

Vol.18(2020) No.10(05/08)L01

酸素補充を要するCOVID-19入院患者でヒドロキシクロロキンの臨床的有効性のエビデンスなし：
リアルワールドから収集したデータを用いた臨床試験を模倣した研究結果

[No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial](#)

Mahévas M, Tran VT, Roumier M, et al.

[medRxiv. 2020 Apr 14]-not peer reviewed

(抜粋・要約)

◇背景

ヒドロキシクロロキンは、*in vitro*でSARS-CoV-2抑制効果が示され、小規模な臨床試験でウイルスのクリアランスを促進する効果が発表されたため、世界的に注目されている。しかし、相反する臨床試験結果もあり、COVID-19治療での有効性については確認が緊急に求められている。そこで今回、リアルワールドで収集した観察データを用いて臨床試験を模倣した研究^Aを実施した。

◇方法

◇研究対象集団

フランスの4カ所の三次医療センターに入院し、COVID-19肺炎の治療を受けていたすべての成人患者の電子医療記録をスクリーニングし、適格性を評価した。組み入れ基準は、年齢が18～80歳、PCR検査で確定診断されたSARS-CoV-2感染症患者であり、酸素補充を要した患者とした。

◇治療レジメンと追跡の開始/終了

試験薬群は、ヒドロキシクロロキン600 mg/日を入院後48時間以内に開始した群、対照群は、この2日以内にヒドロキシクロロキンの投与を開始しなかった群。

各患者について、入院時に追跡を開始(ベースライン時、Day-0)し、死亡、退院、または入院後7日目(Day-7)に達した時点で追跡を終了した。

◇アウトカム

主要複合アウトカムは、組み入れから7日以内のICU入院および/または死亡、副次アウトカムは、Day-7における死亡率(原因を問わない)、および急性呼吸促迫症候群(ARDS)の発症とした。ヒドロキシクロロキンの投与開始前と、投与後3～5日目に、ヒドロキシクロロキン投与患者すべてのQT延長を評価した。

◇統計解析

傾向スコア(PS)モデルを用いて、可能な限り、比較2群の投与時の共変量で調整した。また、1) 重み付けをしない場合、2) 体重の外れ値5%分を除いた場合、3) 入院後48時間以降にヒドロキシクロロキンを開始した症例を除いた場合、に関し、感度分析を行い、結果の堅牢性を評価した。

^A emulated trial

◇結果

◇患者の特性

181例のCOVID-19肺炎患者を研究に組み入れた。84例は入院後48時間以内にヒドロキシクロロキンを投与され(試験薬群), 97例は投与されなかった(対照群)。患者の年齢(中央値)は60歳, 約7割は男性であった。COVID-19発症から入院までの期間(中央値)は7日であった。入院時の重症度は, 意識障害以外, 両群で同等であった。

◇有効性

7日以内にICU入院または死亡に至った患者は, IPTW^B解析により, 試験薬群で20.5%, 対照群で22.1%であった。7日以内に死亡した患者は, 試験薬群で2.8%, 対照群で4.6%であり, 7日以内にARDSを発症した患者は試験薬群で27.7%, 対照群で24.1%であった。いずれも感度分析の結果は, 同様であった。

◇安全性

試験薬群の84例のうち, 8例(9.5%)は投与開始後4日(中央値)で, ヒドロキシクロロキンの使用中止を要する心電図変化が生じた。

◇考察

本研究では, その後のSARS-CoV-2 PCR検査結果を確認しなかったため, ウイルス量減少効果については結論を得ていない。本研究は死亡およびICU入院という頑健な臨床アウトカムを用いており, こちらの方が臨床的重要性はかなり高い。

本研究にはいくつか限界がある。まず, 本研究は臨床試験の模倣であり, 未測定 of 潜在的交絡因子のため結果にバイアスが生じた可能性がある。2番目に, PSモデルで4つの予後因子について両群間のバランスが取れなかった。3番目に, PSモデルに施設による影響を考慮しなかった。

◇結論

結論として, ヒドロキシクロロキンは, 入院後7日以内のICU入院もしくは死亡を有意に低減せず, COVID-19による低酸素血症性肺炎の入院患者でのARDS発症も有意に低減しなかった。

^B inverse probability of treatment weighting: 傾向スコアから推定される治療を受ける確率の逆数で重み付けする交絡因子の調整方法