

集中治療

研究分担者 倭正也 りんくう総合医療センター感染症センター

研究要旨 今年度は新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き第5版から第7.1版までの改訂に尽力した。特に、これまで腎機能低下患者においては使用が制限されていた抗ウイルス薬レムデシビルが重症化リスクおよび死亡率の高い維持血液透析施行患者においても安全に使用できる方法、さらには生命予後の改善につながるエビデンスについて、これまでの国内、海外の報告に基づいて COVID-19 診療の手引きに紹介した。また、COVID-19 中等症 II の患者においてはエビデンスが認められていたものの、集中治療を要する人工呼吸管理中の重症の COVID-19 患者においては、これまでエビデンスの乏しかった抗ウイルス薬レムデシビルが、海外からの実臨床のデータに基づいた報告にて死亡率改善に寄与することを確認した。そこで、上記二つのエビデンスを基に、重症患者、血液透析患者、さらには重症の血液透析患者において抗ウイルス薬レムデシビルを当院の症例においても使用し、実際に安全に使用できることを確認するとともに、抗ウイルス薬レムデシビル使用が当院のこれまでの全入院症例（2020.3.4 から 2021.11.21 までの野生株からデルタ株の 831 名のうち、10歳未満の患者や他の治療薬使用の患者を除外した軽症から重症の 777 名、平均年齢 59 歳。レムデシビル投与 306 名、レムデシビル非投与 471 名）において生命予後の改善に寄与しているかどうかを、Cox 比例ハザードモデルさらには傾向スコアを用いた逆確率重み付け (IPTW 法)を用いた後方視的研究により検討した。その結果、抗ウイルス薬レムデシビル使用が全生存並びに 28 日生存において統計学的に有意に効果があったことを確認した。

一類感染症等の患者が発生した場合の治療・診断・感染管理等の臨床的対応に関する最新の知見を収集し、指定医療機関に還元することを目的とした指定医療機関向け体制整備研修会(2022年2月19日)において、エボラウイルス病の治療全般、感染対策に十分に留意した集中治療手技についての座学を行なった。特定および第1種感染症指定医療機関に対して、今後の一類感染症等の患者発生に対する備える上での最新の重要な知見について紹介できたと考えられた。

A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症 COVID-19 の診療において生命予後を改善するためには人工呼吸管理を要する重症患者の治療を確立することが極めて重要である。また、COVID-19 診療において血液透析をいかに安全に施行し、さらに患者の生命予後を改善させられるかは極めて重要な課題である。これまで腎機能低下患者においては使用が制限されていた抗ウイルス薬レムデシビルが重症化リスクおよび死亡率の高い維持血液透析施行患者においても安全に使用できる方法、さらには生命予後の改善につながるエビデンスについて、これまでの国内、海外の報告に基づいて COVID-19 診療の手引きに紹介してきた¹⁻³⁾。また、COVID-19 中等症 II の患者においてはエビデンスが認められていたものの、集中治療を要する人工呼吸管理中の重症の COVID-19 患者においては、これまでエビデンスの乏しかった抗ウイルス薬レムデシビルが、海外からの実臨床のデータに基づいた報告⁴⁾にて死亡率改善に寄与することを確認した。そこで、上記二つのエビデンスを基に、重症患者、血液透析患者、さらには重症の血液透析患者において抗ウイルス薬レムデシビルを当院の症例においても使用し、実際に安全に使用できることを確認するとともに、抗ウイルス薬レムデシビル使用が予後の改善に寄与しているかどうかを検討することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

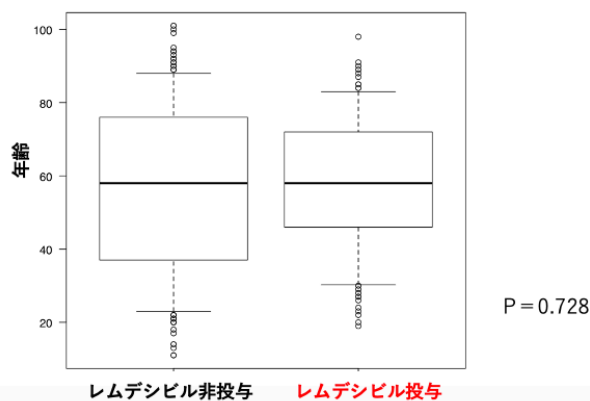
当院の COVID-19 全入院症例(2020.3.4 から2021.11.21 までの野生株からデルタ株の 831 名のうち、10 歳未満の患者や他の治験薬使用の患者を除外した、軽症から重症の 777 名、平均年齢 59 歳。レムデシビル投与 306 名、レムデシビル非投与 471 名)において抗ウイルス薬レムデシビル使用が生命予後の改善に寄与しているかどうか

かを、Cox 比例ハザードモデルさらには傾向スコアを用いた逆確率重み付け(IPTW 法)を用いた後方視的研究により検討した。

C. 研究結果

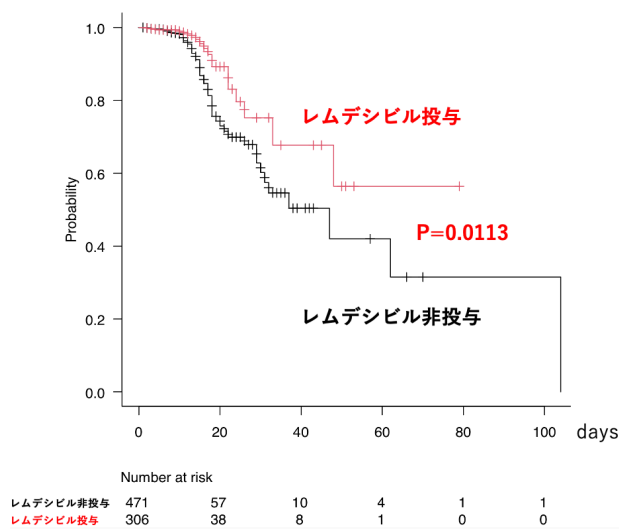
統計解析ソフト EZR 改訂 3 版を用いて解析を行った。レムデシビル投与群 306 名をレムデシビル非投与の 471 名において図 1 に示すように年齢に有意な差はなかった。

図 1 年齢の分布



次に、生存曲線を以下に示す。レムデシビル投与が $P=0.0113$ と有意に生命予後を改善している結果であった。

図 2 生存曲線



次に、Cox 比例ハザードモデル解析において、各々の生命予後に対する HR を求めた結果を以下

に示す.

年齢:

HR 1.051,95%CI 1.030-1.072, P=0.0000011

性別 (男性) :

HR 1.676, 95%CI 0.972-2.890, P=0.063

入院時において重症:

HR 1.414, 95%CI 0.858-2.331, P=0.174

レムデシビル投与:

全生存

HR 0.502, 95%CI 0.286-0.881, P=0.016

28日生存

HR 0.534, 95%CI 0.292-0.974, P=0.041

以上より生命予後を決める因子として本研究において、年齢およびレムデシビル投与が有意な独立因子であることが判明した。入院時においてすでに重症患者であったかどうかは有意な因子ではなかった。なお、レムデシビル使用は全生存ならびに28日生存の両者において独立した有意な因子であることが本研究において判明した。HRはおおよそ0.5と死亡率において50%減少に寄与していた。

さらに、これまで血液透析患者や重症患者においてレムデシビルが使用されていなかったことから、それら因子を用いてレムデシビルを使用する傾向スコアを求め、さらに、傾向スコアの逆数を重み付けに用いた回帰分析を行うIPTW法による解析を行なった。

IPTW 法の結果:

レムデシビル投与:

全生存

HR 0.468, 95%CI 0.267-0.820, P=0.008

28日生存

HR 0.471,95%CI 0.259-0.858, P=0.014

以上より、抗ウイルス薬レムデシビル使用が全生存並びに28日生存においてIPTW法においても統計学的に有意な因子であることが判明した。

D. 考察

重症患者、透析患者、ならびに重症の透析患者においても適切な集中治療に加え、レムデシビルを使用することにより生命予後改善に寄与することが確認できたことは大変意義深いと考えられた。また、治療経過においてこれまでも報告されているように明らかな有害事象は見られなかった。

また、本研究では、入院時においてすでに重症であるかどうかは生命予後についての有意な因子ではないことも確認でき、重症患者における適切な集中治療、適切な薬剤投与の必要性を再認識した。

E. 結論

COVID-19重症患者、透析患者ならびに重症の透析患者において適切な集中治療に加え、これまでエビデンスが明らかであったステロイドを主とした抗炎症薬に加え、抗ウイルス薬レムデシビルを用いた薬物療法を行うことが生命予後を改善することが確認できた。今後もCOVID-19以外の新興感染症の治療を行うにあたり、人工呼吸管理、血液浄化療法などの集中治療手技ならびに薬物療法を適切に行うことが重要である。その点においても、一類感染症等の患者が発生した場合の治療・診断・感染管理等の臨床的対応に関する最新の知見を収集し、指定医療機関に還元することを目的とした指定医療機関向け体制整備研修会を2022年2月19日にオンラインで開催し、エボラウイルス病の治療と題し、エボラウイルス病の薬物治療を含めた治療全般、感染対策に十分に留意した集中治療手技についての座学を行なったことは大変意義深いものであると考えられる。

今後も、特定および第1種感染症指定医療機関に対して、一類感染症等の患者発生に対する備え

る上での座学および実技の研修会を継続して行なっていきたい。

参考文献

- 1) 加藤康幸, 徳田浩一, 氏家無限, 倭正也, ほか. 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き, 第7版, 2021
- 2) Dhanapalan Aiswarya et al. Use of Remdesivir in Patients With COVID-19 on Hemodialysis: A Study of Safety and Tolerance Kidney Int Rep. 2021 Mar;6(3):586-593.
- 3) Kikuchi K, Nangaku M, Ryuzaki M, et al, Survival and Predictive Factors in Dialysis Patients with COVID-19 in Japan: A Nationwide Cohort Study, Ren Replace Ther. 2021. 7, 59
- 4) Mozaffari E, et al, Remdesivir treatment in hospitalized patients with COVID-19: a comparative analysis of in-hospital all-cause mortality in a large multi-center observational cohort, Clin Infect Dis. 2021 Oct.

F. 健康危険情報

総括報告書にまとめて記載

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 倭正也. 感染症法施行後の感染症指定医療機関の到達点, 特定感染症指定医療機関としてのこれまでの当院の取り組み~COVID-19対応を含めて~, 医学書院 公衆衛生 特集 感染症法施行20年の歩みと到達点—COVID-19の流行を踏まえて. 2021 ; 85(4) : 244-248.
- ・ 倭正也. 新型インフルエンザ等の感染対策, 臨床検査, 2021;65(11):1224-1229.
- ・ Masaki Karino, Mizuki Harada, Chihiro Yamada, Kyoko Fukuoka, Megumi Sugo, Hiroyuki Hanada, Daisaku Masuda, Shingo

Adachi, Shota Nakao, Masayuki Seki, Masaya Yamato, Shizuya Yamashita, Toru Takano, Evaluation of the efficacy of LAMP-based SARS-CoV-2 detection with simple RNA extraction from nasopharyngeal swabs: A prospective observational study, PLoS One. 2021 Dec 14;16(12)

2. 学会発表

- ・ 倭正也. 感染防止に配慮した集中治療手技, 第95回日本感染症学会学術講演会, 2021.4
- ・ 町田麻実, 荒川昌洋, 奥田重之, 金口優生, 三角定弘, 川崎勇司, 平田佳紀, 根木茂雄, 南方大和, 倭正也, 当院における COVID-19 陽性血液透析患者に対する腎代替療法の検討, 第32回日本急性血液浄化学会学術集会, Best presentation award, 2021.10.2
- ・ 倭正也. COVID-19 患者の全身管理と治療, 第51回日本腎臓学会西部学術大会, 2021.10.15
- ・ 奥田重之, 荒川昌洋, 町田麻実, 金口優生, 三角定弘, 川崎勇司, 平田佳紀, 深川敬子, 倭正也, COVID-19 回復者血漿採取の経験, 第42回日本アフェレシス学会学術大会, 2021.10.17
- ・ 倭正也. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の診断における鼻咽頭拭い液検体と比較した鼻腔拭い液検体の有用性の検証, 第91回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 第64回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 第69回日本化学療法学会西日本支部総会 合同学会, 2021.11.6
- ・ 深川敬子, 山内真澄, 倭正也. 感染対策に十分な留意を要する新興感染症の集中治療施行手順の作成. 第91回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第64回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第69回日本化学療法学会西日本支部総会 合同学会, 2021.11.6
- ・ 倭正也. リアルワールドデータ分析により明らかになった COVID-19 におけるレムデシビル治療の臨床的意義, 第91回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 第64回日本感染症学

会中日本地方会学術集会,第 69 回日本化学療法学会西日本支部総会 合同学会, 2021.11.6

- ・ 狩野真樹, 花田浩之, 高野徹, 倭正也, 松岡哲也, 山下静也, 当院における COVID-19 検査体制の構築ならびに変遷,第 21 回大阪病院学会, 2021.11.7
- ・ 山内真澄, 深川敬子, 倭正也, りんくう総合医療センターにおける新型コロナウイルス感染症の対応について, 第 21 回大阪病院学会, 2021.11.7
- ・ 倭正也. COVID-19 これまでの知見及び今後の対応,第 28 回日本未病学会学術総会, 2021.11.20

・ 倭正也. COVID-19の血液浄化療法,第40回日本アフレスシス学会関西地方会, 2022.2.12

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし