

(抜粋・要約)

◇背景

回復期血漿療法は、中国でのCOVID-19症例集積研究で転帰改善が報告され、また、米国FDAは、重症または重篤なCOVID-19患者への回復期血漿の緊急時使用を認めているが、エビデンスは限られている。そこで、本研究では、COVID-19による重症例^Aおよび生命にかかわる重篤例^Bを対象に、標準治療に回復期血漿療法を加えた場合の有効性および有害事象に関し、無作為化臨床試験にて評価した。

◇方法

◇試験デザイン、セッティング、被験者

2020年2月14日～4月1日に中国7カ所の医療センターで登録された患者を対象に、非盲検多施設共同無作為化臨床試験を実施した。追跡の最終日は2020年4月28日とした。本試験には、PCR検査によりCOVID-19と確定された重症^Aまたは重篤^Bの患者が103例組み入れられた。本試験は、200例の登録を予定していたが、103例を登録後に早期終了した^C。

適格基準^Dおよび除外基準^Eを満たす患者を、COVID-19の重症度(重症または重篤)にもとづき層別し、標準治療^Fおよび回復期血漿輸血(回復期血漿群)、または標準治療のみ(対照群)のいずれかに、1:1で無作為に割り付けた。本試験は非盲検下で実施され、無作為化から28日(Day-28)までを追跡期間とした。

◇回復期患者(ドナー)からの血漿の採取とレシピエントへの輸血

COVID-19と確定診断され、完治し退院後2週間以上経過した患者の中から、ドナーの基準^Gを満たす患者を選択し、回復期血漿を採取した。本試験では、スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン(S-RBD)特異的IgG抗体価が1:640以上の血漿製剤のみを使用した。COVID-19回復期血漿の輸血量は、レシピエントの体重1 kgあたり約4～13 mLとした。

^A severe: 呼吸不全(呼吸数 \geq 30回/分)、または低酸素症[安静時の酸素飽和度 \leq 93%以下(室内大気下)、または $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (動脈血酸素分圧と吸入酸素濃度の比率) \leq 300]。

^B life-threatening: 人工換気を要する呼吸不全、ショック、またはICUでのモニタリングを要する臓器不全(肺の他に)。

^C 中国武漢でCOVID-19が鎮静化し、COVID-19患者数が減少したため。

^D (1)インフォームド・コンセントに署名、(2)18歳以上、(3)PCR検査でCOVID-19と診断、(4)無作為割り付け前72時間以内のPCR検査で陽性、(5)肺炎の確定、(6)COVID-19の重症例または重篤例に該当、(7)無作為割り付けに同意、(8)入院、(9)必要なすべての試験に参加、研究終了時までの追跡が可能、(10)試験中に他の臨床試験に参加しない。

^E (1)妊娠または授乳中、(2)免疫グロブリン・アレルギー、(3)IgA欠損症、(4)血栓症リスクを有する併存疾患、(5)余命24時間未満、(6)播種性血管内凝固症候群、(7)敗血性ショック、(8) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ 、(9)うっ血性心不全、(10)S-RBD特異的IgG抗体価 \geq 1:640、(11)その他の禁忌、(12)本試験前30日以内に他の臨床試験に参加。

^F 中国のCOVID-19治療ガイドライン等に基づく治療。抗ウイルス薬、抗菌薬、ステロイド、ヒト免疫グロブリン、漢方薬投与を含む。

^G 18～55歳、献血適格、COVID-19診断の後、PCR検査で2回陰性、退院後2週間以上経過し、その後COVID-19の症状なし。

◇主要アウトカムおよび副次アウトカム

主要アウトカムはDay-28までの臨床的改善(退院,または疾患重症度に関する6ポイントスケール^Hの2ポイント改善)までの時間とした。副次アウトカムは, Day-28時点の死亡率, Day-28までの退院の割合, PCR検査での72時間後までのウイルス陰性化の割合, 等とした。

◇結果

◇患者背景

無作為に割り付けられた103例(回復期血漿群:52例, 対照群:51例)(年齢中央値:70歳, 男性約60%)のうち, 重症例は45例(回復期血漿群:23例, 対照群:22例), 重篤例は58例(回復期血漿群:29例, 対照群:29例)であった。ベースライン時の背景(臨床検査値, 疾患重症度等)は, 回復期血漿群と対照群でほぼ同様であった。

◇主要アウトカム

重症例および重篤例を併せたDay-28までの臨床的改善の割合は, 回復期血漿群と対照群で有意な差はみられなかった[約52% vs. 約43%, ハザード比(HR): 1.40, $p=0.26$]。なお, 層別化した重症例では, 回復期血漿群に有意な臨床的改善効果がみられたが(約91% vs. 約68%, HR: 2.15, $p=0.03$), 重篤例では, 2群間に有意な差はなかった(約21% vs. 約24%, HR: 0.88, $p=0.83$)。

◇副次アウトカム

全症例でのDay-28時点の死亡率は, 回復期血漿群と対照群で有意な差はみられず[約16% vs. 24%, オッズ比(OR): 0.65, $p=0.30$], Day-28までの退院割合および退院までの時間にも有意差はなかった(51% vs. 36%, HR: 1.61, $p=0.12$)。一方, PCR検査でのウイルス陰性化の割合は, 回復期血漿治療群の方が対照群よりも有意に高かった(72時間時点の陰性化割合, 約87% vs. 約38%, OR: 11.39, $p<0.001$)。

◇有害事象

回復期血漿群の2例に, 輸血後数時間以内に有害事象^Iが発現したが, いずれも支持療法で改善した。

◇考察

◇研究の長所と限界

本研究の長所のひとつには, 本試験ではS-RBD特異的IgG抗体価が高い血漿製剤のみを使用したことがある。また限界は, 試験が早期終了したためサンプルサイズが小さく, 検出力が不足した可能性のある点, 発症から無作為割り付けまでの日数が30日(中央値)と長く, 早期からの治療効果については不明である点, などである。

◇結論

COVID-19の重症および重篤患者を対象とした無作為化臨床試験において, 回復期血漿輸血療法は, 標準療法のみと比較し, 重症例における臨床的改善度に効果はみられたものの, 全症例では有意差はなかった。なお, 本結果は, 臨床試験の早期終了による検出力不足という限界があることから, 解釈には留意が必要である。

^H 1ポイント:退院, 2ポイント:酸素補充を要しない入院, 3ポイント:酸素補充を要する入院, 4ポイント:非侵襲的人工換気または高流量酸素療法の使用を要する入院, 5ポイント:ECMOもしくは侵襲的人工換気の使用を要する入院, 6ポイント:死亡。

^I 1例は, 悪寒と発疹, 他の1例は, 息切れ, チアノーゼ, および重度の呼吸困難。