

(抜粋・要約)

#### ◇背景

COVID-19患者において、約3割の患者が急性呼吸窮迫症候群(ARDS)となり、うち1/5が死亡するとの報告がある。COVID-19患者では、IL-6などの種々の炎症性サイトカインの大量産生がみとめられ、いわゆるサイトカインストームにより、びまん性肺胞傷害の病態を示すとされている。トシリズマブは、組換えヒト化抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体であり、IL-6受容体に高い親和性で結合するため、IL-6と受容体との結合を阻害し、炎症反応を緩和すると期待される。

#### ◇方法

##### ◇登録患者

中国安徽省の2カ所の病院で患者21例がトシリズマブによる治療を受けた。これらの患者はすべて、中国の「新型コロナウイルス診断・治療プロトコル(暫定第7版)」<sup>A</sup>で定義された重症または危篤の基準を満たしていた。咽頭ぬぐい液検体を採取し、RT-PCRにより確定診断を行った。重症の診断基準は、1)呼吸数 $\geq$ 30回/分、2)SpO<sub>2</sub> $\leq$ 93%(室内気吸入時)<sup>\*1</sup>、3)PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> $\leq$ 300 mm Hg、のいずれか、危篤の診断基準は、1)人工換気を要する呼吸不全、2)ショック症状あり、3)ICU入院を要する他の臓器不全の併発、のいずれかを満たすこととした。細菌・真菌感染のある活動性肺結核の患者は除外した。

##### ◇治療と追跡

すべての患者は「新型コロナウイルス診断・治療プロトコル(暫定第7版)」にもとづき以下の標準治療を受けた。

- 1) ロピナビル・リトナビル(200/50 mg錠を成人に2錠ずつ1日2回、投与期間は10日以下)、IFN- $\alpha$ (500万Uまたはそれに相当する用量のエアロゾル吸入を成人に1日2回)、およびリバビリン(1回500 mgを成人に1日2~3回点滴静注、IFNもしくはロピナビル・リトナビルとの併用を推奨、治療期間は10日間以下)
- 2) グルココルチコイド[短期(3~5日)使用、メチルプレドニゾンに換算して1日1~2 mg/kgを超えないこと、呼吸機能や画像所見の急激な悪化、炎症反応の過剰な活性化のみられる患者に対して]
- 3) その他の症状緩和療法や酸素療法

上記標準治療に上乗せして、患者にトシリズマブによる治療を行った。点滴静注で、初回用量は4~8 mg/kg、推奨用量は400 mgであり、最大で800 mgとした。12時間以内に発熱がみられた場合には、追加投与が行われ(同用量)、累積投与量が2倍を超えないようにした。体温、酸素吸入濃度、酸素飽和度などの測定は治療前後に毎日、全血白血球数は複数回、CTスキャンは入院時とトシリズマブの投与開始から1週間後に測定した。

<sup>A</sup> Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (7th Interim Edition)

## ◇データ収集

臨床データは、アーカイブされコード化された情報(性別, 年齢, 併存疾患, 疫学, 臨床症状, 末梢酸素飽和度など)を検索し, 後ろ向きに解析した。

## ◇結果

### ◇患者背景

被験者の平均年齢は56.8歳であった。21例のうち, 85.7%が男性, 14.3%が女性であった。81.0%は重症, 19.0%は危篤と判断された。85.7%はトシリズマブの投与を1回受け, 14.3%は12時間以内に発熱したため同用量をもう1回投与された。

### ◇患者のベースライン所見

#### ・臨床症状

患者全体で, 発熱が現れてから呼吸困難が生じるまでの平均日数は5.6日であった。20例は酸素療法を受け, そのうち45.0%は高流量酸素療法, 35.0%は鼻カニューレ, 5.0%は酸素マスク, 5.0%は非侵襲性人工換気, 10.0%は侵襲性人工換気を使用した。また, 1例は酸素療法を拒否した。

#### ・臨床検査およびCT画像検査の結果

トシリズマブ投与前のベースライン臨床検査では, C反応性タンパク(CRP)<sup>B</sup>レベルは測定した20例すべてで上昇しており, 末梢血白血球数の異常, リンパ球割合の減少, 好中球割合の増加はそれぞれ測定した患者の20%, 85%, 80%でみられていた。トシリズマブ投与前にIL-6発現レベルを測定したところ, 全患者でIL-6の発現レベルが上昇していた。全患者で胸部CT画像に異常(斑状のすりガラス陰影や濃度の濃い浸潤影)がみられた。すりガラス陰影はトシリズマブの投与前の入院後7日以内の間に, 全21例でサイズ, 範囲, 重症度が増大した。

### ◇治療転帰

トシリズマブの治療1日目に全症例で体温が劇的に下がって平熱に戻り, その後も安定した。他の臨床症状(酸素飽和度など)も数日以内に著しく改善した。20例中15例で, トシリズマブ投与から5日以内に酸素補充量が低減し, このうち1例は酸素療法が不要となった。トシリズマブ投与後, リンパ球の割合とCRPレベルに大きな変化がみられた。末梢血中のリンパ球の割合は, 治療後5日目に, 52.6%で正常に戻った。CRPの異常高値は患者の84.2%で大幅に低下して正常化した。IL-6値は, トシリズマブによる治療後の短期間では大幅な低下はみられなかった。CTスキャンでは, 治療後90.5%で肺病変の陰影吸収がみとめられた。危篤患者を含め, 患者全員がトシリズマブ投与後平均15.1日で退院した。うち61.9%は治療後2週間以内に, 6例は3週間以内に退院した。

重篤な有害反応はみとめられなかった。

### ◇考察

本研究にはいくつか欠点がある。患者数が少ないこと, 単群の観察研究であり, 多くのバイアスが存在していた可能性があることなどである。エビデンスの強度を高める必要がある。

---

<sup>B</sup> C-reactive protein

## ◇結 論

予備的データながら、トシリズマブは重症および危篤COVID-19患者で臨床転帰を速やかに改善したことから、死亡率低減に有効な治療法であることが示された。

---

## 参考情報

\*1:この診断基準( $SpO_2 \leq 93\%$ )は、日本の「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き 第2版」(厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部)の重症度では「中等症II呼吸不全あり」に分類される。

<https://www.mhlw.go.jp/content/000631552.pdf>