



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.18 No.15 (2020/07/22)

新型コロナウイルス関連情報

目 次

●COVID-19患者における高血圧薬の影響

- 高血圧患者でのレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)阻害薬治療によるCOVID-19死亡率の低減—メタアナリシス
[Hypertension. 2020 May 27]2

●回復期患者血漿

- COVID-19重症・重篤患者での回復期血漿療法による臨床的改善効果—無作為化臨床試験
[JAMA. 2020 Jun 3]4

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関等から発信された医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

<https://www.nihs.go.jp/dig/covid19/index.html> ←ウェブ公開の情報はこちら

新型コロナウイルス関連文献情報

COVID-19患者における高血圧薬の影響

Vol.18(2020) No.15(07/10) L01

- 高血圧患者でのレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)阻害薬治療によるCOVID-19死亡率の低減—メタアナリシス

[Decreased Mortality of COVID-19 with Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors Therapy in Patients with Hypertension: A Meta-Analysis.](#)

Guo X, Zhu Y, Hong Y.

【Hypertension. 2020 May 27】-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

高血圧症の管理のため、RAAS^A阻害薬の一種であるアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)を使用しているCOVID-19患者が、これらの降圧薬の使用を継続することについては賛否両論がある。ACEIおよびARBは、SARS-CoV-2の主要な宿主細胞側の受容体と考えられるアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)の発現を上昇させる可能性があることが動物実験から明らかになった。一方、ACEIおよびARBは、SARS-CoV-2感染後のACE2発現低下によって生じる急性肺損傷に対して、防御的に働く可能性がある。そこで、今回、ACEI/ARBの使用が高血圧症のCOVID-19患者の疾患重症度および死亡と関連するか否かを検討するため、これまでの研究を用いてメタアナリシスを行った。

◇方法

◇文献検索

Pubmed等のデータベースを用いて、2020年5月13日までの公表論文を網羅的に検索した^B。研究者2名が独立して論文のスクリーニングを行い、意見の相違があった場合は、第3の研究者が加わり協議した上、解決した。観察研究の質は、Newcastle-Ottawa Scale(NOS)^Cを用いて評価した。

◇アウトカム

主要アウトカムは、COVID-19の疾患重症度^D、副次アウトカムは、COVID-19による死亡とした。

^A レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系

^B 用いた検索語は、“COVID-19” OR “2019-nCoV” OR “SARS-CoV-2” OR “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” OR “novel coronavirus” AND “ACEI” OR “ARB” OR “Renin-angiotensin system inhibitor” OR “Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor” OR “Angiotensin Receptor Blocker”。

^C メタアナリシスで用いる非無作為化試験の質を評価するツール。

^D 公表された基準にもとづき重症度を分類した。

◇統計解析

オッズ比 (OR) および95%信頼区間 (CI) を算出した。カイ二乗検定で p 値を評価し、 I^2 統計量を用いて異質性を推定した。研究の異質性にもとづき、ランダム効果モデルもしくは固定効果モデルを適用した。出版バイアスの評価はファンネルプロットにより行った。

◇結 果

◇メタアナリシスに組み入れた研究

適格基準および除外基準に照らし^E、最終的に、高血圧症のCOVID-19患者3936例を含む9研究をメタアナリシスに組み入れた。組み入れた観察研究はすべて、NOSによる評価で質が高いと判定された。

◇メタアナリシスの結果

ACEI/ARB治療は、ACEI/ARB非治療と比較して、疾患重症度との関連はみられなかった (OR 0.71, $p=0.11$, $I^2=59\%$) が、高血圧患者におけるCOVID-19の死亡率低下との関連がみられた (OR 0.57, $p=0.004$, $I^2=0$)。有意な出版バイアスは観察されなかった。

◇考 察

これまでの研究で、高血圧症のCOVID-19患者は、高血圧症のない患者よりも重症化リスクが高いことが報告されている。今回メタアナリシスに含めた研究の中には、高血圧治療を受けていない患者をACEI/ARB非治療群に区分していた研究も含まれていた。したがって、ACEI/ARB非治療群はACEI/ARB治療群よりも高血圧が軽症であった可能性があり、COVID-19患者におけるACEI/ARBの防御効果が過小評価されている可能性がある。

◇結 論

ACEI/ARB治療は、COVID-19の疾患重症度を増悪させず、さらに、COVID-19の死亡率を低下させる可能性がある。現在得られているエビデンスからは、高血圧症のCOVID-19患者ではRAAS阻害薬の使用を継続すべきであることが示唆された。

^E メタアナリシスに組み入れた研究の適格基準は、以下の4項目を満たすものとした：(1) 観察研究、(2) 高血圧症のCOVID-19患者を対象とした研究、(3) ACEI/ARB使用とACEI/ARB非使用を比較、(4) COVID-19の疾患重症度または死亡をアウトカムとした研究。

研究の除外理由は、(1) 動物実験、症例報告、総説、コメント、論説、または診療ガイドライン、(2) データが不完全、であった。

●回復期患者血漿

Vol.18 (2020) No.15 (07/22) L02

●COVID-19 重症・重篤患者での回復期血漿療法による臨床的改善効果—無作為化臨床試験

[Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial.](#)

Li L, Zhang W, Hu Y, et al.

【JAMA. 2020 Jun 3】-peer reviewed (査読済み)

(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。

^A severe: 呼吸不全(呼吸数 ≥ 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) ≤ 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もとづく治療。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。

◇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。

◇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ポイントの改善)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はほぼ同様であった。

◇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. 約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(約51% vs. 約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, $p<0.001$)。

^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。

^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。

◇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¹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。

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子

¹ 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。