

過剰炎症反応を呈する COVID-19 患者におけるインターロイキン-1/インターロイキン-6 阻害治療と標準治療の比較:コホート研究

[Interleukin-1 and interleukin-6 inhibition compared with standard management in patients with COVID-19 and hyperinflammation: a cohort study](#)

Cavalli G, Larcher A, Tomelleri A, et al.

**【Lancet Rheumatol. 2021 Feb 3】- peer reviewed (査読済み)**

(要旨)

◇背景

重症 COVID-19 患者は、ウイルスに対し、生命を脅かすほどの過剰な炎症反応を起こす。このような患者の治療には、インターロイキン(IL)-1 阻害薬または IL-6 阻害剤が使用されてきたが、この両治療法を比較した場合の効果はいまだ明らかになっていない。本研究は、呼吸不全および過剰炎症反応を伴う COVID-19 で入院した患者を対象として、IL-1 阻害薬と IL-6 阻害剤とを比較することを目的とした。

◇方法

本コホート研究では、イタリア・ミラノ市内のSan Raffaele病院に入院した、呼吸不全( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比<sup>A</sup>が300mmHg以下と定義)および過剰炎症反応(血清CRP<sup>B</sup>値が100 mg/L以上、またはフェリチン濃度が900 ng/mL以上と定義)を呈するCOVID-19患者を組み入れた。主要エンドポイントは生存期間とし、副次エンドポイントは死亡または人工呼吸器使用(有害な臨床アウトカム)の複合とした。多変量Cox回帰解析を使用し、ベースライン時の違いを考慮した上で、IL-1阻害薬(アナキンラ)またはIL-6阻害薬(トシリズマブまたはサリルマブ)を投与された患者と、IL阻害薬を投与されなかった患者の臨床アウトカムを比較した。すべての患者は標準治療を受けた。交互作用検定を用いて、CRP値またはLDH(乳酸脱水素酵素)濃度に応じた生存確率を評価した。

◇結果

2020年2月25日～5月20日に組み入れた392人のうち、IL阻害薬非使用患者は275人、IL-1阻害薬アナキンラ使用患者は62人、IL-6阻害薬使用患者は55人(トシリズマブ使用患者29人、サリルマブ使用患者26人)であった。多変量解析では、IL阻害薬の非使用患者と比較して、IL-1阻害薬使用患者では死亡リスクが有意に低下した〔ハザード比(HR)0.450;95%信頼区間(CI)[0.204～0.990]; $p=0.047$ ]が、IL-6阻害薬使用患者では有意な低下はみられなかった(HR 0.900;95%CI[0.412～1.966]; $p=0.79$ )。多変量解析では、有害な臨床アウトカムのリスクに関し、IL-1阻害薬使用患者(HR 0.866;95%CI[0.482～1.553]; $p=0.63$ )、IL-6阻害薬使用患者(HR 0.882;95%CI[0.452～1.722]; $p=0.71$ )のいずれも、IL阻害薬非使用患者と比較して差はみとめられなかった。CRP値の上昇については、IL-6阻害薬使用患者は、IL阻害薬非使用患者に比べ、死亡リスク(HR 0.990;95%CI[0.981～0.999]; $p=0.031$ )および有害な臨床アウトカムのリスク(HR 0.987;95%CI[0.979～0.995]; $p=0.0021$ )が有意に低下することが示された。血清LDH濃度の低下については、IL-1阻害薬使用患者とIL-6阻害薬使用患者で死亡リスクの低下が示された。いずれかのIL阻害薬を使用した患者でのLDH濃度上昇は、死亡リスク上昇(IL-1阻害

<sup>A</sup> 動脈血酸素分圧/吸入酸素濃度比

<sup>B</sup> C 反応性蛋白

薬で, HR 1.009, 95%CI[1.003~1.014]; $p=0.0011$ , IL-6阻害剤で, HR 1.006;95%CI[1.001~1.011]; $p=0.028$ ), および有害な臨床アウトカムリスク上昇(IL-1阻害薬で, HR 1.006;95%CI[1.002~1.010]; $p=0.0031$ , IL-6阻害剤で, HR 1.005;95%CI[1.001~1.010]; $p=0.016$ )と関連していた

#### ◇結論

呼吸不全および過剰炎症反応を伴うCOVID-19で入院した患者において, IL-1阻害薬は死亡率の有意な低下に関連していたが, IL-6阻害薬は関連していなかった。IL-6阻害薬はCRP値が著しく高い患者のサブグループで有効であったが, LDH濃度が低い患者ではIL-1阻害薬とIL-6阻害薬のいずれも有効であった。