

(抜粋・要約)

### ◇背景

ヒドロキシクロロキンのCOVID-19患者への使用に関するデータは限られており、相反するデータもある。米FDAが緊急使用許可<sup>A</sup>を認めており、ヒドロキシクロロキンの治療薬のみならず予防薬としての使用も増えており、また、ヒドロキシクロロキンには無視できない毒性が伴うことから、現在治療を受けている患者での臨床アウトカムに関する知見が求められている。

### ◇方法

#### ◇研究デザイン, 対象患者

2020年3月9日から4月11日までに米国退役軍人保健局(VA)<sup>B</sup>のすべての医療センターに入院していたSARS-CoV-2感染症確定患者のデータを後ろ向きに解析し、ヒドロキシクロロキン単剤、およびアジスロマイシン併用の上乘せと臨床アウトカムとの関連を評価した。SARS-CoV-2検査陽性で入院した日を指標日(index date)とし、指標日より以前をベースライン期間、指標日以降、退院または死亡までを追跡期間とした。患者の組み入れ基準は、1)BMI, 2)バイタルサイン(体温, 心拍数, 血圧), 3)退院区分に関する情報があること, とした。

#### ◇アウトカム

主要アウトカムは、入院後の転帰(退院または死亡)、人工換気の必要性、副次アウトカムは、人工換気を要した患者における入院後の転帰とした。入院後の転帰は医療記録に記載された退院区分から、入院データはVAの入院患者データから入手した。患者は、COVID-19の標準的支持療法のみ(非HC)の群、ヒドロキシクロロキン治療を上乘せした(HC)群、およびヒドロキシクロロキン+アジスロマイシン治療を上乘せした(HC+AZ)群の3群に分けた。人工換気との関連を調べるため、HCとAZの調剤が人工換気の前か後かわかるようにした。

#### ◇統計解析

治療と主要アウトカムの関連について、患者の背景データおよび入院中の臨床データに関し、傾向スコアで調整した競合リスクハザード回帰を用いて解析した。死亡のアウトカム解析モデルでは退院を競合リスクとみなし、人工換気使用のアウトカム解析モデルでは、退院および人工換気使用前の死亡を競合リスクとみなした。これらのアウトカムのリスクを、部分分布ハザード回帰を用いて推定した。

### ◇結果

#### ◇患者特性

全米の退役軍人保健局医療センターに入院していたSARS-CoV-2感染症確定患者で、2020年4月11日時点で死亡または退院していた368人<sup>C</sup>の患者を評価した。患者はすべて標準的な支持療法も受けていた。ベースラ

<sup>A</sup> Emergency Use Authorization: EUA

<sup>B</sup> United States Veterans Health Administration

<sup>C</sup> すべて男性。女性患者は例数が少なすぎた(17例)ため、解析に加えなかった。

イン時の人口統計学的特性, いくつかのバイタルサイン, 臨床検査値, 処方箋薬の使用, および併存症において, 3群間で有意な差がみられた<sup>D</sup>。

#### ◇主要アウトカム

##### •全死亡

死亡した患者の割合は, HC群で27.8%, HC+AZ群で22.1%, 非HC群で11.4%であった。非HC群に比べ, HC群は死亡(原因を問わない)のリスクが有意に高かった〔調整済みハザード比(HR)2.61,  $p=0.03$ ]が, HC+AZ群は有意な差はなかった(調整済みHR 1.14,  $p=0.72$ )。

##### •人工換気の使用

人工換気の使用は, HC群で13.3%, HC+AZ群で6.9%, 非HC群で14.1%であった。人工換気を使用するリスクは, 非HC群に比べ, HC群(調整済みHR 1.43,  $p=0.48$ )とHC+AZ群(調整済みHR 0.43,  $p=0.09$ )のいずれも, 有意な差はなかった。

#### ◇副次アウトカム

##### •人工換気を要する患者における死亡

人工換気使用後の死亡のリスクは, 非HC群に比べ, HC群(調整済みHR 4.08,  $p=0.10$ )とHC+AZ群(調整済みHR 1.20,  $p=0.82$ )のいずれも, 有意な差はなかった。

#### ◇考 察

##### ◇研究の限界

本研究は, 後ろ向き解析であったことによる限界(治療が無作為化されていないなど)がいくつかある。併存症, 使用薬, 臨床的異常, 臨床検査値の異常など, COVID-19に関連する多くの交絡因子について傾向スコアによる調整を行ったが, 選択バイアスや残差交絡がある可能性は排除できない。また, 今回の結果は女性や若年の入院患者, 小児患者集団における結果は, 反映されていない。さらに, コホートの患者の半数以上が黒人であったことが結果に影響している可能性がある。黒人層でCOVID-19関連入院が不均衡に高率であることが, 米国全体で報告されている。

##### ◇研究の長所

電子医療記録データを用いたため, 厳密に特定した共変量とアウトカムを用いることができたことは長所である。

#### ◇結 論

本研究で, ヒドロキシクロロキンの使用(HC群, HC+AZ群のいずれも)が, COVID-19の入院患者での人工換気の使用リスクを低減するというエビデンスは見出されなかった。HC群では全死亡率の上昇との関連が見出された。

---

<sup>D</sup> 患者の重症度に対応するベースライン特性が3群間で異なっていたため, すべてのベースライン特性にもとづきHC使用とHC+AZ使用の傾向スコアを計算し, 調整に用いた。