

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)阻害薬の使用と COVID-19 による入院のリスク—症例集団研究

[Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study](#)

de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, et al.

[Lancet. 2020 May 30;395(10238):1705-1714]-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

SARS-CoV-2は、そのスパイクタンパク質の受容体としてアンジオテンシン変換酵素(ACE)2を利用し細胞内に侵入する。レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)阻害薬^Aは、ACE2の発現を上昇させることが動物実験で報告され、また、COVID-19重症患者は心血管疾患の有病率が高いことが知られている。これらの事実から、RAAS阻害薬の使用がCOVID-19の感染および重症化を促進する可能性が懸念されている。しかしながら、現在のところ疫学的なエビデンスは乏しく、専門家や規制当局は、信頼性のあるエビデンスが得られるまではRAAS阻害薬の使用を中止しないよう勧告している。

◇方法

◇研究デザインと参加者

本研究では、症例集団研究^Bのデザインを用い、スペイン・マドリード市内7カ所の病院の入院患者(症例)のデータと、同地域のプライマリヘルスケアのデータベースから無作為に抽出した患者(対照)のデータを使用した。症例は、2020年3月1～24日にCOVID-19が確定した18歳以上の入院患者^Cとし、疾患情報は各病院の医療情報記録より収集し、入院以前(前月まで)の処方薬および併存疾患情報はHORUS^Dより収集した。症例は、計画したサンプルサイズに達するまで、入院日の順に連続して組み入れた。対照は、BIFAPデータベース^E(2018年^F)より、年齢、性別、地域(マドリード)、入院日(月および日、index dateと定義)について、1症例あたり10人を無作為にマッチングして抽出し、症例と同様にindex dateの前月までの併存疾患および処方薬に関する情報をデータベースから収集した。

◇主要アウトカム

主要アウトカムは、COVID-19による入院とした。主解析では、COVID-19による入院とRAAS阻害薬の使用との関連を、他の降圧薬の使用^Gをレファレンスとして、条件付きロジスティック回帰分析により、年齢、性別、併存疾患、および心血管疾患のリスク因子で調整したオッズ比(OR)と95%信頼区間(CI)を算出した。また、RAAS阻害

^A RAAS 阻害薬には、ACE 阻害薬、ARB、アルドステロン拮抗薬、レニン阻害薬が含まれる(単剤、他の医薬品との併用を含む)

^B case-population study

^C PCR 検査による診断確定

^D マドリードにおける NHS (National Health System) のプライマリヘルスケアデータへのアクセスプラットフォーム

^E Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria: スペインのプライマリヘルスケアのデータベース。NHS から自動抽出したデータ。

^F 入手可能な最新年度のもの

^G 他の降圧薬には、カルシウムチャネル遮断薬、利尿薬、 β 遮断薬、 α 遮断薬が含まれる(単剤、RAAS 阻害薬以外の他の医薬品との併用を含む)。

薬の使用とCOVID-19の重症化(入院後の死亡またはICUへの転院)との関係、ならびに年齢、併存疾患、高血圧、糖尿病および心血管疾患リスクによる影響についても解析した。

◇結果

◇患者の特性

症例1139例に対して対照11390例のデータを収集した。症例は、444例(39.0%)が女性で、年齢の中央値は約70歳であった。性別および年齢はマッチングされているが、心血管系基礎疾患(OR 1.98)および心血管疾患のリスク因子(OR 1.46)を有する患者の割合は、症例では対照に比べ有意に高かった。

◇RAAS阻害薬の使用とCOVID-19による入院のリスクとの関連について

RAAS阻害薬以外の降圧薬の使用⁹をレファレンスとした場合、RAAS阻害薬の使用とCOVID-19による入院のリスク上昇との関連はみられなかった(調整済みOR, 0.94)。ACE阻害薬またはARBについても、他の降圧薬との比較において、入院リスクの有意な上昇はみられず、これらを単剤で使用した場合も他の薬剤と併用した場合も同様の結果であった。

性別、年齢、および高血圧症や心血管疾患のリスク因子は、RAAS阻害薬の使用とCOVID-19による入院との間の調整済みORに影響しなかったが、RAAS阻害薬を使用している糖尿病患者では、COVID-19による入院のリスクが他の降圧薬に比べ有意に低下していた(調整済みOR 0.53, $p=0.004$)。また、COVID-19の重症度(入院後の死亡またはICUへの転院の有無)で層別した解析においても、いずれの層もRAAS阻害薬の使用とCOVID-19による入院との調整済みORは、主解析と同様の傾向であった。

さらに感度分析として、対照のRAAS阻害薬の使用について、経年の傾向を基に2020年推定値で補正した解析においても、主解析と同様の結果であった。

◇考察

本研究にはいくつかの限界がある。症例と対照の情報を異なるデータソースから抽出した点、症例が2020年3月時点で記録されたのに対し、対照は2018年3月の記録にもとづいた点、喫煙その他の生活習慣(運動、食事、およびアルコール摂取など)に関するデータが収集されていない点、薬剤については、処方情報を利用したため服薬アドヒアランスの保証はない点(本稿で医薬品使用という語を用いている場合、医薬品処方を意味する)、患者の入院中の臨床情報や検査値の情報を収集していない点、入院後の治療に関する情報を収集していない点、用量効果について分析していない点、他の観察研究と同様、未測定の交絡因子による残渣交絡を除外できない点などである。

◇結論

症例集団研究デザインを用いて、年齢、性別、併存疾患、および心血管疾患のリスク因子で調整した解析において、COVID-19による入院のリスクに関して、重症例を含め、RAAS阻害薬使用と他の降圧薬の使用との間で差はみられなかった。このことは、COVID-19重症化を防ぐことを目的として、同薬を中止すべきではないとの見解を支持する。さらに他のデータソース、研究デザインを用いた検証が必要である。