

ISSN 0914-8760

臨床リウマチ

Clinical Rheumatology
and Related Research

Vol.33/No.1

 日本臨床リウマチ学会

総 説

COVID-19と関節リウマチ

Key words: rheumatoid arthritis,
COVID-19,
vaccine,
American College of Rheumatology,
DMARDs

松野リウマチ整形外科
松 野 博 明

要 旨

COVID-19は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (SARS-CoV-2) によって引き起こされた進行中の世界的流行病である。世界保健機関は2020年3月パンデミックを宣言し、現在世界では1億2400万件以上の症例が確認されている。最初の報告から約1年の間にCOVID-19の危険因子・治療法・ワクチンが発表されてきた。高齢・心血管疾患・糖尿病・呼吸器疾患・肥満・悪性腫瘍・高用量ステロイド投与などは、COVID-19の危険因子とされている。現在の薬ではCOVID-19を完全に治療することはできないが、一部の薬は症状を緩和し、病気の管理に役立つ可能性がある。候補には、レムデシビル、デキサメタゾン、IL6阻害剤、パリシチニブ、およびスパイクタンパク質に対するモノクローナル抗体等がある。ワクチンは、COVID-19のパンデミックを制御および阻止するための効率的な手段であり、世界中がワクチンの開発をすすめているが、SARS-CoV-2には幾つかの変異種が出現はじめ、伝染性の増加・病原性の増加およびそれらに対するワクチンの有効性の低下の可能性も懸念されはじめている。

は じ め に

2019年暮れに世界最初のSARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) 感染によるCOVID-19 (coronavirus disease-19) 患者が報告（国内は2020年1月16日、武漢からの帰国者とされる）されてから1年以上が経過した。この間、世界はCOVID-19の脅威にさらされ、世界保健機関（WHO）は2020年3月パンデミックを宣言した。2021年3月末の現在、世界では1億2400万件以上の症例と270万人以

上の死亡が確認され（国内45万人以上の症例と8,900人強の死亡）、国際問題になっている。世界の往来はほとんど制限され各国内でもロックダウンや外食・旅行の自粛要請がかけられている。また人々はマスクの着用・手洗い消毒や3密（密閉、密集、密接）を避けソーシャルディスタンスを保つよう日常生活を制限されている。これらの取り組みによりCOVID-19の拡がりは一時的に低下を示した期間もあったが、COVID-19の流行拡大中の9月に採取されたサンプルから変異種と呼ばれるSARS-CoV-2が検

出（2020年11月、公表）され、再拡大の兆しが見え始めている。変異種は最初に発見された国名により名付けられイギリス型・南アフリカ型・ブラジル型・フィリピン型・国内型などが公表されている。細胞への感染に影響するウイルスの変異はスパイク蛋白（S蛋白）のアミノ酸の違いにより起こり、イギリス型で確認されているN501Yは変異していない野生型の501番目のアスパラギン酸（N）がチロシン（Y）に置き換わったことを意味している。ブラジル型はこれにE484Kが加わるが、野生型の484番目のアミノ酸であるグルタミン酸（E）がリシン（K）に置き換えられている。変異種の問題点は、伝染性の増加・病原性の増加およびワクチンの有効性の低下の可能性があることであり世界はまた新たな脅威にさらされている。

COVID-19の重症化因子

COVID-19が報告されてから1年以上経過し、疫学的研究がすすんだことからCOVID-19関連死のリスクファクターも明らかになってきた。患者背景としては高齢・男性・肥満・貧困・白人以外の人種があげられ、疾患では糖尿病・がん（特に血液癌）・腎機能低下・痴呆・神経疾患・臓器移植と死亡の関連が高いことがわかってきた¹⁾。リウマチ性疾患とCOVID-19重症化に伴う入院リスクには疾患としての関節リウマチ（RA）そのものは該当しないものの高齢や上記疾患に加え、疾患活動性が高いこと・グルココルチコイド（GC）を5mg以上服用していることが挙げられている²⁾（GCについては10mg以上をリスク因子とする報告もある³⁾）。しかし、生物学的製剤（bDMARD: biological disease-modifying rheumatic drug）やts DMARD（targeted synthetic DMARD）のみの治療であればむしろ重症化を防いでいることも報告されている³⁾。b or ts DMARDについては治療中の患者のCOVID-19感染率が一般集団と変わらず^{4,5)}、COVID-19の致死率にも差は見られていない⁵⁾。

SARS-CoV-2の感染様式と可能性が示唆された治療薬（COVID-19未承認薬を含む）

体内に侵入するSARS-CoV-2の感染様式を図1に示す⁶⁾。①S蛋白を発現するSARS-CoV-2は細胞表面にある受容体ACE2（アンギオテンシン変換酵素2；angiotensin-converting enzyme 2）と結合し、同じく細胞表面上にあるTMPRSS2（膜貫通型セリンプロテアーゼ2；transmembrane serine protease 2）により活性化される。ナファモstatt（フサン®）はTMPRESS 2阻害作用を持つことから、国内未承認の抗インフルエンザ薬アルビトールはACE2を抑える働きがあることからCOVID-19の治療薬として期待された。②ACE2に結合したSARS-CoV-2は表面のS蛋白をはずして細胞内に入る。クロロキンはこのS蛋白が除去されるのを防ぎ、ウイルスが細胞内に侵入するのを防ぐ働きがある。③寄生虫治療薬であるイベルメクチン（ストロメクトール®）はウイルスの核内移動を防ぐ。④細胞内に侵入したウイルスはRNAの複製を行い増殖する⁷⁾。HIV治療薬であるロブナビル・リトナビル合剤（カレトラ®）はRNAを細断化し新しい蛋白が作られるのを阻害する。エボラ出血熱治療薬REM（レムデシビル；Remdesivir, ベケルリー®）や抗インフルエンザ薬ファビピラビル（アビガン®）はRNA複製酵素ポリメラーゼを阻害することでウイルスの増殖を抑える。ファビピラビル以外の抗インフルエンザ薬（タミフル®, リレンザ®など）は、増殖したウイルスが細胞外に放出される時に使われる酵素（ノイラミダーゼ）を阻害しウイルスを細胞内に閉じ込めることができ作用機序であるためSARS-CoV-2に用いられることはない。⑤細胞外に出たウイルスは各種サイトカインを活性化しサイトカインストームの状態を作り出すため、この抑制を目的としてIL6Ri（IL6受容体阻害薬：IL6 receptor inhibitor）が治療薬として期待される（図2）。

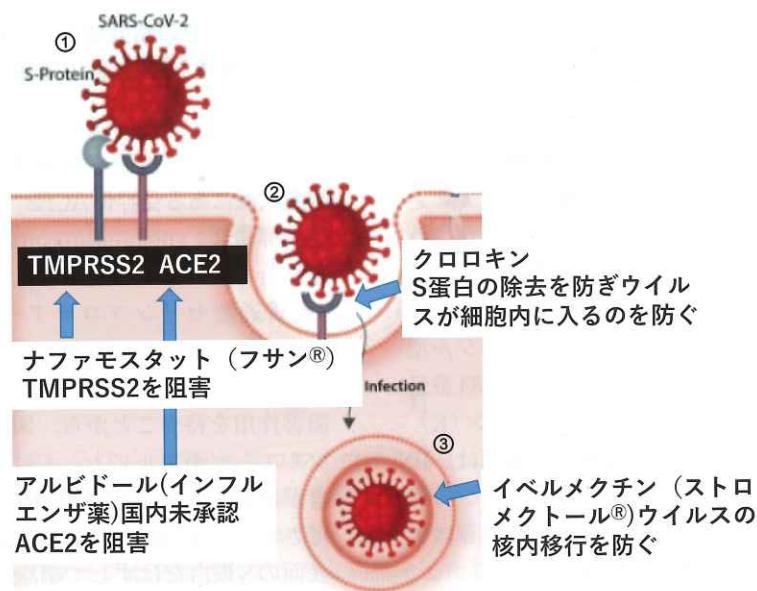


図1 SARS-CoV-2の初期感染様式（文献6を一部改変）

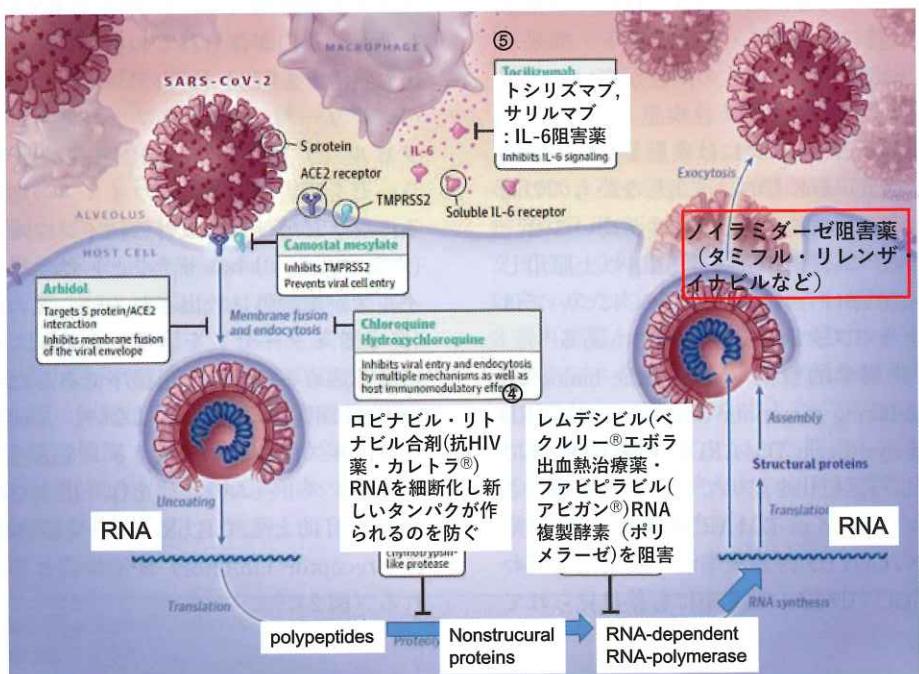


図2 SARS-CoV-2の細胞内侵入後感染様式（文献7を一部改変）

期待された COVID-19 治療薬現在の状況

ファビピラビルは国内で開発された薬剤であり、国内承認が大いに期待された。今では軽度から中等度のCOVID-19の管理に有用とされ、数カ国（ロシア、パキスタン、エジプト、サウジアラビアなど）で承認されている⁸⁾。しかし、国内で行われた臨床試験ではウイルスの消失や解熱しやすい傾向はあったものの統計学的有意差は証明されなかった⁹⁾。承認までには大規模な無作為化比較試験が必要とされ治験が進行中である。

ロピナビル・リトナビル配合剤もSARS-CoV-2のRNA複製を抑える薬剤として期待されたが臨床試験の結果、症状の改善やPCRの結果に对照群と差がないことが示された¹⁰⁾。

クロロキン／ヒドロキシクロロキンは、当初米国で緊急使用許可を得た薬剤であったが大規模ランダム化比較試験の結果、入院期間短縮や呼吸機能の改善などの有用性は認められず、逆に心室性頻拍が多数報告され死亡率も上昇することなどから、FDA（アメリカ食品医薬品局；Food and Drug Administration）は緊急使用許可を取り消した¹¹⁾。

ナファモスタットの有効性は示されているもののCases seriesによる少数例の報告¹²⁾であり今後のエビデンスの構築が必要である。

イベルメクチンがCOVID-19の死亡率を有意に下げることがユタ大学から報告されたが、データ捏造の疑いがあり論文は取り下げられている¹³⁾。

海外で承認（緊急使用許可を含む）されている COVID-19 治療薬

REMは国内ならびに海外各地でCOVID-19治療薬として承認されている。COVID-19による入院患者を対象としたランダム化二重盲検プラセボ比較試験（ACTT-1；Adaptive Covid-19 Treatment Trial）においてREMは有意な臨床症状の改善と回復期間の短縮を示した¹⁴⁾。さらにREMをBari（バリシチニブ, baricitinib）と併用するとREM単独療法よりも臨床症状の改

善や回復までの期間が良好となることが示され（ACTT-2 trial）¹⁵⁾、FDAはREM・Bari併用療法のCOVID-19治療薬の緊急使用許可承認を行った。

DEX（デキサメタゾン；dexamethasone）は我が国でREMについて2番目にCOVID-19治療薬として正式に認められた。DEXの臨床試験は英国で入院中の重症患者を対象にrecovery trialとして行われ、死亡率の低下が確認され治療薬として緊急承認された¹⁶⁾。

英国NHS（National Health Service；国民保険サービス）は2021年、1月IL6Ri（IL6 Tocilizumab, Sarilumab）を緊急承認した。IL6RiのCOVID-19治療薬の可能性についてはCOVACTA trialほかの臨床試験から効果を疑問視する声もあったが^{17, 18)}、大規模な臨床試験であるREMAP-CAP trial（Randamized Embedded Multifactor Adaptive Platform trial：ランダム化、埋め込み、多因子、適応型プラットフォーム試験）の結果、プラセボと比較して生存期間の延長とICU退室期間の短縮が確認され治療薬として緊急承認された¹⁹⁾。

これまでCOVID-19の治療薬は他疾患適応のある薬の追加承認であったが、COV-19特異的治療薬としてS蛋白に対する单クローニング抗体も開発され2剤がFDAの緊急承認を得ている。REGN-COV2は2つの抗体をカクテル療法として投与するもので最大約99%のウイルス量の減少効果が示されている²⁰⁾。別のS蛋白抗体Bamlanivimabもmono therapyでウイルス量の99.9%減少と緊急入院が減少することが示された²¹⁾。BamlanivimabはEtesevimabとの併用カクテル療法とすることでより効果が増すことも報告されている²²⁾。

その他 COVID-19 に関連する薬剤

国別で比較したCOVID-19の感染者数はBCG摂取を義務化している国では少なく²³⁾、死亡率も少ない²⁴⁾。この現象についてはBCGによる獲得免疫が関与していることが示唆されている。

血中カルシウム(Ca)濃度や25(OH)D濃度がCOVID-19の発症に関連することも報告され

ている。低Ca血症ではCOVID-19の発症が多く²⁵⁾、血中の25(OH)D濃度が低いとCOV-19による死亡率が高い²⁶⁾。これにはビタミンDによる抗ウイルス作用が関係していると推察されている²⁷⁾。

COVID-19ワクチンの開発と現状

これまで開発してきたワクチンは大別して4種ある²⁸⁾。①ウイルスワクチン i)弱毒化(=生)ワクチン(ウイルスを動物細胞に繰り返し感染させ病原性が弱まる変異種の獲得を待って作られる: 麻疹・風疹・BCG・流行性耳下腺炎など), ii)不活化(=死菌)ワクチン(ウイルスを熱や化学処理することにより完全に病原性をなくしたもの。生ワクチンに比べ副反応は少ないが、抗体価を上げるためにアジュバントや頻回の投与が必要なことが多い: インフルエンザ・日本脳炎・B型肝炎など) ②核酸ワクチン(ヒト細胞にウイルスのS蛋白をコードする遺伝子を注入しウイルス蛋白のコピーを作り出

す手法。SARS-CoV-2ワクチン以外でこれまで上市されたものはない。このワクチンにはDNA, RNAの2種がある。BNT162b2; コミナティ[®], ファイザー社SARS-CoV-2ワクチンなど) ③ウイルスベクターワクチン(ベクターとして病原性のないウイルスを用い、細胞内でウイルスを複製させるもの。エボラ出血熱ワクチン, ChAdOx1 nCoV-19, アストラゼネカ社SARS-CoV-2ワクチンなど) ④タンパク質ベースワクチン(ウイルスのタンパクを体内に注入しワクチンとしたもの。S蛋白、エンベロープ、キャプシドが利用される。帯状疱疹ワクチン: シングリックス[®]など) (図3)。

ワクチンの有効性については幾つかの中間解説が報告されている。BNT162b2では90%以上の有効率が²⁹⁾、ChAdOx1 nCoV-19は英国、ブラジルにおける良好な成績を報告している³⁰⁾。イスラエルでは国家をあげた約60万人の大規模症例においてBNT162b2の有効性が示された(2回接種で効果は約90%)³¹⁾。

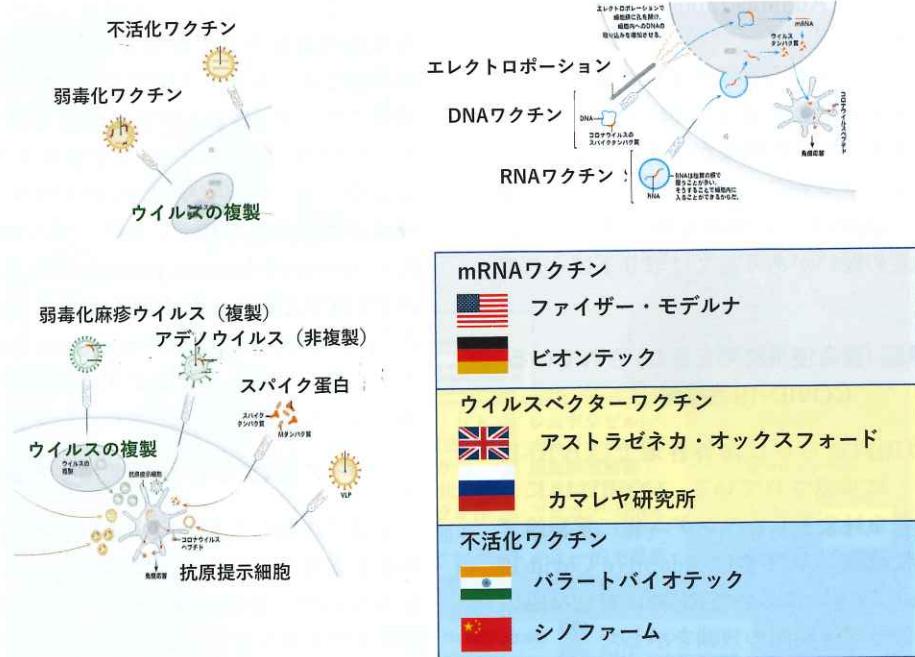


図3 各種ワクチンと国別SARS-CoV-2ワクチンの開発状況 (文献28を一部改変)

表1 SARS-CoV-2変異種の違いと特徴

	イギリス型	南アフリカ型	ブラジル型	フィリピン型	日本型
報告	111カ国	58カ国	32カ国	2カ国	日本
N501Y変異	○	○	○	○	×
E484K変異	×	○	○	○	○
感染の強さ	20-50% 増	50% 増	1.4-2.2倍 増	不明	不明
ワクチン効果の減弱	不明	減弱	25-61% 減	可能性あり	可能性あり
重症化	死亡率64% 増	不明	不明	不明	不明

- N501Y変異は感染力を増加させる
- E484K変異は免疫逃避 (immune escape: S蛋白が変形し抗体がはまらなくなるため、獲得した免疫が効きにくくなること) が生じる

(文献34より引用)

しかし、ワクチンでは稀に非中和抗体による抗体依存性免疫増強 (ADE: antibody-dependent enhancement) と呼ばれる感染や炎症が重篤化する副反応が生じる可能性があり、これまでにもデング熱ワクチンの投与が中止された歴史がある³²⁾。副反応については今後も注視していく必要があるうえに、近年流行の兆しがある変異種 (E484K) がBNT162b2による抗体力値を低下させることがわかり³³⁾、今後さらなるワクチン開発が必要になる可能性がある。表1に2021年、3月現在に報告されている変異種の種類と特徴を示す³⁴⁾。

コロナ禍における RA の治療

コロナ禍におけるRAの治療指針についてACR (アメリカリウマチ学会: American College Rheumatology) やEULAR (欧洲リウマチ学会: European League Against Rheumatism)などのレポートがある。EULARの推奨では、RA患者がコロナに罹患し易いという証拠はなく罹患した時予後が悪いという証拠もないことを前提とし、COVID-19の疑いがないRA患者は、NSAID, ステロイド, DMARD (synthetic or biological), 骨粗鬆症薬, 鎮痛薬など、治療を変更せずに継続することを推奨している。また

受診の仕方（リモートや呼吸器等の専門医受診）を明記し、予防接種の必要性を明記している³⁵⁾。

ACRは手引きとしてEULARより詳細に患者の状態に応じて治療指針を示し続け、これまでVersion (Ver)-1, 2を経て2021年にはVer-3を公表している（表2：RA以外の疾患の記載・本邦未承認薬に関する記載は除外）³⁶⁾。またワクチンの投与タイミングについてもエビデンスはないしながらも特別委員会参加者の一致度合いの見解から手引きを公表している（表3：RA以外の疾患の記載・本邦未承認薬に関する記載は除外）³⁷⁾。この手引きではワクチン接種に際して治療薬の変更はしないが、接種のタイミングに注意すべきことが記載されている。いずれもエビデンスに基づいたものではないもののメトトレキサートは過去のインフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンで抗体が出来にくかったことから接種後1週間休薬することとしている。JAKi (JAK阻害薬: JAK inhibitor)はJAKiによるIFNの抑制が抗体産生を妨げるため1週休薬。Abataceptはワクチンの免疫原性に関して抑制的に働く可能性があるため、ワクチン接種のタイミングを規制している。

表2 ACRによる関節リウマチコロナ患者の手引き VER 3のまとめ

	NSAID	PSL	csDMARD SASP	MTX/LEF	Tac	IL6i	バイオ IL6i以外	JAKi
未感染/新規患者 活動性RA コロナ既感染	開始	開始	開始 切り替え			継続	開始 切り替え	?
未感染の安定し た患者	継続		継続	継続	継続	継続	継続	
コロナ曝露者	継続		継続	?		継続	休薬 2週間無症状確認まで	
コロナ感染者	?		休薬	休薬	休薬	継続	休薬	休薬
再開								
➢ 合併症のないCOVID-19（軽度または肺炎なしを特徴とし、外来環境ま たは自主隔離が出来れば）、症状消失後7~14日以内に治療再開								
➢ PCR結果が陽性とされてから10~17日後、PCR検査結果が陽性であるが、 無症状であり無症候性のままである場合								
特別委員会一致度：赤一高・橙一中～高・青一中・？—確証がない・ランクー未記載 (文献36を一部改変・文献でTacは免疫抑制剤に分類されている)								

表3 ACRによる患者のSARS-CoV-2ワクチン接種のタイミング

薬剤	ワクチンのタイミング	推奨度
グルココルチコイド・ プレドニン < 20mg/日	治療の変更・ワクチンのタイミング特記すべきことなし	強～中等度
SASP/LEF/ TNFi/IL-6Ri	治療の変更・ワクチンのタイミング特記すべきことなし	中等度
MTX	ワクチン接種後1週は休薬	中等度
JAKi	ワクチン接種後1週は休薬	中等度
ABT SC.	1回目のワクチン接種前後1週休薬 2回目ワクチンに制限はない	中等度
ABT IV.	1回目のワクチン接種はABT IV 4週 後、その後1週間あけてABT IV投与 (すなわちABTの間隔は5週間) 2回目ワクチンに制限はない	中等度

(文献37一部改変)

コロナ禍における IL6Ri と JAKi の治療

表2にあるようにIL6Riだけは他のbDMARDと比べて特別で、コロナ禍においても条件が許せば継続が可能な治療薬とされ、重症化した呼吸器障害例では緊急承認治療薬として用いられる。その理由はIL6RiがSARS-CoV-2によるサイトカインストームを抑える働きがあるためである（図2）。では何故、同じくIL-6を抑える働きのあるJAKiがCOVID-19で休薬されるかと言えば（表2）、体内に入り込んだSARS-CoV-2は各種免疫担当細胞により処理され2つの大きなサイトカインの流れをつくる（図4）。一つはHyper inflammationの経路であり、これにはIL-6に代表される炎症性サイトカインが関与する。他の一つはウイルスの排出（clearance）経路であり、これらは主にIL-15、I型インターフェロン（IFN），IFN γ などのサイトカインに依存している。JAK1/JAK3阻害薬

はI型IFN、IL-2、IL-15、IL-21、IFN γ などのウイルスの排出や抗ウイルス応答に影響を与えるサイトカインも抑制するので、理論的にはSARS-CoV-2を遷延化させる可能性がある³⁸⁾。

しかしJAKiの中でBariのみはCOVID-19に対する有効性が示され¹⁵⁾、FDAにより治療薬として緊急使用許可承認されている。その理由はBariが主に抑制するとされるJAK2が、IL-17・IL-6・GM-CSFを抑えサイトカインストーム抑制を抑制する可能性があること、Bariの作用にAAK1（AP2 associated protein kinase 1）/GAK（cyclin G associated kinase）という2つの酵素を抑制する作用があることが挙げられる。AAK1とGAKは細胞表面にあるACE2と結合したSARS-CoV-2が細胞内に侵入する時に働く酵素であり、Bariはこの2つの酵素の抑制とサイトカインによる抗炎症効果の両面からCOVID-19に対する治療効果が期待されている^{39, 40)}。

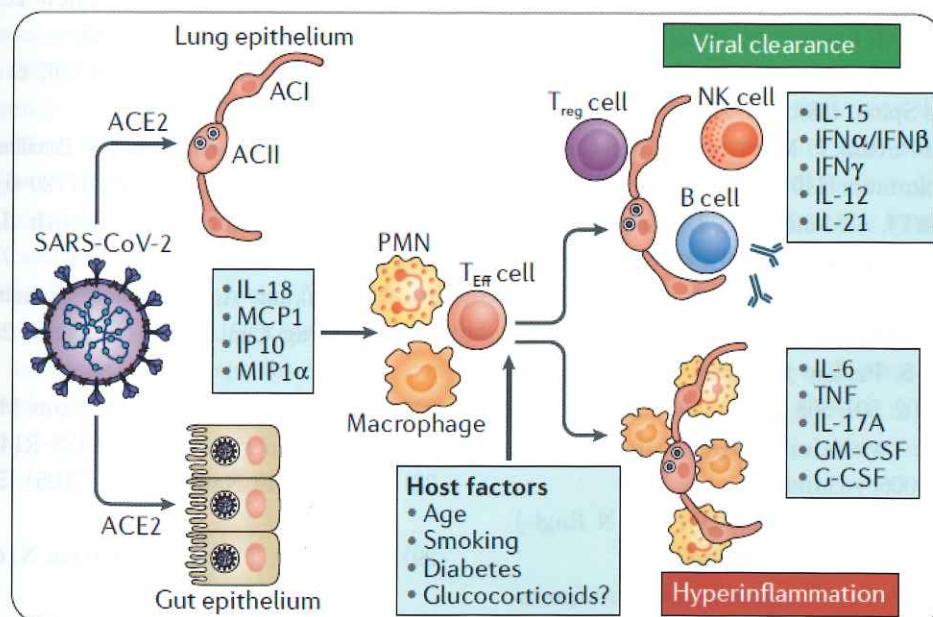


図4 SARS-CoV-2感染後のサイトカインの流れ（文献38より転用）

まだまだ未知の COVID-19

症例は限定的であるが妊婦がCOVID-19に罹患すると重篤化する可能性があることや垂直感染する危険性が報告されている⁴¹⁾。米国CDC(アメリカ疾病予防管理センター: Centers for Disease Control and Prevention)は、ワクチン接種後に妊娠を避ける必要がないこと、妊娠している場合でもワクチン接種が可能であること(日本産婦人科学会は12週未満の接種を避けるとしている)、ワクチンが母乳育児乳児のリスクではないことを示しているが、必要なエビデンスは十分とは言えない⁴²⁾。また一般にもCOVID-19はまだまだ未知であり、とりわけ変異種において有効な治療法やワクチンも明確ではない。人類の英知が試される時が来ていると思われる。

参考文献

- 1) Elizabeth J. W, Alex JW: Nature, volume 584: 430~436, 2020.
- 2) Hasseli R, Mueller-Ladner U, Hoyer BF, et al.: RMD Open, 7 (1): 1~8, 2021.
- 3) Gianfrancesco M, Hyrich KI, Al-Adely S, et al.: Ann Rheum Dis, 79 (7): 859~66, 2020.
- 4) Quartuccio L, Benucci M, De Vita S: Joint Bone Spine, (88): 1~2, 2021.
- 5) Sarzi-Puttini P, Marotto D, Caporali R: J Autoimmun, (116): 1~5, 2021.
- 6) Guzik TJ, A Mohiddin S, Dimarco A, et al.: Cardiovasc Res, 116 (10): 1666~87, 2020.
- 7) Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al.: JAMA, 323 (18): 1824~36, 2020.
- 8) Joshi S, Parkar J, Ansari A: Int J Infect Dis, 102: 501~508, 2021.
- 9) <https://www.fujita-hu.ac.jp/news/j93sd-v000006ey.html>
- 10) Cao B, Wang Y, Wen D, et al.: N Engl J Med, 382 (19): 1787~99, 2020.
- 11) <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19 -update-fda-revokes-emergency-use-authori>zation-chloroquine-and
- 12) Doi K, Ikeda M, Hayase N, et al.: Crit Care, 24 (1): 1~4, 2020.
- 13) Patel AN: https://kitasato-infection-control.info/swfu/d/COVID-19_Illness.pdf
- 14) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al.: N Engl J Med, 383 (19): 1813~26, 2020.
- 15) Kalil AC, Petterson TF, Mehta AK, et al.: N Engl J Med, 384 (9): 795~807, 2021.
- 16) The RECOVERY Collaborative Group: N Engl J Med, 384: 693~704, 2021.
- 17) Furlow B: Lancet Rheumatol e592, 2020.
- 18) Della-Torre E, Campochiaro C, Cavalli G, et al.: Ann Rheum Dis, 79 (10): 1277~85, 2020.
- 19) Goldon AC: medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.21249390>; this version posted January 7, 2021.
- 20) Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al.: N Engl J Med, 384 (3): 238~251, 2021.
- 21) Chen P, Nirula A, Heller B, et al.: N Engl J Med, 384 (3): 229~237, 2021.
- 22) Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al.: JAMA, 325 (7): 632~44, 2021.
- 23) Berg MK, Yu Q, Salvador CE, et al.: Sci Adv, 6 (32): 1~7, 2020.
- 24) Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C: PNAS July 28, 117 (30): 17720~6, 2020.
- 25) Ali N: J Infect Public Health, 13 (10): 1373~80, 2020.
- 26) Daneshkhah A, Agrawal V, Eshein A, et al.: Aging Clin Exp Res, 32 (10): 2141~58, 2020.
- 27) Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, et al.: Eur J Endocrinol, 183 (5): R133~R147, 2020.
- 28) Callaway E: Nature, 580, (7805): 576~577, 2020.
- 29) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al.: N Engl J Med, Dec 10, 2020.
- 30) Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al.: Lancet, 397 (10269): 99~111, 2021.

- 31) Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, et al.: *N Engl J Med*, Feb 24, 2021.
- 32) Iwasaki A, Yang Y: *Nat Rev Immunol*, 20 (6): 339-41, 2020.
- 33) Dami A. Collier, Anna De Marco, et al.: *Nature*, Mar 11, 2021.
- 34) 忽那賢志：<https://news.yahoo.co.jp/byline/kutsunasatoshi/20210313-00227202/>
- 35) Landewé RB, Machado PM, Kroon F, et al.: *Ann Rheum Dis*, 79 (7): 851-858, 2020.
- 36) Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, et al.: *Arthritis Rheumatol*, 73 (2): e1-e12, 2021.
- 37) Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, et al.: *Arthritis Rheumatol* 2021 Mar 17.
- 38) Schett G, Sticherling M, Neurath MF: *Nat Rev Immunol*, 20 (5): 271-2, 2020.
- 39) Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al: *Lancet Infect Dis*, 20 (4): 400-2, 2020.
- 40) Stebbing J, Krishnan V, de Bono S, et al: *EMBO Mol Med*, 12 (8): e12697, 2020.
- 41) Alzamora MC., Paredes T, Caceres D, et al: *Am J Perinatol*, 37 (8): 861-5, 2020.
- 42) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>

ABSTRACT

COVID-19 and Rheumatoid Arthritis

Hiroaki Matsuno

Matsuno Clinic for Rheumatic Diseases

The COVID-19 is an ongoing global pandemic disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The World Health Organization declared the pandemic in March 2020. Now, more than 124 million cases have been confirmed worldwide. High-risk factors, treatments and vaccines of COVID-19 have been published during the past year. High age, cardiovascular disease, diabetes, respiratory disease, obesity, malignancy and high-dose steroid administration are among the high-risk factors of COVID-19. No current medicine can completely cure COVID-19, but some medications may help alleviate symptoms and manage the impact of the virus. Candidates include remdesivir, dexamethasone, IL6 inhibitors, baricitinib, and monoclonal antibodies against spike protein. Vaccines represent the most efficient means to control and stop the pandemic of COVID-19. Researchers around the world are developing vaccines but SARS-CoV-2 has some mutant species that are considered to potential have increased transmissibility, increased virulence, and reduced effectiveness of vaccines against them.