

(抜粋・要約)

#### ◇背景

クロロキンとヒドロキシクロロキンは、マラリアやリウマチ性疾患の治療に広く用いられており、抗炎症作用と抗ウイルス作用を有することから、COVID-19の治療薬候補に挙げられている。米国FDAは、2020年3月30日に緊急時使用許可(EUA)<sup>A</sup>を発行し、臨床試験参加者以外のCOVID-19患者への両薬の使用を認めた。しかしながら、これまでのところ、COVID-19に対する両薬の有効性を示した頑健な臨床試験はない。今回、多数のCOVID-19患者の治療を行っているニューヨーク市の大規模医療センターで、ヒドロキシクロロキンの使用と呼吸不全との関連について調査した。

#### ◇方法

##### ◇研究実施施設, 治療レジメン

2020年3月7日～4月8日に、NYP-CUIMC<sup>B</sup>に入院したSARS-CoV-2ウイルス陽性成人患者のうち継続して治療を受けた患者をコホートに組み入れ<sup>C</sup>、2020年4月25日まで追跡を行った。NYP-CUIMCの診療ガイドランスでは、中等度～重度<sup>D</sup>の呼吸器疾患を呈するCOVID-19患者に対する治療選択肢として、ヒドロキシクロロキンを推奨していた。ヒドロキシクロロキンの推奨レジメンは、初回用量としてDay-1に600 mgを2回、維持用量として1日400 mgをその後4日間投与であった。ヒドロキシクロロキンに併用して、アジスロマイシンをDay-1に500 mg、維持用量として1日250 mgを4日間投与する選択肢も提案されていた。

##### ◇データソース

NYP-CUIMCの臨床データウェアハウスからデータを取得した。得られたデータは、患者の人口統計学的詳細、医療保険加入状況、バイタルサイン、臨床検査結果、投薬データ、過去および現在の使用医薬品リスト、過去および現在受けている診断、臨床上的の特記事項、過去の入院における退院状況、および人工換気使用データなどであった。

##### ◇ヒドロキシクロロキンの使用

研究ベースライン時点、または気管挿管もしくは死亡に至る前の追跡期間中にヒドロキシクロロキンの投与を受けていた患者を、ヒドロキシクロロキン使用患者と定義した。研究ベースラインは、救急科に到着してから24時間後と定義した。

<sup>A</sup> Emergency Use Authorization

<sup>B</sup> New York–Presbyterian Hospital (NYP)–Columbia University Irving Medical Center (CUIMC): マンハッタン北部にある四次救急医療機関。

<sup>C</sup> 入院後 24 時間以内に、気管挿管を受けた、死亡した、または転院した患者は除外した。

<sup>D</sup> 室内空気呼吸下での安静時酸素飽和度が 94% 未満、と定義。

## ◇主要エンドポイント

主要エンドポイントは、研究ベースライン時から気管挿管もしくは死亡までの日数とした。気管挿管後死亡した患者については、気管挿管した時点を主要エンドポイントの発生した日と定義した。

## ◇結果

### ◇コホートの患者特性

入院し継続して治療を受けたCOVID-19患者1446例のうち、70例を除外し<sup>C</sup>、残りの1376例を解析対象とした。追跡期間(中央値:22.5日)中に、811例(58.9%)がヒドロキシクロロキンの投与を受けた。45.8%の患者は救急科到着後24時間以内に、85.9%は48時間以内に治療を開始した。4月25日のデータ・カットオフ時点で、計232例が死亡し(66例は気管挿管後)、1025例は生存退院し、119例は入院中であった(うち24例は挿管なし)。

### ◇研究エンドポイント

1376例のうち、346例(25.1%)が呼吸不全(主要エンドポイント)を発現した。即ち、180例は気管挿管を受け(うち66例はその後死亡)、また166例は挿管せず死亡した。未調整解析では、ヒドロキシクロロキン使用患者は、非使用患者に比べ、主要エンドポイントのイベント発生との高い関連がみられた(ハザード比 2.37)が、傾向スコアにもとづく調整後の多変量解析では、ヒドロキシクロロキンの使用と複合主要エンドポイントとの間に有意な関連はみられなかった(ハザード比 1.04)。アジスロマイシンの使用と複合エンドポイントとの間にも、有意な関連はみられなかった(ハザード比 1.03)。

## ◇考察

今回の解析では、交絡する可能性のある因子(年齢、人種・民族、BMI、糖尿病、腎臓の基礎疾患、慢性肺疾患、高血圧、ベースライン時のバイタルサイン、 $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ 、疾患重症度の炎症マーカーなど)について広範な調整を行ったが、未測定残渣交絡の可能性はある。別の限界として、共変量のデータが一部(喫煙や併存疾患など)欠失していたこと、電子医療記録が不正確であった可能性があること、単一施設での研究デザインのため、今回の結果を一般化できないことなどがある。

NYP-CUIMCの診療ガイドランスは、COVID-19患者へのヒドロキシクロロキン治療の推奨を削除し改訂された<sup>E</sup>。本結果は現時点で、ヒドロキシクロロキンの有効性を検討する無作為化臨床試験以外でのヒドロキシクロロキンの使用を支持しない。

## ◇結論

COVID-19入院患者を対象とした観察研究で、ヒドロキシクロロキンの使用は、気管挿管または死亡から成る複合エンドポイント発生リスクの低減または上昇のいずれにも有意な関連はみられなかった。

---

<sup>E</sup> アジスロマイシンの推奨は2020年4月12日に削除され、ヒドロキシクロロキンの推奨は2020年4月29日に削除された。