

米国感染症学会からの新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療ガイドラインにおける推奨治療薬に関する紹介

東北医科薬科大学医学部 感染症学 関 雅文

はじめに：

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は急速に世界的な脅威となり、多くの薬物治療や診療方法が検討されている。

その中で、米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America）が 2020 年 4 月 11 日付けで（4/13 update）、診療ガイドラインを発表し、注目される（文献 1）。

本稿は、そのエクゼクティブ・サマリーで挙げられた以下の 7 つの推奨薬、および他に注目されるレムデシビル（文献 2）などに関して紹介する。

推奨 1：COVID-19 入院患者でのヒドロキシクロロキン（HCQ）

推奨 2：COVID-19 入院患者でのヒドロキシクロロキン+アジスロマイシン(HCQ+AZM)

推奨 3：COVID-19 入院患者でのロピナビル/リトナビル

推奨 4：COVID-19 入院患者での副腎皮質ステロイド（但し、非推奨の立場）。

推奨 5：ARDS を伴った COVID-19 入院患者での副腎皮質ステロイド

推奨 6：COVID-19 入院患者でのトシリズマブ

推奨 7：COVID-19 入院患者での回復者血漿

* その他に現在評価進行中の治療薬（レムデシビルを含む）

推奨 1：COVID-19 入院患者でのヒドロキシクロロキン(HCQ)

推奨 2：COVID-19 入院患者でのヒドロキシクロロキン+アジスロマイシン(HCQ+AZM)

推奨 1 については、2 つの無作為化比較試験（RCT）、推奨 2 については、3 つの臨床試験から主に評価されている。

推奨 1 では、臨床所見の改善：画像の進行、ウイルス量の減少などが認められていることが挙げられているが、いずれもサンプル数が小さい、バイアスの可能性、死亡率や ARDS への進展などが正確に評価されていないなどの問題がある。

推奨 2 では、ウイルス量の減少や死亡率の減少が間接的に期待できる可能性が示唆されているが、推奨 1 同様に、患者層のバイアスなどが存在し、必ずしも強いエビデンスではない。なお、AZM は抗菌薬として 2 次性細菌性肺炎を治療・予防する目的でなく、免疫調整薬などの副次的作用を期待されての併用のようである。

また、QT 延長などの副作用、他にも SLE 患者でルーチンの HCQ 使用者での消化器症状、腎機能低下、AZM のチトクローム P450 関連のリスクが指摘されており、あくまでも

リスク&ベネフィットを考慮した使用推奨と考える。

推奨 3 : COVID-19 入院患者でのロピナビル/リトナビル

1つの RCT と 2つの症例研究から推奨されている。いずれも死亡率や臨床所見の改善、が示唆されている。

一方で、ロピナビル/リトナビル群では、消化器症状で 14 日間の服薬を完遂できない患者が少なからず存在する可能性を指摘されるなど、他の HIV 薬:プロテアーゼ阻害薬も含め、今後の慎重な臨床的検討が必要と結論づけられている。

推奨 4 : COVID-19 入院患者での副腎皮質ステロイド (但し、非推奨の立場)。

推奨 5 : ARDS を伴った COVID-19 入院患者での副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイドの COVID-19 での特異的な作用に関する研究は存在せず、主に中国で COVID-19 肺炎患者が、ARDS に進展するのを阻止するために多用されたデータに基づいている。但し、これらは、いずれも肺炎や ARDS 患者の内容、副腎ステロイドの投与時期が不明であるなど、基本データ不足が否めないとしている。

また、SARS2003 (SARS-CoV-1) や MERS の際のデータやシステマチック・レビューも鑑みて、むしろウイルス・クリアランスの遅延が懸念され、COVID-19 入院患者での副腎ステロイド使用は一般には推奨しない方向での記載となっている。

しかし、一方で、ARDS 患者でメチルプレドニゾロンが死亡率を有意に減少させた可能性が報告されたことから (文献 3)、推奨 5 が記載されたと考えられる。また、元々ステロイドを使用している患者 (気管支喘息など。全身投与および吸入) では、COVID19 に罹患しても、そのまま継続すべきであろうとしている。

今後、ステロイドのベネフィットと潜在的リスク (免疫抑制からの 2 次感染や骨粗しょう症など) を適正に判断するための、その量や投与方法、開始時期、使用期間などを慎重に検討する RCT が必要としている。

推奨 6 : COVID-19 入院患者でのトシリズマブ

SARS や MERS の病態から IL-6 を含むサイトカインの関与 (いわゆるサイトカイン・ストームと思われる) が COVID-19 でも示唆され、IL-6 阻害剤であるトシリズマブが 21 人の重症・超重症 COVID-19 患者に使用された 1 研究が基となっている。

この研究で死亡者が皆無、重篤な副作用がなかったことが大きなインパクトであったようだが、トシリズマブの投与による真菌や結核症など日和見感染の合併や B 型肝炎ウイルスの再活性化が懸念され、時にアナフィラキシーや肝障害などが惹起される可能性に一定の記載がなされている。

やはり、比較的低いエビデンスでの推奨となり、慎重な使用が求められよう。

推奨 7 : COVID-19 入院患者での回復者血漿

2つの臨床研究：合計15名の患者データが基となって検討されている。そのうち5名全員もしくは3名/10名が人工呼吸管理であったが死亡は皆無であり、3名/10名が死亡したコントロール群と比較したベネフィットが記載されている。重篤な副作用もなかったとされているが、人工呼吸器からの離脱・抜管の時期など詳細が不明な部分もあるため、弱い推奨に留まっており、やはり今後の臨床研究が必要と結論づけている。

*** その他に現在評価進行中の治療薬（レムデシビルを含む）**

他にも、抗 HIV 薬のダルナビル/コブシスタット、ロピナビル/リトナビルとインターフェロンβの併用、COVID-19 感染予防薬としての回復者血清、リバビリン（*in vitro* データのみ）、抗インフルエンザ薬のオセルタミビル、免疫イムノグロブリン、そしてエボラ出血熱の治療薬として検討されてきたレムデシビルの使用に関する記載がなされている。

特にレムデシビルに関しては、日本の患者9名が含まれ、30名/53名（57%）が侵襲的人工呼吸管理を受けている患者群で（4名の ECMO 患者を含む）、36名/53名（68%）で臨床的改善を示したデータが報告され、今後の RCT で確証が期待されている（文献2）。

また、ACE-2 が、COVID-19 の原因ウイルスである SARS-CoV-2 のレセプターであることから、降圧薬である ACE 阻害薬や関連する ARB の使用が ACE-2 の発現を増強させて、SARS-CoV-2 感染のリスクや COVID-19 患者での病状増悪の可能性が懸念されているが、この仮定を証明する明らかな臨床データは存在しないこと、そして NSAIDs の使用が同様に ACE-2 発現を増強させるとして、その使用を懸念する意見があるが、関連性は証明されていないと記載している。

以上、今後も多くの治療薬候補やマネジメント法（呼吸管理法を中心に）が報告、検討されてくると予想されるが、多くの COVID-19 患者を救う、有効な手段が早急に確立されることが強く望まれる。

文献

- 1 Bhimraj A et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 2020Apr11, <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
- 2 Grein J, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
- 3 Wu C 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 Mar 13. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.