

総 説

コロナ時代のリウマチ診療

Key words: SARS-CoV-2,
COVID-19,
mechanism,
origin,
pathology,
rheumatology

東京大学医学部整形外科
田 中 栄

要 旨

2019年12月中国の武漢に端を発した新型コロナウイルス感染症パンデミックは世界中に広がり、多くの被害者を出すとともに我々の生活にも大きな影響を与えている。本総説では新型コロナウイルス感染症に関する一般的な事項の概説とともに、その治療薬開発の現状やリウマチ医療との関連についても私見を交えながら述べたい。

はじめに

2019年12月に中国の武漢に端を発した新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019, COVID-19）は瞬く間に世界を席卷し、多くの国を混乱に陥れた。患者、中でも入院や補助換気が必要な重症患者の急増は病院機能をパンクさせ、様々な国で医療崩壊と言える状態に陥り、日本でも医療崩壊の危機が叫ばれた。2020年3月11日にはWHOがパンデミック宣言を出し、ヨーロッパを中心として各国がロックダウンという非常に厳しい行動宣言を国民に課し、日本でも4月には緊急事態宣言が出され、市民に外出の自粛が呼びかけられた。

その一方で世界中から数多くの基礎研究・臨床研究の結果が報告され、早くも1月にはウイルスゲノムの全長が明らかになり、ウイルスタ

ンパクの構造が解明され、感染様式についての詳細なデータも報告された。また臨床的な知見も次々に蓄積され、5月には治療薬としてRemdesivirが承認されるなど、COVID-19研究の急速な進歩には目を見張るものがある。COVID-19に関する論文の指数関数的な増加を見ると、まさに世界中のサイエンスやテクノロジーの粋を結集してこのウイルス感染症克服に取り組んでいる感がある。本稿では現時点で手に入る情報の概説とともに、リウマチ医療との関連についても私見を交えながら述べてみたい。しかし日々膨大な論文が発表され、それとともに情報が更新されていることもあり、この総説が発表された時期には内容が必ずしも正確ではない可能性があることはご容赦いただきたい。また原則としてピアレビューを受けてpublishされた論文に絞って紹介しており、preprintの

“Rheumatology Practice in the Corona Era”

Sakae Tanaka.

Department of Orthopaedic Surgery Faculty of Medicine The University of Tokyo

DOI: 10.14961/cra.32.86

論文の内容は含まないように留意した。

SARS-CoV-2の感染様式

コロナウイルスはその名前の由来にもなっている王冠 (crown) 状のSpike protein (Sタンパク) を有し, 約3万base pairからなる最大のRNAウイルスである¹⁾。コウモリをはじめとして多くの家畜や野生動物から検出されており, 遺伝学的特徴から α , β , γ , δ のサブグループに分類される。過去に人に感染するコロナウイルスは6種類知られており, そのうち4種は通常の風邪を生じるウイルスである。2003年に中国広東省で発生した重症急性呼吸器症候群 (severe acute respiratory syndrome, SARS), 2012年にサウジアラビアで発生した中東呼吸器症候群 (middle east respiratory syndrome, MERS) はいずれも新たなコロナウイルスによって生じたことが明らかになっており, それぞれSARS-CoV, MERS-CoVと命名されている。いずれも重篤な肺炎を生じるという特徴を有し, β コロナウイルス属に分類される¹⁾。今回パンデミックの原因となったウイルスは構造がSARS-CoVと最も近いため (遺伝子配列が79.6%一致) SARS-CoV-2と名付けられ, やはり β コロナウイルス属である²⁾。

コロナウイルスの感染はウイルスのエンベロープに埋め込まれたSタンパクが細胞上に存

在する受容体に結合することが契機になる。SARS-CoV-2やSARSウイルス (SARS-CoV) の受容体は血圧の制御に関与する angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) であることが明らかになっている³⁾。SARS-CoV-2のSタンパクは細胞に存在するタンパク分解酵素furinによってS1, S2に開裂されて活性化する。これに対してSARS-CoVのSタンパクにはfurin切断サイトが存在しない。このためACE2とSARS-CoV-2との結合はSARS-CoVとの結合に比較して10倍程度強く, より容易にヒト細胞に感染する⁴⁾。受容体ACE2との結合後, SARS-CoV-2はエンドゾームに取り込まれ, そこで細胞膜と融合して細胞に侵入する。このときホストの細胞のタンパク分解酵素であるカテプシンやTMPRSS2が必要であると考えられている³⁾。ACE2, TMPRSS2は鼻腔や気道の上皮細胞や2型肺胞上皮細胞に強く発現していることが知られており, これらの細胞がウイルスの直接の標的になっている可能性がある⁵⁾。現在臨床試験が進んでいるプロテアーゼ阻害薬のNafamostat mesylateやCamostat mesylateは, TMPRSS2によるSARS-CoV-2の膜融合を抑制することでウイルスの感染を防ぐことが期待されている薬剤である。細胞内に侵入したウイルスは感染細胞内でタンパクの転写および複製を行うが, この過程には自らのRNA-dependent

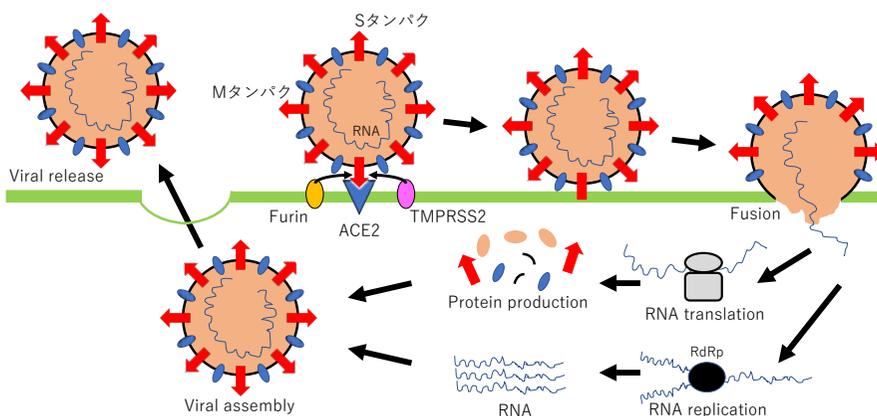


図1 SARS-CoV-2の感染様式

RNA polymerase (RdRp, nsp12) が重要な役割を果たす。RdRpはRemdesivirやFavipiravirなど、現在最も期待されている抗ウイルス薬の標的となっている分子である⁶⁾。図1はウイルスの感染過程を模式的に表したものである。

コロナウイルスの起源

コウモリは多種類のコロナウイルスを有していることが知られており、SARS-CoVのオリジンはコウモリであると考えられている。コウモリのコロナウイルスが直接、あるいはハクビシンなどの中間宿主を経てヒトに感染するようになったと考えられている。SARS-CoV-2もコウモリのウイルスと非常に高いホモロジーを有している (RaTG13株と96.2%一致) ことから、そのオリジンはやはりコウモリであると考えられている⁷⁾。またSARS-CoV-2に非常に近い配列を持つウイルスがマレーセンザンコウという動物のコロナウイルス (Pangolin-CoV) から見つかっており、特に感染に重要なSタンパクのACE2結合配列についてはほぼ100%一致することが明らかになっている^{8,9)}。コロナウイルスはウイルス間のrecombinationが高率に生じることが知られているため、恐らくSARS-CoV-2はコウモリとセンザンコウのコロナウイルスが長い期間をかけてrecombinationを生じた結果発生したウイルスであろうというのが現在のところ妥当な解釈と思われる。最近ネコに対してもSARS-CoV-2が感染することが報告され話題になったが¹⁰⁾、ウイルス排出期間は限られており、発症もしないため中間宿主となる可能性は低いと考えられる。

インフルエンザウイルスやC型肝炎ウイルス、HIVなどのRNAウイルスと比較して、コロナウイルスはRNA合成酵素に遺伝子変異を生じにくいことが知られている。またコロナウイルスは変異を生じてこれを修復する機構proofreadingが働くため¹¹⁾、RNAの突然変異を誘導して効果を発揮する抗ウイルス薬Ribavirinが効きにくいと考えられている。SARS-CoV-2の様々な変異株を比較して、その塩基配列の違いからいくつもの型に分類するという試みが行われてい

る (武漢株、欧州株など)。変異株ごとに重症度が異なるという報告がなされているが、これらの株間の塩基の違いはわずかであり、ウイルス株間の感染力や毒性が異なるという明らかな証拠はなく、きちんとした検証が必要である¹²⁾。

感染経路と予防

SARS-CoV-2の主たる感染経路は接触感染、あるいは飛沫感染であると考えられている。また興味深いことに、乾燥した物質の表面においても長時間ウイルスが安定していることが報告されている¹³⁾。このことは集団感染が問題になったダイヤモンド・プリンセス号の環境検査報告において、患者周囲ではトイレ周辺、机、電話機、TVリモコン等からSARS-CoV-2 RNAが高頻度に検出されることから確認されており、物品からの接触伝播に注意すべきである。次亜塩素酸水や消毒用アルコールの処理によってウイルスは速やかに死滅するので、汚染が疑われた場所は十分な清拭、消毒が必要であろう。

エアロゾルは元々「空气中に浮遊する微小な液体または固体の粒子」を表すが、「エアロゾル感染」の定義については世界的に統一されたものではなく、厚生労働省の提示している感染経路の中にもエアロゾル感染という名称はない。WHOでは粒子径が $5\mu\text{m}$ 超のものを飛沫 (droplets) それ以下のものを飛沫核 (droplet nuclei) と定義しており、どちらもエアロゾルとしている。しかし論文によっては直径 $10\mu\text{m}$ 未満の飛沫が呼吸により直接気道に入るために生じる感染をエアロゾル感染としている場合もある¹³⁾。いずれにしても小粒子が長時間空气中にとどまって生じる感染のことをエアロゾル感染と呼ぶ場合が多い。SARS-CoV-2についてはエアロゾル中にも検出可能なウイルス粒子が存在することが報告されており、換気が不十分な状態では感染の拡大に関与している可能性がある¹⁴⁾。また気管内挿管やサクションなどの医療行為に伴って生じるエアロゾル中にもウイルス粒子が存在するため、医療従事者の感染も含めた院内感染の観点からも問題になっている¹⁵⁾。このため医療従事者はこのような行為の際にはN95マスク

の着用を推奨されている。また吐瀉物や便中にもウイルス粒子が存在し、これがエアロゾルとして空気中に放出される可能性が示されており、家族間での感染という観点から注意が必要である。感染防御におけるマスクの有効性についても様々な検証が行われている。マスクのフィルター機能を考えればサージカルマスクを着用していても周囲からのエアロゾル感染を防ぐことは難しいと考えられるが、感染者がサージカルマスクを着用することによって飛沫によるウイルス拡散の防止はある程度可能であると考えられる¹⁶⁾。

感染の進行様式

通常の接触感染、飛沫感染、媒介物感染においてはSARS-CoV-2ウイルスはまず鼻腔や上気道に感染する。潜伏期は1-14日間であり、5日程度で発症することが多い。初期段階の臨床症状として最もよく見られるのは発熱であり、咳嗽がこれに続く。また味覚障害や嗅覚障害を呈する場合もあり、診断的価値が高いとされている¹⁷⁾。一方感染症検査で陽性であった患者の中で80%程度は明確な症状を示さなかったと報告されている^{18, 19)}。無症候性ウイルス保有者、あるいは未だ症状を呈していない未発症患者においてもウイルスの排出が認められ^{20, 21)}、むしろ感染早期にウイルス排出量が多いことが報告されている²²⁾。このように発症前からウイルスの排出があり、感染性があるということが、COVID-19がSARSやインフルエンザなどの他の呼吸器感染症と大きく異なる特徴であり、感染拡大対策を困難にしている点である。Ferrettiらは数理モデルを用いて感染の45%は発症前、40%が有症状期に成立すると推定している²³⁾。SARS-CoVが上気道の細胞には感染しないのに対して、SARS-CoV-2は上気道の細胞にも容易に感染して増殖するという違いがこのような差異を生じるものと考えられている。

多くの場合(80%程度)には感染は上気道でストップし、治癒に向かう。しかし一部の患者ではウイルス感染は肺に達して肺炎を生じ、呼吸苦をうったえるようになる。その中の一部で

症状が重篤化し、酸素投与や補助換気が必要な状態になる。上気道への感染をスキップして肺炎を生じるケースもある。一般にSARS-CoVに比べるとSARS-CoV-2は致死率が低いとされているが、一旦肺に感染が及んだ場合にはそれほど致死率は変わらないと考えられる。このような予後の多様性もSARS-CoV-2感染症の特徴である。予後に最も影響すると考えられる「感染が上気道から肺に至るメカニズム」の詳細は未だに明らかになっていないが、気道における粘膜免疫誘導応答が関係しているのかもしれない。ほとんどの患者においては発症から14日以内にIgM, IgG抗体が産生されるが²⁴⁾、必ずしも抗体産生誘導と臨床症状改善は相関しておらず、むしろ重症化した患者の方が抗体産生は高いことが報告されている²⁵⁾。また少数ながらウイルスに対する抗体が産生されない患者もいる。

Acute respiratory distress syndrome (ARDS)に至るような重症化のリスク因子としては、高齢(65歳など)、性別(男性)、慢性肺疾患、心血管疾患、糖尿病、肥満、免疫不全宿主、末期腎疾患、肝疾患などが挙げられている²⁶⁾。また臨床検査値としては、リンパ球の減少、D-dimerの上昇、ferritin上昇、LDH上昇、クレアチニンの上昇に加えて血中のinterleukin (IL)-6上昇が見られることが多く、いわゆるサイトカインストームの病態を呈していると考えられる^{27, 28)}(表1)。この段階においてもRemdesivirなどの抗ウイルス薬や回復期患者血清が有効だという報告があり、ウイルスの増殖が炎症性サイトカインの暴走に重要な役割を果たしている可能性がある。

ウイルスが肺細胞に感染すると、ウイルスRNAおよび死細胞によって組織マクロファージにおける自然免疫系が活性化される。その結果、マクロファージからIL-6やIL-1 β などの炎症性サイトカインがリリースされ、好中球や細胞傷害性T細胞を誘導する。活性化した好中球はロイコトリエンや活性酸素などの産生を介してARDSにおける組織障害に関与する²⁹⁾。興味深いことに、SARS-CoV-2は、自然免疫系活性化に伴って感染細胞で通常誘導される

表1 COVID-19重症化の指標

(文献18, 19および新型コロナウイルス感染症 COVID-19診療の手引き第2版を参考に筆者が作成)

属性・臨床指標など	検査値
高齢 (65歳以上)	リンパ球減少
男性	LDH上昇
慢性肺疾患	CRP上昇
心血管疾患	D-dimer上昇
糖尿病	Ferritin上昇
肥満	クレアチニン上昇
免疫不全宿主	IL-6上昇
末期腎不全	
肝疾患	

type I, III interferonの誘導能が低いことが明らかになっている³⁰⁾。このように殺ウイルス活性をもつサイトカイン誘導の低下と炎症性サイトカインの過剰というアンバランスが生じる点が重症COVID-19の病態を制御困難なものにしている可能性がある。

COVID-19の予後を左右する病態として、凝固異常の存在が知られている。重症症例においては高頻度に静脈血栓が生じており、これが原因となって肺塞栓などの致死的な病態に至ることが報告されている^{31, 32)}。この背景には血管内皮細胞の炎症・傷害が存在し、凝固と線溶系のバランスの異常をきたしていると考えられる。また興味深いことにlupus anticoagulantが多くの症例で上昇しており、これは他の疾患に起因するARDSでは見られないCOVID-19 ARDSの特徴的な所見である³¹⁾。このような事実はCOVID-19と抗リン脂質抗体症候群との共通項を示唆するようで興味深い。国際血栓止血学会からCOVID-19の凝固異常に対する暫定ガイドラインが発表されており、重症COVID-19患者の治療指針決定に有用である³³⁾。

COVID-19の治療薬

COVID-19はウイルス感染症であるため、無

症状や軽症患者の場合には経過観察のみ、あるいは対症療法が選択される。しかし肺炎を呈するなど、中等症以上の場合には何らかの薬物療法がおこなわれている場合がほとんどである。また軽症であっても、時として急速な症状悪化が見られるので注意深い観察が必要である。ここでは現在用いられている薬物について簡単に触れてみたい。しかし確たるエビデンスのある治療薬は少なく、臨床試験を進めながら手探りで治療にあたっているという状態である。表2は以下をまとめたものである。

①Chloroquine, Hydroxychloroquine

欧米ではステロイドとともにSLEの治療薬の中心になっている薬剤であり、COVID-19についても早い段階から有用性が報告されていた。抗マラリア薬としては1940年代から用いられており、比較的安全性が確定されていたこと、抗ウイルス効果が*in vitro*の研究から示されていたことがCOVID-19に対して用いられるようになった経緯と考えられる。しかし最近の大規模な臨床試験においてはその効果が疑問視されている³⁴⁾。

②HIVプロテアーゼ阻害薬 (Lopinavir-Ritonavir)

Lopinavir-Ritonavir はHIVプロテアーゼ阻

表2 開発中（承認済みを含む）治療薬と作用機序・期待される効果

薬剤	作用機序・期待される効果
Remdesivir	RdRp 阻害薬
Favipiravir	RdRp 阻害薬
Lopinavir-Ritonavir	プロテアーゼ阻害薬
Ciclesonide	吸入ステロイド薬
Chloroquine	抗炎症薬・抗ウイルス効果
Hydroxychloroquine	抗炎症薬・抗ウイルス効果
Nafamostat methylate	プロテアーゼ阻害薬
Camostat methylate	プロテアーゼ阻害薬
Ivermectin	抗寄生虫薬
Tocilizumab	抗 IL-6 受容体抗体
Salirumab	抗 IL-6 受容体抗体
Tofacitinib	JAK 阻害薬
Baricitinib	JAK 阻害薬
回復期患者血清	ウイルスに対する中和抗体

害薬であり、ウイルスの増殖を抑制する効果が期待されて現在COVID-19の標準薬の一つになっている。単独での有効性を否定する臨床試験結果が報告されたが³⁵⁾、Interferon- β 1bとRibavirin（C型肝炎に対する抗ウイルス薬）との三剤併用療法がLopinavir-Ritonavirの単独療法よりも有効性が高いことが報告されている³⁶⁾。

③ Remdesivir

エボラウイルス治療薬として開発されていた抗ウイルス薬RemdesivirはRdRpの阻害効果を有することが知られており、流行の早い段階からcompassionate useとしてCOVID-19患者に使用されていた³⁷⁾。重症なCOVID-19患者に対して有効であるという報告があり、また第III相臨床試験で重症患者に対して有効性が示されたという結果を受けて、アメリカでCOVID-19治療薬としてはじめて承認され、日本でもこれに引き続いて承認された³⁸⁾。ただし中国で行われたRCTでは有効性がなかったという結果が出ており³⁹⁾、今後さらなる有効性の検証が必要である。

④ Favipiravir

わが国で開発された抗インフルエンザ薬Favipiravirは、やはりRdRpによるRNAの伸長を抑制することによってウイルスの複製を阻害するため、COVID-19にも有効であると考えられている。論文としてデータが報告されたものは少ないが⁴⁰⁾、すでにわが国では臨床研究という形で広く用いられており、有効性が報告されている。また現在プロテアーゼ阻害薬であるNafamostat mesylateとの併用療法の有効性に関する臨床試験が行われており（https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/en/articles/z0103_00019.html）、今後の結果が待たれる。

⑤ Ciclesonide

気管支喘息治療薬であるプロドラッグ型ステロイド吸入薬CiclesonideはCOVID-19に対する抗ウイルス活性を示すことが報告されており⁴¹⁾、日本で臨床試験が行われている。

⑥ 患者血清（convalescent plasma）

COVID-19からの回復患者がウイルスに対する中和抗体を有していることから、患者血清を

治療に用いるという試みが行われており、有効性が示されている^{42, 43}。現在治療薬として開発が進んでいる。最近回復期患者のB細胞から遺伝子を単離してSARS-CoV-2の感染抑制効果のあるIgG1のモノクローナル抗体が作成されたことが報告された⁴⁴。

⑦抗IL-6受容体抗体

抗IL-6療法については主として重症患者におけるサイトカインストームを抑制することが期待されている。重症なCOVID-19患者における有用性が報告されており⁴⁵、現在抗IL-6受容体抗体であるTocilizumab, Sarilumabの臨床試験が進んでいる。

⑧Corticosteroid

Corticosteroidは肺および全身の炎症を抑制するという目的で用いられているが、その臨床の有効性を示すデータは少ない^{46, 47}。

⑨Ivermectin

抗寄生虫薬IvermectinはSARS-CoV-2に対して*in vitro*で有効性を示したことから注目されている⁴⁸。臨床的な有効性については今後の検証が必要である。

⑩NSAIDs

NSAIDsは発熱などの臨床症状に対する対症療法として投与されることがあるが、予後を悪化させるとの報告もあり、慎重な投与が必要である⁴⁹。

⑪その他

IL-1 receptor antagonistであるAnakinraやTNF阻害薬、BaricitinibをはじめとしたJAK阻害薬についても有効性を示唆する報告があり、臨床試験が進んでいる^{50, 51}。またsiRNA核酸医薬品の開発も進んでいる。

⑫ワクチン

感染の収束を目指すためには人口の60%以上におけるウイルスに対する抵抗性、いわゆる集団免疫herd immunityの成立が必要であるといわれている。これを人工的に獲得するためにはワクチンの開発が必須であり、現在世界の多くの施設や企業でワクチン開発が進んでいる。ワクチンの種類としてはmRNAワクチン、DNAワクチン、不活化ウイルスワクチンなど多岐に

わたる⁵²。現在最も臨床開発フェーズが進んでいるのはmRNAワクチンである。

COVID-19とリウマチ診療

COVID-19は感染症であるため、当然免疫不全状態は重症化のリスク因子になりうる。したがって主として免疫抑制薬を用いて治療しているリウマチ性疾患患者は感染および重症化のリスクを有している可能性がある。これまでにリウマチ性疾患患者でCOVID-19に罹患しやすい、あるいは重症化しやすいという報告はないが、イタリアから生物学的製剤 (biological disease-modifying anti-rheumatic drugs, bDMARDs) あるいは分子標的薬 (targeted synthetic DMARDs, tsDMARDs) で治療を受けている関節炎患者320人 (関節リウマチ 57%およびSpA 43%) に対するCOVID-19聞き取り調査結果が報告されている⁵³。対象者の52%はTNF阻害薬、40%はその他のbDMARDs、8%がtsDMARDsを使用していた。このうちCOVID-19確定患者は4名、強く疑う症状を呈する患者4名、5名は濃厚接触者であったが2週間たっても無症状であり、必ずしもこれらの薬剤を使ってもCOVID-19が重症化するというわけではないと結論している⁵³。しかしこれはあくまでも小規模のcase seriesであり、全体像を把握するためには大規模なデータベースの構築が必須である。

Royal Brisbane Hospital (オーストラリア) のPhilip Robinsonらが中心となって国際的なリウマチ学コミュニティのアライアンスであるCOVID-19 Global Rheumatology Alliance (<https://rheum-covid.org/>) が結成され、COVID-19に罹患したりウマチ性疾患患者についての国際的な症例登録がスタートしている。世界中から症例の登録が進んでおり、patient surveyはすでに1,300例を超えている (2020年5月12日時点)。110例の段階での患者のdemographic dataがLancet Rheumatologyに掲載されているが、女性が72%で65歳を超える患者は18%であった。背景となるリウマチ性疾患は関節リウマチ36%、乾癬性関節炎17%、SLE17%、SpA6%、血管炎6%、シェーグレン症候群5%などであった。

COVID-19と診断される前に使用していた薬剤は、従来型 (conventional synthetic) DMARDs 63%, bDMARDs 45%, tsDMARDs (JAK 阻害薬) 5%, NSAIDs 25%, ステロイド 25%であった。初発症状としては発熱 79%, 咳嗽 77%, 息切れ 50%, 筋痛 45%, 咽頭痛 37%などであり、死亡例は110人中6人(5%)であった。併存疾患としては、高血圧(28%), 肺疾患(20%), 心血管疾患(11%), 糖尿病(8%)などが多かった⁵⁴⁾。今後症例数が蓄積されることによってリウマチ性疾患患者におけるCOVID-19罹患の全体像が明らかになってくるものと期待される。これ以外にも様々な学会からclinical guidelineが発表されており^{55, 56)}、日本リウマチ学会からも「新型コロナウイルス (COVID-19) への対応について」という形で医師向け、患者向け情報が発信されている (<https://www.ryumachi.jp.com/information/medical/covid-19/>)。患者向けの情報としては、現在用いている抗リウマチ薬の継続・中止について、感染が疑われない場合と感染を疑う症状が出た場合に分けて記載されている。この中の薬物療法の部分を抜粋して要約すると「免疫抑制剤、生物学的製剤、抗リウマチ薬、ステロイドは、原則として同じ用量で継続投与。感染症の兆候がある場合は、ステロイドは原則同じ用量で維持、MTXや生物製剤、免疫抑制剤は減量や投与の一時的延期などを慎重に検討し、通常感染症時と同様に対応」ということであり、他学会のガイドラインともおおむね合致した内容である。日本では関節リウマチには用いられていないが、rituximabについては抗体産生を抑制することから、リスクベネフィットについては特に注意する必要があると考えられる⁵⁷⁾。

また関節リウマチ患者の運動機能低下も大きな問題である。関節リウマチ患者は元来活動性が低く、38-72%は身体的不活動で、座位時間が8.3-14.0時間/日(正常人ではそれぞれ31%, 約7.5時間)と報告されている⁵⁸⁾。このような中で非常事態宣言下での自宅待機要請によってさらに活動性が低下し、運動器の障害が顕在化することが懸念されている。特に高齢患者にお

いては深刻な問題であり、適切な運動療法指導が必要である⁵⁹⁾。日本整形外科学会はホームページで高齢者向けの運動を中心に様々なトレーニング法を動画で紹介しているので参考にされたい (<https://locomo-joa.jp/withcorona/locomochannel/>)。

おわりに

EULARのPresidentであるIain McInnes氏はhomepageの中で“it is our duty to ensure that our medical and health professional participants are available at the forefront of patient care”というメッセージを述べている。今回の感染症の恐ろしさは「人と人のつながりを分断すること」であると考えている。感染予防の目的でsocial distancingが叫ばれる中で、恐怖心のあまり患者を遠ざけようという心の障壁が我々の中にできてしまうとすれば、医療者としてはあまりに悲しいことであろう。

今回のように誰にも最適解が提示できないような未曾有の事態に直面した際に、我々に要求されるのは「情報リテラシー」を持つことである。「インフォデミック」とも称される情報の洪水の中で、何が正しい情報であるかを冷静に判断し、必要な情報を正しく選択し、自分なりの行動指針を持つことが要求される。本総説が皆様の情報の整理に多少とも役立てば望外の幸せである。今回触れることができなかつた点として、診断法がある。また能力の限界から公衆衛生的な情報はほとんど網羅できておらず、これについては他の方に譲りたい。

文 献

- 1) Cui J, Li F, Shi ZL: Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 17: 181-92, 2019. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
- 2) Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al.: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579: 270-3, 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.

- 3) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al.: SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181: 271–80 e8, 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- 4) Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al.: Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367: 1260–3, 2020. doi: 10.1126/science.abb2507.
- 5) Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, et al.: SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J*: e105114, 2020. doi: 10.15252/embj.20105114.
- 6) Yin W, Mao C, Luan X, et al.: Structural basis for inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir. *Science*: 2020. doi: 10.1126/science.abc1560.
- 7) Sen S, Anand KB, Karade S, Gupta RM: Coronaviruses: origin and evolution. *Med J Armed Forces India*: 2020. doi: 10.1016/j.mjafi.2020.04.008.
- 8) Lam TT, Shum MH, Zhu HC, et al.: Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*: 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2169-0.
- 9) Xiao K, Zhai J, Feng Y, et al.: Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature*: 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2313-x.
- 10) Halfmann PJ, Hatta M, Chiba S, et al.: Transmission of SARS-CoV-2 in Domestic Cats. *N Engl J Med*: 2020. doi: 10.1056/NEJMc2013400.
- 11) Denison MR, Graham RL, Donaldson EF, Eckerle LD, Baric RS: Coronaviruses: an RNA proofreading machine regulates replication fidelity and diversity. *RNA Biol*, 8: 270–9, 2011. doi: 10.4161/rna.8.2.15013.
- 12) Forster P, Forster L, Renfrew C, Forster M: Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 117: 9241–3, 2020. doi: 10.1073/pnas.2004999117.
- 13) van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al.: Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*, 382: 1564–7, 2020. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
- 14) Liu Y, Ning Z, Chen Y, et al.: Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature*: 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2271-3.
- 15) Matava CT, Kovatsis PG, Summers JL, et al.: Pediatric Airway Management in COVID-19 patients - Consensus Guidelines from the Society for Pediatric Anesthesia's Pediatric Difficult Intubation Collaborative and the Canadian Pediatric Anesthesia Society. *Anesth Analg*: 2020. doi: 10.1213/ANE.0000000000004872.
- 16) Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, et al.: Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med*, 26: 676–80, 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0843-2.
- 17) Menni C, Valdes AM, Freidin MB, et al.: Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med*: 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0916-2.
- 18) Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al.: Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*, 382: 970-1, 2020. doi: 10.1056/NEJMc2001468.
- 19) Zou L, Ruan F, Huang M, et al.: SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*, 382: 1177–9, 2020. doi: 10.1056/NEJMc2001737.
- 20) Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al:

- Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med*: 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2008457.
- 21) Bai Y, Yao L, Wei T, et al: Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*: 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2565.
- 22) He X, Lau EHY, Wu P, et al: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*, 26: 672-5, 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0869-5.
- 23) Ferretti L, Wymant C, Kendall M, et al: Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science*, 368: 2020. doi: 10.1126/science.abb6936.
- 24) Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al: Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*: 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0897-1.
- 25) Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al: Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*: 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa344.
- 26) Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C: Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*: 2020. doi: 10.1056/NEJMcp2009249.
- 27) Zhou F, Yu T, Du R, et al: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395: 1054-62, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- 28) Hirano T, Murakami M: COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity*: 2020. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.003.
- 29) Vardhana SA, Wolchok JD: The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med*, 217: 2020. doi: 10.1084/jem.20200678.
- 30) Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, et al: Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*: 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
- 31) Helms J, Tacquard C, Severac F, et al: High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multi-center prospective cohort study. *Intensive Care Med*: 2020. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
- 32) Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, et al: Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*: 2020. doi: 10.7326/M20-2003.
- 33) Thachil J, Tang N, Gando S, et al: ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*, 18: 1023-6, 2020. doi: 10.1111/jth.14810.
- 34) Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al: Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*: 2020. doi: 10.1001/jama.2020.8630.
- 35) Cao B, Wang Y, Wen D, et al: A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*, 382: 1787-99, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
- 36) Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al: Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*: 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4.
- 37) Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al: Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*:

2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
- 38) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al: Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med*: 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
 - 39) Wang Y, Zhang D, Du G, et al: Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 395: 1569–78, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
 - 40) Cai Q, Yang M, Liu D, et al: Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*: 2020. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007.
 - 41) Iwabuchi K, Yoshie K, Kurakami Y, Takahashi K, Kato Y, Morishima T: Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia: Report of three cases. *J Infect Chemother*: 2020. doi: 10.1016/j.jiac.2020.04.007.
 - 42) Duan K, Liu B, Li C, et al: Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 117: 9490–6, 2020. doi: 10.1073/pnas.2004168117.
 - 43) Shen C, Wang Z, Zhao F, et al: Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*: 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4783.
 - 44) Wu Y, Wang F, Shen C, et al: A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. *Science*: 2020. doi: 10.1126/science.abc2241.
 - 45) Xu X, Han M, Li T, et al: Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*: 2020. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
 - 46) Wu C, Chen X, Cai Y, et al: Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*: 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
 - 47) Russell CD, Millar JE, Baillie JK: Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*, 395: 473–5, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
 - 48) Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM: The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*, 178: 104787, 2020. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787.
 - 49) Torjesen I: Covid-19: NICE advises against using NSAIDs for fever in patients with suspected cases. *BMJ*, 369: m1409, 2020. doi: 10.1136/bmj.m1409.
 - 50) Wu R, Wang L, Kuo HD, et al: An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep*: 1–15, 2020. doi: 10.1007/s40495-020-00216-7.
 - 51) Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB: Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*: 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6019.
 - 52) Amanat F, Krammer F: SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*, 52: 583–9, 2020. doi: 10.1016/j.immuni.2020.03.007.
 - 53) Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C: Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis*, 79: 667–8, 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217424.
 - 54) Gianfrancesco MA, Hyrich KL, Gossec L, et al: Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global

- Rheumatology Alliance provider registries. *Lancet Rheumatol*: 2020. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30095-3.
- 55) Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, et al: American College of Rheumatology Guidance for the Management of Adult Patients with Rheumatic Disease During the COVID-19 Pandemic. *Arthritis Rheumatol*: 2020. doi: 10.1002/art.41301.
- 56) Schulze-Koops H, Specker C, Iking-Konert C, Holle J, Moosig F, Krueger K: Preliminary recommendations of the German Society of Rheumatology (DGRh eV) for the management of patients with inflammatory rheumatic diseases during the SARS-CoV-2/Covid-19 pandemic. *Ann Rheum Dis*: 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217628.
- 57) Guilpain P, Le Bihan C, Foulongne V, et al.: Rituximab for granulomatosis with polyangiitis in the pandemic of covid-19: lessons from a case with severe pneumonia. *Ann Rheum Dis*: 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217549.
- 58) Pinto AJ, Roschel H, de Sa Pinto AL, et al.: Physical inactivity and sedentary behavior: Overlooked risk factors in autoimmune rheumatic diseases? *Autoimmun Rev*, 16: 667-74, 2017. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.001.
- 59) Pinto AJ, Dunstan DW, Owen N, Bonfa E, Gualano B: Combating physical inactivity during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Rheumatol*: 2020. doi: 10.1038/s41584-020-0427-z.

ABSTRACT

“Rheumatology Practice in the Corona Era”

Sakae Tanaka

Department of Orthopaedic Surgery Faculty of Medicine The University of Tokyo

The novel coronavirus pandemic that originated from Wuhan, China in December 2019 is rapidly spreading around the world, causing many victims and having a significant impact on our lives. In this review, I would like to provide an overview of the general situation of novel coronavirus infections and the current state of development of therapeutic agents, and address the rheumatology practice in the Corona Era.