

(要旨)

◇背景

COVID-19の多くは無症状か軽症であるが、入院治療を要する呼吸器疾患を発症し、低酸素血症性呼吸不全を伴う重篤疾患に進行して人工呼吸器の長期使用を要する場合がある。重症COVID-19では炎症性臓器障害が起こることがあり、一部の患者では炎症マーカー(C反応性蛋白, フェリチン, IL-1, IL-6など)が顕著に上昇する。ウイルス肺炎の炎症性臓器障害を軽減する方法としていくつかの治療介入が提唱されているが、グルココルチコイドの有用性についてはさまざまな議論がある。

◇方法

◇試験デザイン

RECOVERY^A試験は、英国176カ所のNHS^B医療機関において、COVID-19入院患者^Cを対象に、いくつかの治療薬候補の効果を評価することを目的とし、英国NIHR^D臨床研究ネットワークの支援を受けて実施されたオープンラベル^E比較試験である。本試験は、スポンサーであるオックスフォード大学のNDPH^Fによってコーディネートされている。本試験の開始当初には行われていたデキサメタゾン、ヒドロキシクロロキン、ロピナビル・リトナビル、アジスロマイシン、回復期血漿、トシリズマブへの患者登録は、現在は中止されたが、REGN-COV2(カシリビマブ+イムデビマブ)、アスピリン、コルヒチン、通常治療のみなど、他の治療群への無作為割り付けは引き続き行われている。

SARS-CoV-2感染が臨床的に疑われたか、または検査で確認され、本試験に参加することによりリスクが高まる病歴がない(主治医の判断による)入院患者を適格とした。当初、登録患者は18歳以上に限定していたが、2020年5月9日から年齢制限を外した。また、妊婦や授乳婦も対象とした。

◇無作為化

ベースライン時点で、人口統計学的データ、呼吸補助レベル、主要な併存疾患、試験薬への適合性などの情報を収集した。無作為化は、試験薬群への割り付けを隠蔽化して行った。適格性を満たし、かつ同意を得られた患者を、通常治療のみ受ける群(対照群)と、通常治療に上乗せしてデキサメタゾン(6 mgを1日1回、経口または静注により最大10日間投与)を受取る群のいずれかに2:1の割合で割り付けた。

^A Randomized Evaluation of Covid-19 Therapy: 無作為化非盲検プラットフォーム試験

^B National Health Service(国民保健サービス)

^C 英国でCOVID-19により入院した全患者のうち約10%が本試験に登録された。

^D National Institute for Health Research(国立健康研究所)

^E 患者および試験スタッフは、患者がどの治療に割り付けられたかを知らされていた。

^F Nuffield Department of Population Health(ナフィールド人口保健局)

◇手 順

患者の退院、死亡、または無作為割り付けから28日後のいずれか最も早い時点で、現地のスタッフが、割り付けられた治療への患者のアドヒアランス、他の試験薬の投与、入院期間、呼吸補助装置の使用(使用期間、装置のタイプ)、腎補助療法の使用、および生存状態(死因も含む)を記録した。さらに、日常診療およびレジストリのデータから、生存状態(死亡日および死因)、退院、呼吸補助療法、腎補助療法に関するデータなどを入手した。

◇アウトカム

主要アウトカムはDay-28での全死因死亡率とした。副次アウトカムは退院までの期間、および無作為割り付け時に侵襲的人工呼吸器を使用していなかった患者については、侵襲的人工呼吸器の使用(ECMO^Gを含む)または死亡とした。

◇結 果

◇組み入れた患者の特性

2020年3月19日～6月8日に登録された患者11,303人のうち、計9355人(83%)がデキサメタゾン投与の適格性を満たしていた。このうち、6425人をデキサメタゾン投与群(2104人)か通常治療のみの群(4321人)のいずれかに無作為に割り付けた。患者の年齢平均値(±SD)は66.1±15.7歳、36%が女性であり、24%は糖尿病、27%は心疾患、21%は慢性肺疾患の病歴があり、56%は少なくとも1つの重度の併存疾患を有していた。本解析では、患者の89%が検査でSARS-CoV-2感染症が確定していた。無作為割り付け時点で、16%は侵襲的人工呼吸器もしくはECMOを使用し、60%は酸素補充のみ受けており、24%はいずれも使用していなかった。

◇主要アウトカム

Day-28における死亡率は、デキサメタゾン群の方が通常治療群より有意に低く、それぞれ2104人中482人(22.9%)、4321人中1110人(25.7%)であった[年齢による調整済み率比0.83;95%信頼区間(CI)[0.75～0.93]; $p < 0.001$]。デキサメタゾン群で侵襲的人工呼吸器を使用していた患者では、死亡率が通常治療群に比べて低く(29.3% vs. 41.4%;率比0.64;95%CI[0.51～0.81])、また酸素補充のみ受けていた(侵襲的人工呼吸器は不使用)患者も通常治療群に比べて死亡率が低かった(23.3% vs. 26.2%;率比0.82;95%CI[0.72～0.94])。しかしながら、無作為割り付け時にいかなる酸素補充も受けていなかった患者については、デキサメタゾンの有効性は確認されなかった(17.8% vs. 14.0%;率比1.19;95%CI[0.92～1.55])。SARS-CoV-2陽性患者5744人(89.4%)に限定した探索的事後解析においても、ほぼ同じ結果が示された。

◇副次アウトカム

デキサメタゾン群の患者は通常治療群に比べ、入院期間が短く(中央値で12日 vs. 13日)、28日以内の生存退院率が高かった(率比1.10;95%CI[1.03～1.17])。28日以内の退院に関する有効性が最も高かったのは侵襲的人工呼吸器を使用していた患者であった(カイ二乗傾向検定:11.7)。

無作為割り付け時に侵襲的人工呼吸器を使用していなかった患者については、予め規定した副次アウトカム(侵襲的人工呼吸器の使用または死亡から成る複合アウトカム)に至った患者は、デキサメタゾン群の方が通常

^G extracorporeal membrane oxygenation (体外式膜型人工肺)

治療群より少なかった(リスク比0.93;95%CI[0.85~1.01])。この効果は、無作為割り付け時に酸素補充を受けていた患者でより大きかった(カイ二乗傾向検定:6.3)。

◇考 察

本試験が完了する以前は、COVID-19治療ガイドラインの多くで、グルココルチコイドを禁忌としていたか、または推奨していなかった。デキサメタゾン^HはWHOの必須医薬品リストに記載されており、世界のどの国でも低コストで入手しやすい医薬品である。英国政府首席医務官^H、欧州医薬品庁(EMA)、WHO、および米国NIH^Iが発行しているガイドラインでは、グルココルチコイドの使用について既に改訂が行われ、酸素補充を要するCOVID-19入院患者(人工呼吸器の使用・不使用は問わず)での使用を推奨している。

◇結 論

COVID-19入院患者にデキサメタゾンを使用した場合、無作為割り付け時に侵襲的人工呼吸器を使用していたか、または酸素補充のみを受けていた患者ではDay-28死亡率が低下したが、呼吸補助を受けていなかった患者では死亡率の低下はみられなかった。(RECOVERY試験。ClinicalTrials.gov number:NCT04381936)

^H U.K. chief medical officers

^I National Institutes of Health (国立衛生研究所)