

## 人工呼吸器を要するCOVID-19患者に対するトシリズマブ治療

### [Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19](#)

Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, et al.

【Clin Infect Dis. 2020 Jul 11:ciaa954】-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

#### ◇背景

COVID-19患者では、約20%にも及ぶ症例が重症化し、酸素補充療法が必要となる。さらには、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、多臓器不全をきたし、死亡に至る可能性がある。過剰な炎症反応が症状悪化の一因と考えられ、血中CRP、フェリチン、D-ダイマー<sup>A</sup>や、IL-6を含む種々の炎症性サイトカインの上昇がみとめられる。このプロファイルは、キメラ抗原受容体(CAR)発現T細胞療法(CAR-T細胞療法)に伴うサイトカイン放出症候群(CRS)の症状と類似している。米国ではCAR-T細胞療法による重篤なCRSに対し、IL-6受容体拮抗薬のトシリズマブの使用が承認されている<sup>B</sup>。本研究では、進行性の重症COVID-19に対するトシリズマブの有効性と安全性を評価するため、比較対照のある観察研究を行った。

#### ◇方法

##### ◇研究対象患者

本観察研究では、データソースとして、SARS-CoV-2感染者の臨床特性評価を目的として設立したCOVID-19 Rapid Response Registry<sup>C</sup>を用いた。2020年3月9日～4月20日に重症COVID-19肺炎でミシガン大学医学部病院に入院し、RT-PCRによるSARS-CoV-2検査が陽性で、かつ、侵襲的人工呼吸器の装着を要した患者を対象とし、2020年5月19日まで追跡した。16歳未満、COVID-19以外の理由で人工呼吸器を挿管、またはIL-6阻害薬サリルマブの無作為化比較試験に参加した患者は除外した。

##### ◇トシリズマブ治療

研究期間中は、サリルマブの臨床試験への登録が優先されたため、同試験への登録基準を満たさない患者に対してトシリズマブの使用が検討され、急速な呼吸機能低下ならびに過剰な炎症反応を呈する症例での使用が推奨された。トシリズマブの標準用量は8 mg/kg(最大800 mg)×1回投与であった。

##### ◇評価項目および統計解析

主要評価項目は人工呼吸器挿管後の生存率とし、副次評価項目は、Day-28時点における血流感染症および肺炎を含む疾患重症度(6段階の順序尺度<sup>D</sup>)の改善とし、トシリズマブ非治療(対照)群と比較した。生存率の解析はCox比例ハザードモデルを用い、疾患重症度は比例オッズモデルにて評価した。また、多変量解析では逆

<sup>A</sup> D-ダイマーは、フィブリン血栓の分解によって生じる。Dダイマー値の上昇は、血液凝固系の亢進とそれに伴う線溶系の亢進を反映し、重篤な感染による炎症時にも上昇がみられる。

<sup>B</sup> 本邦においても、トシリズマブは「腫瘍特異的T細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群」の適応がある。

<sup>C</sup> COVID-19患者の院内レジストリ。International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium(国際重症急性呼吸器感染症および新興感染症コンソーシアム)による臨床特性評価プロトコルの主要項目を含む。

<sup>D</sup> (1)生存退院、(2)重複感染なしの入院・人工呼吸器非使用、(3)重複感染ありの入院・人工呼吸器非使用、(4)重複感染なしの入院・人工呼吸器使用、(5)重複感染ありの入院・人工呼吸器使用、(6)死亡。

確率重み付け法 (IPTW) による調整を実施した。

## ◇結果

### ◇患者コホートの特徴

本研究には154例が組み入れられ、トシリズマブ治療患者78例、トシリズマブによる治療を受けなかった患者(対照群)が76例であり、追跡期間の中央値は47日であった。ベースライン特性は両群で概ね類似していたが、トシリズマブ治療患者の方が若く(平均年齢:55歳 vs. 60歳)、慢性肺疾患(10% vs. 28%)または慢性腎疾患(35% vs. 49%)の罹患率が低く、人工呼吸器挿管時のD-ダイマー値(中央値:2.4 mg/dL vs. 6.5 mg/dL)、および $P_aO_2/F_iO_2$ 比(155 vs. 198)は低かった。

### ◇主要評価項目(生存率)

トシリズマブ治療群の生存率は対照群に比べ有意に高く( $p=0.0189$ )、トシリズマブは死亡リスクを45%低下させることが示された(IPTW調整後のハザード比:0.55)。さらに種々の条件で層別化した分析においても同様の結果であった。

### ◇重複感染<sup>E</sup>

トシリズマブ治療群は、対照群と比較して重複感染の発症割合が2倍(54% vs. 26%;  $p<0.001$ )高かったが、重複感染の起因菌は両群で類似しており、細菌性肺炎では、黄色ブドウ球菌が約50%を占めていた。なお、トシリズマブ治療群の重複感染のある患者とない患者との間でDay-28における死亡率に有意差はなかった(22% vs. 15%;  $p=0.42$ )。

### ◇副次評価項目(感染症を含む疾患重症度尺度の改善)

トシリズマブ治療は、重複感染症を含む症状改善(6段階尺度の1段階の改善)に有効であることが示された(IPTW調整後のオッズ比:0.58)。研究期間中にトシリズマブによる治療を受けた患者の56%が生存退院したのに対し、対照群では40%であった。

## ◇考察

### ◇本研究の長所と限界

本研究は国際的な臨床特性評価プロトコルに準拠したデータ項目を有するレジストリを用いて、対照群を設定し、トシリズマブの有効性および安全性に関する評価を行った初めての研究であり、各種の多変量解析モデルにおいても有効性に関して一貫した結果が示された。なお、限界点として、本研究は観察研究であることから、さらに無作為化比較試験におけるベネフィットの検証ならびにリスクの定量化の検討が必要である。また、発病後早期にトシリズマブを使用した場合の効果、最適な投与量、投与回数などの検討も必要である。

## ◇結論

トシリズマブは、人工呼吸器使用を要するCOVID-19患者に対して、重複感染の発生率が高かったものの、トシリズマブ非使用例と比較し、生存率の改善に効果的であることが示唆された。

<sup>E</sup> 研究組み入れ後に発生した感染症とした。治療群では、トシリズマブ投与後に発生した感染症のみを考慮した。