインという。サイトカインには、インターロイキン (IL)、インターフェロン (IFN)、腫瘍壊死因子 (TNF)、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) など様々なものが含まれる¹⁾。IL や IFN、G-CSF などのサイトカインの活性化には JAK-STAT 経路が関与しており²⁾、その経路を阻害する JAK 阻害剤は関節リウマチをはじめさまざまな疾患でこれまでにない画期的な効果をもたらす。

JAK-STAT 経路の活性化は健康人においては感染防御の働きがあるため、COVID-19 感染時の JAK 阻害薬投与について、アメリカリウマチ学会では、重症度に関係なく中止または保留と推奨されており¹¹⁾、日本リウマチ学会では JAK 阻害薬と明記はされていないが、免疫抑制剤や生物学的製剤は減量や投与の延期を推奨している¹²⁾。一方で COVID-19 肺炎の経過は、発症早期のウイルスそのものによる病態と、1 週間後以降の

ウイルスに対する過剰な免疫応答によるサイトカインストームの病態に分けられ¹³⁾、後期の病態は膠原病性間質性肺炎の急性増悪に類似しているとされる。

今回我々は JAK 阻害剤治療中に COVID-19 を併発した膠原病に伴う間質性肺炎の 2 症例を通して、JAK 阻害剤の免疫抑制によるデメリットを懸念して JAK 阻害剤を中止にすべきか、サイトカインストームへの有効性を期待して継続すべきかを検討したため報告する。

【症例 1】

既往歴に 11 年前の大腸癌の手術がある 71 歳の女性。当科では X-6 年発症の抗 ARS 抗体陽性間質性肺炎 (ILD) に対して、少量プレドニゾロン (PSL)、シクロスポリン A (CyA)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) を投与し寛解維持されていた。X 年 3 月中等症 II の COVID-19 を発症し、その後増悪したため入院にて治療を行うこととなった。入院時血液検査で CRP 11.4 mg/dl、KL-6 1078 U/ml、フェリチン 630 ng/ml と上昇を認めた (Table 1)。CT 上は元々の両肺下葉末梢優位に網状影、すりガラス影、索引性気管支拡張に加え、両肺全体に広がるすりガラス影を認め、COVID-19 のみでなく ILD の急性増悪も否定できない所見であった (Figure 1)。

入院当日よりメチルプレドニゾロンパルス療法、レムデシビル (RDV) とともに、JAK 阻害剤バリシチニブ (Bari) も開始。もともと内服していた免疫抑制剤の MMF と CyA は中止した。入院後一時的に呼吸状態の悪化を認めたものの、第 10 病日には呼吸状態も改善した。CT 上 COVID-19 肺炎の改善を認めていたため Bari の投与を終了したところ、その数日後に呼吸状態が急激に悪化した。再度メチルプレドニゾロンパルス療法を行ったが、呼吸状態の改善に乏しく、CT 上両肺すりガラス影のさらなる増悪を認めた。CT 所見および、Bari を中止して数日後という経過から、COVID-19 肺炎よりはステロイド抵抗性の膠原病性間質性肺炎の急性増悪を疑い、Bari を再開した。再開 10 日後に呼吸状態は大幅に改善した。その後は軽微な感染を繰り返したものの、呼吸状態の悪化はなく、PSL の漸減、Bari からもともとの MMF + CyA への切り替えを行い、約

Table1 : 症例 1 入院時の血液検査

[CBC]		[生化学]			[動脈血液ガス分析]	
WBC	7950/ μ L	CRP	11.416mg/dL	Na	138mmol/L	(マスク 6L 投与)
RBC	3.65×10^6 / μ L	KL-6	1078U/mL	K	3.7mmol/L	pH 7.445
Hb	10.3g/dL	総蛋白	6.0g/dL	Cl	103mmol/L	PaCO ₂ 31.9mmHg
Ht	31.4%	Alb	3.5g/dL	Ca	8.4mg/dL	PaO ₂ 78.2mmHg
PLT	18.6×10^4 / μ L	AST	26U/L	IP	4.0mg/dL	HCO ₃ ⁻ 21.9mmol/L
好中球	84.9%	ALT	27U/L	フェリチン	630ng/mL	Lactate 0.96
リンパ球	7.3%	γ GTP	254U/L			P/F 比 195.5
好酸球	0.8%	ALP	68U/L	[凝固]		AaDO ₂ 167.1
好塩基球	0.1%	LD	389U/L	APTT	28.6 秒	
単球	6.9%	CK	51U/L	PT-INR	1.05	[その他]
		T-Bil	0.85mg/dL	Fib	466mg/dL	β -D グルカン <6.0pg/mL
		BUN	24.2mg/dL	Ddimer	2.4 μ g/mL	C7-HRP 陰性
		Cre	1.00mg/dL			
		AMY	58U/L			
[血糖]						
血糖	119mg/dL					
HbA1c	6.3%					

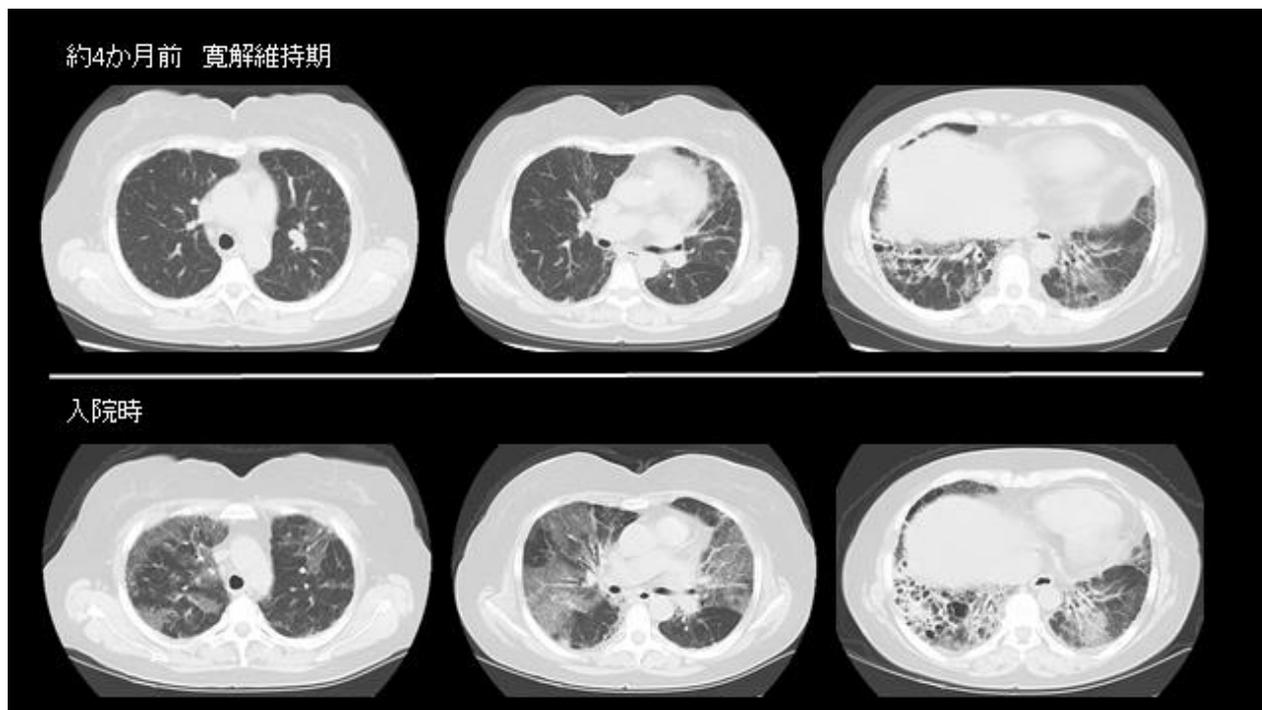


Figure1 : 症例 1 寛解維持期と今回入院時の胸部 CT

2 か月の経過で、軽度の肺線維化を残して治癒に至った。

【症例 2】

X-2年発症の RA 合併抗 MDA-5 抗体陽性皮膚筋炎に対し、少量のプレドニゾロン(PSL)と JAK 阻害剤トファシチニブ(TOF)で寛解維持されていた 50 歳女性。もともとの肺病変は胸膜直下にわずかな網状影がある程度であった。X 年 5 月に発熱あり, SARS-CoV2 PCR

検査を施行したところ陽性であった。CT 上両肺末梢優位にすりガラス影, 索状影を認めたため, COVID-19 肺炎と診断し, 発症 13 日目に入院加療の方針となった。入院時血液検査で抗 MDA-5 抗体価は陰性であった(Table2)。入院後, レムデシビルとデキサメサゾン投与を開始。TOF は中止による高サイトカイン血症を懸念し継続した。入院後は比較的速やかに改善し, 約 2 週間の経過で軽快退院, CT 上線維化の進行なく, すりガラス影は消失した(Figure2)。

Table2 : 症例 2 入院時の血液検査

[CBC]		[生化学]			[血糖]		
WBC	3860/ μ L	CRP	5.469mg/dL	AMY	134U/L	血糖	143mg/dL
RBC	4.30×10^6 / μ L	KL-6	725U/mL	Na	139mmol/L	HbA1c	6.1%
Hb	12.4g/dL	総蛋白	6.9g/dL	K	4.0mmol/L		
Ht	37.0%	Alb	3.5g/dL	Cl	101mmol/L	[その他]	
PLT	25.3×10^4 / μ L	AST	303U/L	Ca	9.1mg/dL	β -D グルカン	<6.0pg/mL
好中球	81.5%	ALT	264U/L	Fe	50 μ g/dL	C7-HRP	陰性
リンパ球	15.1%	γ GTP	428U/L	フェリチン	372ng/mL	抗 MDA5 抗体	15 (-)
好酸球	0.0%	ALP	209U/L	IgG	783mg/dL		
好塩基球	0.3%	LD	659U/L	IgA	165mg/dL		
単球	3.1%	CK	93U/L	IgM	97mg/dL		
		T-Bil	1.05mg/dL	TSH	1.05 μ IU/mL		
		BUN	11.2mg/dL	FT4	1.34ng/dL		
		Cre	0.86mg/dL				

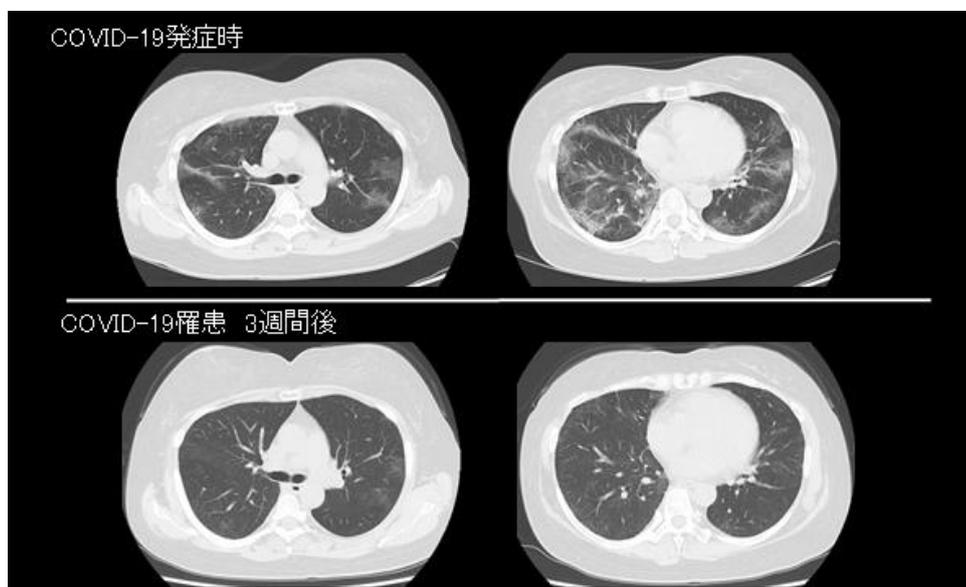


Figure2 : 症例 2 今回入院時と治療後の胸部 CT.

【考察】

COVID-19 感染症はウイルス感染に伴うサイトカインストームを引き起こすことにより重症肺炎をきたしうる疾患であることが知られている。SARS-CoV-2 はアンジオテンシン変換酵素(ACE)2 を受容体として感染する。ACE2 はアンジオテンシン II をアンジオテンシン 1-7 に変換する役割があるが, ACE2 に SARS-CoV-2 が結合することによりそれが機能しなくなる。アンジオテンシン 1-7 の宿主の保護や抗炎症作用を阻害すること, さらにはアンジオテンシン II がアンジオテンシン II type1 受容体(AT1R)に結合し, 活性酸素によって AP-1 や NF κ B が活性化することで TNF α や IL-6 などのさまざまなサイトカインが放出され, それにより NF κ B の持続活性化がおきる。

IL-6 などのサイトカインは JAK1/2 受容体を介して, STAT1 や STAT3 を活性化し核内にシグナル伝達を行う。IL-6 受容体(IL-6R)は膜型から可溶性に変換された後, IL-6R/sIL-6 複合体を介して STAT3 が活性化される。NF κ B と STAT3 の両方が活性化され, IL-6 アンブの過剰な活性化が引き起こされることが, サイトカインストームの発症につながると考えられている³⁷⁾。JAK 阻害剤は, その経路を阻害することにより COVID-19 肺炎の炎症を抑制する効果を発現する。特に Bari は, JAK-STAT 経路だけでなく, コロナウイルスの ACE2 への結合も阻害すると報告されており, COVID-19 肺炎とその後のサイトカインストームの抑制が期待できる⁸⁾(Figure3)。

一方で、COVID-19に限らず、呼吸器感染をきたすウイルスにより間質性肺疾患急性増悪(ILD-AE)を引き起こすことは日常的に経験する。中でも COVID-19 によるILD-AE は、非 COVID-19 関連のILD-AEと比較して予後不良であると報告されている⁸⁾。その原因として、先述のコロनावirusの侵入受容体であるACE2の増加やIL-6などのサイトカインの増加などが関連していると考えられている¹⁰⁾。

このようなさまざまな機序から、特にCOVID-19肺炎におけるJAK阻害剤の投与継続は、その免疫抑制作用によるデメリットよりも炎症抑制によるメリットが大きい場合があり、原疾患またはCOVID-19肺炎の病状を見ながら個々の症例で投与継続の適応を判断する必要があると考えられる。

【結論】

JAK阻害薬の中止によって急性増悪を起こしたDM-ILDの一例とJAK阻害薬の継続で急性増悪を阻止できたDM-ILDの一例を経験した。SARS-CoV-2はその他の微生物と比較してサイトカインストームを引き起こしやすく、それによってCOVID-19肺炎の増悪、さらにはILD-AEを引き起こす可能性が報告されている。JAK阻害薬はサイトカインを抑制し、肺炎増悪の予防につながる可能性がある。そのため、COVID-19肺炎の治療においては、JAK阻害薬の中止、継続、開始には慎重な判断を要すると思われる。

【文献】

- 1) 村上 美帆ら. 炎症と免疫 (0918-8371) 27 巻 1 号 p59-65(2018. 12)
- 2) 吉村 昭彦ら. 医学のあゆみ(0039-2359) 271 巻 5 号 p470-7(2019. 11)
- 3) Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2017 Aug 10;377(6):562-572.
- 4) Ramasamy S, Subbian S. Critical Determinants of Cytokine Storm and Type I Interferon Response in COVID-19 Pathogenesis. Clin Microbiol Rev. 2021 May 12;34(3):e00299-20.
- 5) Hirano T, Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. Immunity. 2020 May 19;52(5):731-733.
- 6) Pearce L, Davidson SM, Yellon DM. The cytokine

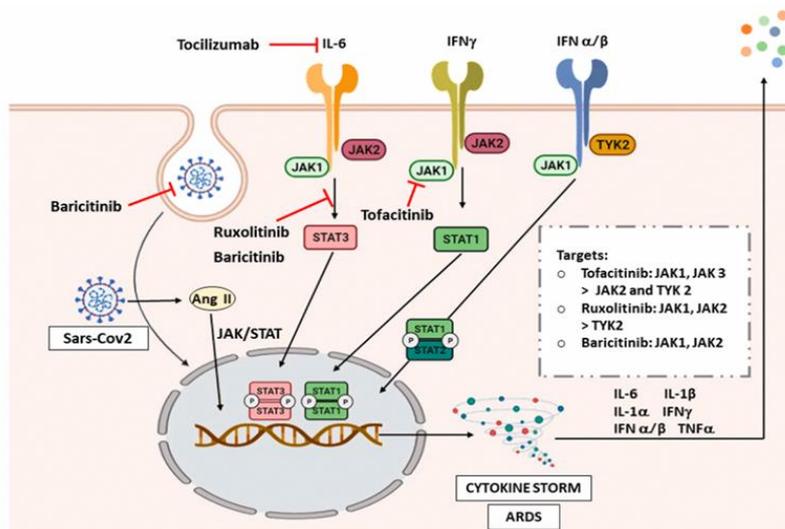


Figure3

storm of COVID-19: a spotlight on prevention and protection. Expert Opin Ther Targets. 2020 Aug;24(8):723-730.

- 7) Murakami M, et al. Pleiotrophy and specificity: insights from the interleukin 6 family of cytokines. Immunity 50: 812-831, 2019.
- 8) Montero P, Milara J, Roger I, Cortijo J. Role of JAK/STAT in Interstitial Lung Diseases; Molecular and Cellular Mechanisms. Int J Mol Sci. 2021 Jun 9;22(12):6211.
- 9) Kondoh Y, Kataoka K, et al. COVID-19 and acute exacerbation of interstitial lung disease. Respir Investig. 2021 Sep;59(5):675-678.
- 10) Bui LT, Winters NI, et al. Chronic lung diseases are associated with gene expression programs favoring SARS-CoV-2 entry and severity. Nat Commun. 2021 Jul 14;12(1):4314.
- 11) Mikuls TR, Johnson SR, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 3. Arthritis Rheumatol. 2021 Feb;73(2):e1-e12.
- 12)一般社団法人 日本リウマチ学会(JCR) ホームページ
- 13)武藤 義和. 呼吸器ジャーナル 70 巻 3 号(2022 年 8 月) . p389-396

【Keyword】

COVID-19, 膠原病性間質性肺炎, 皮膚筋炎, JAK 阻害薬