

●原 著

COVID-19中等症Ⅱに対するレムデシビル, デキサメタゾン, バリシチニブの可能性

野口 進 大道 一輝 野原 淳
石床 学 渡辺 寿規 中村 敬哉

要旨：Coronavirus disease 2019が全世界で広がっている。わが国においてはレムデシビル (remdesivir), デキサメタゾン (dexamethasone), バリシチニブ (baricitinib), 中和抗体製剤が承認されているが, 実臨床で中等症Ⅱへの3剤併用の効果についての報告は少ない。当院に入院し, 3剤併用で治療された中等症Ⅱの38例について後ろ向き検討を行った。高流量鼻カニューラ (high flow nasal cannula : HFNC) 酸素療法が必要になった症例は13例あった。HFNC使用期間の中央値は6日間, 酸素投与期間の中央値は8日間であった。有害事象も対応可能なものであり, 31例が退院可能となった。中等症Ⅱに対する3剤併用の効果が示唆される結果であった。

キーワード：新型コロナウイルス感染症, レムデシビル, デキサメタゾン, バリシチニブ

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), Remdesivir, Dexamethasone, Baricitinib

緒 言

2019年12月に始まったとされるcoronavirus disease 2019 (COVID-19) は全世界で広がり続けており¹⁾, 日本においては2021年6月から第5波が起り, 2021年12月時点で感染者数は約170万人, 死者数は約1万8,000人に達した。重症化の割合は約1.6%であるが, 60歳代以上では重症化率は約8.5%となり, 高齢者では重症化のリスクが高くなることが知られている。

2020年11月には, 入院が必要なCOVID-19患者に対して, レムデシビル (remdesivir) の効果をみたAdaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT)-1試験が行われた。酸素投与不要症例が13.0%, 酸素必要症例が41.0%, 非侵襲的陽圧換気または高流量酸素療法を要する症例が18.2%, 侵襲的陽圧換気または体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation : ECMO) を要する症例が26.8%含まれる集団に対して, レムデシビル単剤での治療が行われ, 酸素投与を必要とする症例において, その回復を早める可能性が示された²⁾。2021年2月には, 人工呼吸器管理や酸素投与が必要な患者において, デキ

サメタゾン (dexamethasone) が28日以内の死亡を減少させたとの結果が報告された³⁾。また, 2021年3月には, レムデシビル単剤とレムデシビル, バリシチニブ (baricitinib) 併用の治療を比較したACTT-2試験が行われ, 特に高流量酸素療法や非侵襲的陽圧換気を受けている患者では, 併用により単剤に比べてより回復を早める効果が期待される結果であった⁴⁾。

現在, 日本においては, レムデシビル, デキサメタゾン, バリシチニブ, 中和抗体製剤がCOVID-19に対して使用可能であるが, レムデシビル, デキサメタゾン, バリシチニブの3剤併用療法の有効性に関する報告は限られており, 今回, 我々は中等症Ⅱ患者における3剤併用療法の有効性と安全性について後ろ向きに検討を行った。

研究対象, 方法

2021年4月から2021年8月までに当院に入院したCOVID-19患者193人のうち, レムデシビル, デキサメタゾン, バリシチニブの3剤併用で治療された中等症Ⅱの38例を対象として, 診療録に基づき, 患者背景 (年齢・性別・喫煙歴・併存症)・経過・薬剤投与期間・合併症を後方視的に検討した。主要評価項目は酸素投与を必要とした期間, 副次評価項目は安全性とした。COVID-19の診断には抗原またはPCR検査を用いた。「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き」に従って, SpO₂ ≤93%, 酸素投与が必要な状況を中等症Ⅱと定義した。また, 中等症Ⅱの治療においては, 併用療法についての明確な記載はないが, ステロイド, レムデシビル, バリ

連絡先：野口 進

〒524-8524 滋賀県守山市守山5-4-30

滋賀県立総合病院呼吸器内科

(E-mail: snoguchi515@gmail.com)

(Received 17 Nov 2021 / Accepted 22 Feb 2022)

Table 1 Clinical characteristics of patients at baseline

Characteristic	Patients (n = 38)
Age, years, median (IQR)	59.5 (49-71)
Sex, n (%)	
Male	27 (71.1)
Female	11 (28.9)
Comorbidities, n (%)	
Hypertension	12 (31.6)
Diabetes	9 (23.7)
Dyslipidemia	2 (5.3)
Respiratory disease	3 (7.9)
Heart disease	1 (2.6)
Mental retardation	4 (10.5)
Cancer	1 (2.6)
Cerebral infarction	1 (2.6)
BMI, kg/m ² , median (IQR)	24.3 (21.7-27.9)

IQR: interquartile range.

シチニブの使用や血栓塞栓症の合併に注意し、ヘパリンによる抗凝固を考慮する、とされている。本研究では、これに基づき中等症Ⅱの診断、レムデシビル、デキサメタゾン、バリシチニブの適応につき判断した⁵⁾。酸素投与についてはSpO₂ ≤ 93%で開始、経鼻酸素5LでもSpO₂ ≥ 93%を維持できなくなった場合に高流量鼻カニューラ (high flow nasal cannula : HFNC) 酸素療法の使用とした。当院は、原則として中等症に対する治療を行う機関であり、HFNCで酸素化を維持できなくなった症例については重症者の治療を行う機関への転院を検討する方針としているため、一定数の転院症例が存在した。HFNCを使用し、fraction of inspiratory oxygen (FiO₂) 80%が必要になった時点で重症化と判断し、転院とした。薬剤の投与量は、レムデシビルは初日に200mg、2日目以降は100mgを投与、デキサメタゾンは6mgを内服で投与、バリシチニブは腎機能低下がなければ4mgで開始、腎機能が30 ≤ estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 60の症例には2mgで開始とした。eGFR < 30の症例はなかった。投与時期としては、3剤同時に始めた症例が29例、レムデシビル、デキサメタゾン開始後にバリシチニブを追加した症例が7例、レムデシビル、バリシチニブ開始後にデキサメタゾンを追加した症例が1例、レムデシビル開始後にデキサメタゾン、バリシチニブを同時に追加した症例が1例であった。いずれの薬剤も、転院した症例では転院する日までの投与日数を計上した。開始後の減量については有害事象によって主治医の判断で行われた。また、血栓症予防のためのヘパリン皮下注射も主治医の判断により、32例で施行された。毒性について

Table 2 Patient outcomes-1

Outcome	Patients (n = 38)
Death, n (%)	3 (7.9)
Cases that could be discharged, n (%)	31 (81.6)
Progression to high flow nasal cannula, n (%)	13 (34.2)

Table 3 Patient outcomes-2

Outcome	Days
Duration of high flow nasal cannula, days, median (IQR)	6 (4-11)
Duration of supplemental oxygen therapy, days, median (IQR)	8 (6-12.5)

は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 5.0を使用した。本研究は、滋賀県立総合病院倫理委員会によって承認され (承認番号 : 211222-01)、ヘルシンキ宣言に従って実施された。研究に関する情報は滋賀県立総合病院内でオプトアウト方式で公開され、患者には研究への不参加を表明する機会が設けられた。

成 績

男性が27例、年齢の中央値は59.5歳 [interquartile range (IQR) : 49~71歳] であった。喫煙歴のある症例は15例であった。24例で基礎疾患を認めた (Table 1)。

当院での死亡例は3例であった。そのうち1例はHFNCも希望されず、酸素投与までの治療であった。HFNCを使用しても酸素化を保つことができず、重症化のため転院となった症例は4例であった。転院後、全例に気管内挿管のうえ、人工呼吸器管理が実施された。2例は軽快し退院、1例は改善後に再度当院転院、残り1例の経過は不明であった。31例は改善し、退院可能となった (Table 2)。HFNCが必要になった症例は13例で、うち8例において改善が得られ、HFNCを装着していた期間の中央値は6日間 (IQR : 4~11日) であった。全体を通しての酸素投与期間の中央値は8日間 (IQR : 6~12.5日) であった (HFNCを装着していた期間も含む) (Table 3)。薬剤の投与期間は、レムデシビルで中央値5日間 (IQR : 5~10日)、デキサメタゾンで中央値10日間 (IQR : 10~10日)、バリシチニブで中央値8日間 (IQR : 7~10日) であった。バリシチニブについては、4mgで開始した症例が31例、2mgで開始した症例が7例であった。

Table 4 Distribution of adverse events

Adverse events (n = 38)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
AST increased (%)	12 (31.6)	1 (2.6)	0	0
ALT increased (%)	11 (28.9)	6 (15.8)	0	0
Lymphocyte count decreased (%)	0	0	1 (2.6)	2 (5.3)
Creatinine increased (%)	1 (2.6)	0	0	0
Blood bilirubin increased (%)	1 (2.6)	0	0	0

AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase.

有害事象として、肝機能障害が最も多く、ALT上昇を17例、AST上昇を13例に認めたが、いずれもGrade 1, 2であった。リンパ球減少を3例に認め、Grade 3が1例、Grade 4が2例であった。1例はバリシチニブの減量・中止が必要であった。その他、血清クレアチニン値上昇、総ビリルビン値上昇を1例ずつ認めたが、いずれもGrade 1であった (Table 4)。

考 察

当院で、レムデシビル、デキサメタゾン、バリシチニブの3剤併用療法を行ったCOVID-19中等症Ⅱの38例について後ろ向きに検討を行った。3剤併用療法は中等症ⅡのCOVID-19に対する治療として選択肢の一つになり、有害事象も許容範囲内と判断される結果であった。

重症例に対する3剤併用療法に関しては、死亡率2.3%、回復までの日数の中央値が9日間との報告がある⁶⁾。2剤での報告にはなるが、ACTT-2試験では、高流量酸素療法を受けている患者において28日での予測死亡率が7.5%、高流量酸素療法から酸素不要になるまでの日数の中央値は10日間、人工呼吸器管理が必要になった割合は14.6%と報告されており⁴⁾、その他に、デキサメタゾンとバリシチニブの併用群において、高流量酸素療法への移行例が29.2%、人工呼吸器管理への移行例が14.0%との報告⁷⁾や、バリシチニブ使用に関する報告では、バリシチニブの上乗せによって酸素不要になるまでの中央値が12日、ICUへの移行率が16.0%とする報告がある⁸⁾。単剤治療の報告としてACTT-1試験では、高流量酸素療法を受けている患者において、人工呼吸器管理が必要になった割合は16.8%で、酸素投与不要になるまでの日数の中央値は15日間と報告されている²⁾。今回の我々の検討では、死亡率が7.9% (3例) とやや高いが、死亡例のうち2例は、クラスターが発生した知的障害者施設の入所者であり、安静、酸素療法に協力が得られなかったこと、侵襲的な処置を希望されなかったことが影響した可能性が考えられる。人工呼吸器管理が必要になった症例は5例 (13.2%) であった。直接の比較はできないが、これはACTT-2試験における14.6%や、その他の2剤併用

療法に関する報告、および単剤治療であるACTT-1試験の16.8%よりも低値であった。転院となった4例を含め、HFNCが必要になった症例は13例 (34.2%) と多いが、HFNCを要した日数の中央値は6日間、HFNCの期間を含む酸素投与が必要であった日数の中央値は8日間であった。高流量酸素療法から酸素不要になるまでの日数の中央値はそれぞれ、ACTT-2試験では10日間、ACTT-1試験では15日間であり、単剤治療、2剤併用に比べ、3剤併用により、酸素投与を要する日数は短縮し、上乗せ効果が示唆された。本検討において、3剤併用療法は既報と同様に、中等症Ⅱ患者の重症化を防ぐ効果が示唆された。第5波においては、一時重症者の病床使用率が50%を超え、病床が逼迫したが、それを考慮すると、今回の結果から、3剤併用療法は中等症患者への治療の選択肢になりうると思われた。

有害事象については、レムデシビルとバリシチニブの2剤併用ではリンパ球減少⁴⁾、レムデシビルとバリシチニブとデキサメタゾンまたはメチルプレドニゾロン (methylprednisolone) との3剤併用においては肝機能障害、血栓症、リンパ球減少、好中球減少などが報告されている⁶⁾⁹⁾。COVID-19の薬物治療においては、緊急に対応を要する有害事象は認めなかったとの報告もある¹⁰⁾が、対象数は限られるものの、本研究でも同様であった。ALT上昇が最も多く (44.7%)、次いでAST上昇が多かった (34.2%) が、いずれもGrade 1, 2で、経過観察可能であった。リンパ球減少については2例でGrade 4を認め、1例で減量・中止が必要であった。減量した1例は高血圧、糖尿病を有していたが、Grade 4のリンパ球減少を呈した2例はともにバリシチニブ終了後に改善を認めており、レムデシビルにバリシチニブを上乗せする効果を評価したACTT-2試験では、上乗せにより有害事象は増えなかったことが報告されている。ともに免疫抑制を起こすデキサメタゾンとバリシチニブを併用する例において、感染症の併発は認められず、3剤併用の感染症合併に関する忍容性は問題ないと思われるが、感染のリスクに応じた対応は必要と考える。血栓症は認められなかったが、32例でヘパリン皮下注射を併用しており、その効果が関

連している可能性がある。好中球減少は認められなかったが、その要因としては、検査時期やデキサメタゾンの投与などが考えられる。これらの諸点については、今後の検討課題である。

今回の検討にはさまざまな限界がある。まず、単施設の後ろ向きの検討であり、分析、包括的な評価にバイアスが入る可能性があること、症例数が限られていること、変異株の関与については不明であること、転院症例があること、などが挙げられる。また、コントロール群が設定されていないことについては、標準治療が定まっていない状況であることから、設定は困難であった。

結論として、今後さらなる症例の集積、検討が必要と思われるが、中等症ⅡのCOVID-19に対するレムデシビル、デキサメタゾン、バリシチニブの3剤併用療法は有効性、および忍容性において許容される治療である可能性が示唆された。

謝辞：日々のCOVID-19診療にご尽力いただいている滋賀県立総合病院呼吸器外科 川上賢三先生、外科 原田英樹先生、糖尿病・内分泌内科 山本泰三先生、リハビリテーション科・臨床工学技術科スタッフに深謝申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Wu Z, et al. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239-42.
- 2) Beigel JH, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—final report. *N Engl J Med* 2020; 383: 1813-26.
- 3) The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 693-704.
- 4) Kalil AC, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 795-807.
- 5) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 第5.2版. 2021. <https://www.mhlw.go.jp/content/000815065.pdf> (accessed on February 28, 2022)
- 6) Izumo T, et al. Clinical impact of combination therapy with baricitinib, remdesivir, and dexamethasone in patients with severe COVID-19. *Respir Investig* 2021; 59: 799-803.
- 7) Pérez-Alba E, et al. Baricitinib plus dexamethasone compared to dexamethasone for the treatment of severe COVID-19 pneumonia: a retrospective analysis. *J Microbiol Immunol Infect* 2021; 54: 787-93.
- 8) Iglesias Gómez R, et al. Baricitinib against severe COVID-19: effectiveness and safety in hospitalised pretreated patients. *Eur J Hosp Pharm* 2022; 29: e41-5.
- 9) Tsuchiya K, et al. Transient leukocytopenia following combination therapy for COVID-19. *Respir Investig* 2022; 60: 158-61.
- 10) Cheng Q, et al. Efficacy and safety of current medications for treating severe and non-severe COVID-19 patients: an updated network meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Aging* 2021; 13: 21866-902.

Abstract**Potential of combination therapy with remdesivir, dexamethasone, and baricitinib for patients with moderate II COVID-19**

Susumu Noguchi, Kazuki Omichi, Jun Nohara, Manabu Ishitoko,
Toshiki Watanabe and Takaya Nakamura
Department of Respiratory Medicine, Shiga General Hospital

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has spread all over the world. Remdesivir, dexamethasone, baricitinib, and neutralizing antibodies have been approved for use in the treatment of this disease in Japan. However, there are still few reports on the efficacy of the combination of the three drugs in treating moderate COVID-19 in clinical practice. Herein, we investigated 38 patients with moderate II COVID-19 who were admitted to our hospital and treated with the triple-drug combination. Of them, 31 could be discharged, while 13 required high-flow oxygen therapy. The median duration of the high-flow oxygen therapy was six days, and the median duration of the oxygen administration was eight days. Some adverse events were observed but were manageable. These results suggest the potential effectiveness of this triple-drug combination for moderate COVID-19.