

近年問題になっている新興・再興感染症・ One Healthとしての感染症

COVID-19の治療法

北海道大学医学研究院呼吸器内科学教室/
北海道大学病院感染制御部助教

中久保 祥

はじめに

中国は武漢に端を発した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的流行から3年以上が経過した。現在ではCOVID-19による重症化率、死亡率が大幅に低下し、社会と医療に対する影響は小さくなってきたといえるが、その背景にはいくつか要因がある。2021年末に確認され、その後世界中を席卷したオミクロン変異株は、その毒性が従来株やアルファ株、デルタ株よりも低下した。mRNAワクチンを筆頭としたCOVID-19の重症化予防効果の高い予防策が普及し、自然感染例が増えたため、社会全体のSARS-CoV-2に対する免疫が流行当初から変化していること。そして、本項のテーマである、治療が進歩したことが挙げられる。COVID-19は今後も社会から隔絶されることはないと予想され、適切な診断とともに、リスクと重症度に応じた治療戦略を理解することの重要性は変わらない。

治療の考え方

すべてが手探りであった流行当初から現在までに、COVID-19の治療薬候補として膨大な数の薬剤が検証され、その多くは舞台から消えていった。例えば、かつて実際の臨床現場でも用いられていたファビピラビルは、多くの研究で臨床的有効性が確認できず、推奨されていない。イベルメクチンは当初有望な研究結果が発信されたものの研究デザインと信頼性に問題が発覚し、その後実施された複数のランダム化比較試験（以下「RCT」という。）でその効果が否定された。最終的に、現在もその有効性が確認されている薬剤は数えるほどしかない。臨床医としては、推奨度の高い一部の薬剤を理解し使い分けることができれば十分である。

治療薬は大きく分けて以下のように分類される；
①抗ウイルス薬 ②ステロイド ③生物学的製剤
④中和抗体薬 ⑤そのほか（抗凝固薬など）。これらのカテゴリー化は作用機序の理解としては重要であるが、実際のCOVID-19の診療では、重症度と重症化リスクに応じた治療選択が重要であり、①から⑤ま

での薬剤を適宜組み合わせる使用することになる。

以下の各論はCOVID-19の重症度に沿って話を進めていく。

無症候性感染者・濃厚接触者

SARS-CoV-2検査が陽性だが無症状である無症候性感染者に対して、推奨される治療はない。後述する抗ウイルス薬の多くは本邦で「SARS-CoV-2による感染症」が適応となっているが、臨床研究では無症候性感染者は対象にされておらず、原則有症状者に対して検討すべき薬剤である。濃厚接触者に対する曝露後発症予防として唯一、中和抗体薬であるカシリビマブ/イムデビマブが適応を有している。しかしながら、現在主流のオミクロン株においてその中和活性は著しく低下しているため、使用は現実的でなくなっている。今後、抗ウイルス薬のSARS-CoV-2曝露後発症予防効果が証明されれば、現在も難題である院内や医療施設内でのクラスター対策に光明が差すかもしれない。

軽症、中等症 I（酸素投与なし）

① 重症化リスクがある患者

有症状であるが、酸素投与を要さないこの一群に対しては、重症化リスクを有する患者を対象とし、重症化率、死亡率をエンドポイントに設定した臨床研究が行われてきた。そのため、ここで挙げる薬剤はいずれも「重症化リスクを有する患者」に適応があり、原則、リスクのない軽症者への乱用は避けるべきである。重症化リスクの統一された定義はないが、高齢、何かしらの基礎疾患を有している、ワクチン接種回数が少ないこと、と覚えておけばよい（表）。

表. COVID-19重症化のリスク因子

高齢（60歳以上）
ワクチン未接種、接種回数が少ない（2回以下）
肥満（BMI 30以上）
慢性呼吸器疾患
慢性心不全、心疾患（高血圧を含む）
慢性腎臓病
慢性肝臓病（肝硬変等）
治療中の糖尿病
血液・固形悪性腫瘍
免疫不全・ステロイドや免疫抑制剤の使用
免疫の異常に伴う神経疾患や神経筋疾患
神経疾患や神経筋疾患が原因で身体の機能が衰えた状態（呼吸障害等）
染色体異常
重症心身障害
睡眠時無呼吸症候群
重い精神疾患

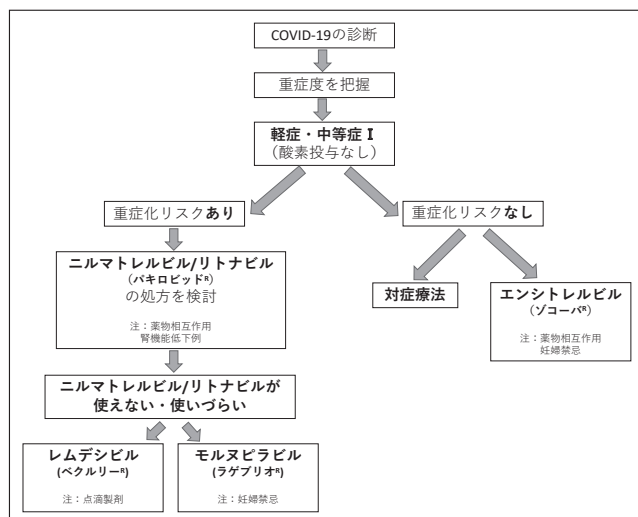


図. 軽症・中等症 I COVID-19患者の治療選択のフロー.

ニルマトレルビル/リトナビル

3CLプロテアーゼ阻害薬であるニルマトレルビルが、リトナビルのCYP3A4を阻害によるブースト効果で血中濃度を高め、抗ウイルス効果を発揮する。重症化リスクを有する軽症COVID-19患者におけるRCTで、重症化の相対リスクを89%低減させた¹。同治験はワクチン未接種者が対象であったことに注意が必要であるが、オミクロン株流行期、ワクチン接種者が多く含まれる集団における大規模後ろ向き研究 (real world data) においても、同薬の死亡率低減、重症化予防効果が確認されている^{2,3}。併用禁忌と併用注意薬が多くチェックリストの確認が必要であること、腎機能高度低下患者には使用できないことが難点である。しかし有効性を示すエビデンスの積み上げの結果、欧米では第一選択薬である⁴。目の前の重症化リスクのあるCOVID-19患者に、まずは同薬を使用できないか検討することが重要である。

レムデシビル

RNAウイルスに対し広く活性を示すRNA依存性RNAポリメラーゼ阻害薬であり、パンデミック当初から重症COVID-19を中心に検証されてきた薬剤である。外来軽症者に対するレムデシビル3日間投与を検討したRCTにおいて、プラセボに比較した入院・死亡のハザード比が0.13 (95%信頼区間0.41-0.97) であることが示され⁵、適応の間口を広げた。点滴製剤であるため、主に入院患者で検討すべき薬剤であるが、1日1回投与であるためセッティング次第では外来患者にも使用できる。添加物のスルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムが腎毒性を引き起こすリスクがあるものの、短期間投与では腎機能に大きな影響がないとする報告が増えてきた⁶⁻⁸。筆者の経験を踏まえても、3-5日間の投与であれば腎機能低下患者に対してほとんどの場合問題なく投与できると考える。腎機能に応じた減量方法も提唱されているが確立された

ものではなく、薬剤師と適宜相談も検討したい。

モルヌピラビル

SARS-CoV-2におけるRNA依存性RNAポリメラーゼに作用し、RNAの配列の変異を導入し、ウイルス増殖を阻害する。本邦で初のCOVID-19内服治療薬として承認され、一般流通も比較的早く、腎機能や肝機能による用量調整が不要であることなど処方におけるハードルが高くないことから、臨床現場でも多用されている。ワクチン未接種、重症化リスクのある患者に対するRCTでは30%の入院及び死亡リスク低減効果が示されたが⁹、ワクチン接種者集団におけるRCTでは入院・死亡のリスクを減らさなかった¹⁰。免疫不全者におけるウイルス突然変異誘発の懸念や、生殖可能年齢層における安全性の懸念が指摘されている薬剤でもあり、欧米ではモルヌピラビルを使用する条件として「ほかに選択肢がない場合」としている⁴。エビデンスや安全性の懸念に基づけば、前述の2薬剤より優先度が下がる薬剤であることを理解したい。

中和抗体薬

軽症～中等症 I に対し、カシリビマブ/イムデビマブとソトロビマブが適応を有している。いずれもオミクロン株流行前に行われた臨床研究では高い重症化予防効果を示したものの、オミクロン株に対してはその中和活性が著しく低いことが示され、特にBQ1.1やXBB.1など新たな亜株には無効と考えられる¹¹。今後新たな変異株に対して中和活性が回復する可能性はあるものの、現時点で使用すべきではない。

② 重症化リスクのない患者

エンシトレルビル

重症化リスクのない軽症患者に対し承認された唯一の抗ウイルス薬が、3-CLプロテアーゼ阻害薬のエンシトレルビルである。オミクロン株流行下、ワクチン接種者が多く、重症化リスクを有さない軽症患者中心の患者集団において、発熱や上気道症状などの主要5症状の改善までの期間を主要エンドポイントとしたRCTが行われた。企業によるプレスリリースによれば、改善までの期間がプラセボ群8日に対し、エンシトレルビル群は7日であった¹²が、同治験では試験終了までに主要エンドポイントが複数回変更された経緯が問題視されている。ほとんどが自然軽快する重症化リスクのないCOVID-19患者に対して、この研究結果を根拠に本薬剤を使用するかは、患者の希望や費用面なども勘案しながら慎重に検討が必要である。また同治験では他薬剤のような重症化予防効果は検証できていない。重症化リスクを有する患者においては、前述の他の抗ウイルス薬を選択すべきである。併用禁忌、併用注意の薬剤があること、催奇形性の可能性があることも注意が必要である。

③ 後遺症の予防

前述のエンシトレルビルの治験の二次解析で、エンシトレルビル投与群では後遺症の発症が少なかったと報告されており¹³、ほかの抗ウイルス薬においても後ろ向き研究で同様の結果が得られている。今後の抗ウイルス薬の後遺症予防としての適応を期待させるものではあるが、現時点ではエビデンスが不足している。

中等症Ⅱ以上（酸素投与、人工呼吸器装着）

COVID-19の治療対象としては、最も早期から検証が進められた一群である。基本治療はステロイドであり、生物学的製剤や抗ウイルス薬を適宜組み合わせる。

ステロイド

RECOVERY試験において、重症（日本での中等症Ⅱ以上）COVID-19に対してデキサメタゾン 6 mg/日10日間投与が死亡率を低下させるという結果が出されたことを皮切りに、ステロイド治療は重症COVID-19の標準治療となった¹⁴。軽症者にはむしろ有害である可能性が示唆されており、酸素需要のない患者への投与は慎まなければならない。メチルプレドニゾロンなどほかのステロイド薬の有効性も検証されているが¹⁵、世界的標準はデキサメタゾン 6 mg/日、10日間である¹⁶。

生物学的製剤

酸素需要が高い、具体的には高流量酸素投与が必要な患者においては、抗IL-6受容体抗体であるトシリズマブと、JAK阻害薬であるバリシチニブの死亡率低減効果が示されている^{17,18}。両者の優劣については複数の観察研究で検証されているが、いずれの研究結果からも、両薬は同等の効果を見込めると読み取れる^{19,20}。点滴、単回投与であるトシリズマブと、内服薬であるバリシチニブの長所と注意点を勘案しながら選択する。

レムデシビル

抗ウイルス薬の中で、重症（日本の中等症Ⅱ以上）COVID-19に対する効果がRCTを含めて検証されているのはレムデシビルのみである。レムデシビルは最重症（人工呼吸器、膜型人工肺の使用）患者でその有効性が示されなかったが、非挿管症例においては一定の効果が示されている。また観察研究では、レムデシビルの併用が臨床的改善、死亡リスクの減少と関連していることを示すものが多い^{21,22}。質の高いエビデンスは乏しいものの、重症者、免疫抑制患者でウイルス排泄が遷延する知見があることから、抗ウイルス薬を併用することは理にかなっている。

参考文献

1. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022; 386

- (15) : 1397-408.
2. Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, et al. Nirmatrelvir Plus Ritonavir for Early COVID-19 in a Large U.S. Health System : A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2023; 176(1) : 77-84.
3. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clin Infect Dis* 2023; 76 (3) : e342-e9.
4. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases Society of America 2023; Version 10.2.1. : <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
5. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med* 2022; 386 (4) : 305-15.
6. Pettit NN, Pisano J, Nguyen CT, et al. Remdesivir Use in the Setting of Severe Renal Impairment: A Theoretical Concern or Real Risk? *Clin Infect Dis* 2021; 73 (11) : e3990-e5.
7. Davoudi-Monfared E, Ahmadi A, Karimpour-Razkenari E, Shahrami B, Najmeddin F, Mojtahedzadeh M. Remdesivir Administration in COVID-19 Patients With Renal Impairment: A Systematic Review. *Am J Ther* 2022; 29 (5) : e520-e33.
8. Umemura T, Mutoh Y, Mizuno T, et al. Safety Evaluation of Remdesivir for COVID-19 Patients with eGFR < 30 mL/min without Renal Replacement Therapy in a Japanese Single-Center Study. *Healthcare (Basel)* 2022; 10 (11) .
9. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med* 2022; 386 (6) : 509-20.
10. Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC) : an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet* 2023; 401 (10373) : 281-93.
11. Imai M, Ito M, Kiso M, et al. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. *N Engl J Med* 2023; 388 (1) : 89-91.
12. <https://www.shionogi.com/jp/ja/news/2022/09/20220928.html>.

13. <https://www.shionogi.com/global/en/news/2023/02/20230222.html>.
14. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. The RECOVERY Collaborative Group N Engl J Med 2021; 384 (8) : 693-704.
15. Ranjbar K, Moghadami M, Mirahmadizadeh A, et al. Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. BMC Infect Dis 2021; 21 (1) : 337.
16. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
17. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. The REMAP-CAP Investigators N Engl J Med 2021; 384 (16) : 1491-502.
18. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER) : a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Resp Med 2021; 9 (12) : 1407-18.
19. Kojima Y, Nakakubo S, Takei N, et al. Comparative Efficacy of Tocilizumab and Baricitinib Administration in COVID-19 Treatment: A Retrospective Cohort Study. Medicina 2022; 58 (4) : 513.
20. Lakatos B, Szabó BG, Bobek I, et al. Baricitinib vs tocilizumab treatment for hospitalized adult patients with severe COVID-19 and associated cytokine storm: a prospective, investigational, real-world study. Int J Infect Dis 2022; 125: 233-40.
21. Barnieh L, Gottlieb RL, Malin JJ, et al. Real-world effectiveness of remdesivir for hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. Eur Resp J 2022; 60 (suppl 66) : 4498.
22. Garibaldi BT, Wang K, Robinson ML, et al. Real-World Effectiveness of Remdesivir in Adults Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) : A Retrospective, Multicenter Comparative Effectiveness Study. Clin Infect Dis 2022; 75 (1) : e516-e24.



日本医師会作成 『心肺蘇生法CAB+Dカード』 について

◇救急医療部◇

日本医師会が救急蘇生法の普及啓発のため作成・配布しております『心肺蘇生法CAB+Dカード』(二つ折り名刺サイズ)につきて、地域住民(患者等)への配布や、各種研修会でご活用いただきたくご案内申し上げます。

ご希望の方は下記宛に必要部数をご連絡ください。(送料無料)

連絡先：北海道医師会事業第二課

TEL 011-231-1725

FAX 011-210-4514

E-mail 2ka@m.douji.jp

