

新型コロナウイルス感染症（COVID-19） ～基本事項と治療のまとめ～

講演内容は2022年2月22日時点の情報に基づいている

西村直樹

聖路加国際病院呼吸器センター
呼吸器内科医長

●本講演に関連したCOIなし

今日の目次

- コロナウイルスの基本事項
- 変異株
- 重症度分類、重症化リスク因子、標準的治療の確認
(軽症～中等症Iの治療)
 - モルヌピラビル(ラゲプリオ®)
 - ニルマトレルビル/リトナビル(パキロビッド®/バック)
 - カシリビマブ+イムデビマブ(ロナプリーブ®)
 - ソトロビマブ(ゼビュディ)
- (中等症II以上の治療)
 - ステロイド+レムデシビル+抗凝固薬
- (中等症II以上の治療オプション)
 - バリシチニブ(オルミエント®)
- 呼吸管理
- Long COVID～コロナ後遺症

今日の目次

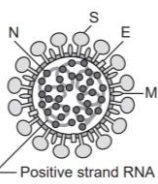
- コロナウイルスの基本事項
- 変異株
- 重症度分類、重症化リスク因子、標準的治療の確認
(軽症～中等症Iの治療)
 - モルヌピラビル(ラゲプリオ®)
 - ニルマトレルビル/リトナビル(パキロビッド®/バック)
 - カシリビマブ+イムデビマブ(ロナプリーブ®)
 - ソトロビマブ(ゼビュディ)
- (中等症II以上の治療)
 - ステロイド+レムデシビル+抗凝固薬
- (中等症II以上の治療オプション)
 - バリシチニブ(オルミエント®)
- 呼吸管理
- Long COVID～コロナ後遺症

SARS-CoV-2, COVID-19 (Coronavirus Disease 2019)

ウイルスの中では最も大きいものの一つ

著作権保護のため資料から削除してあります

コロナウイルス



ギリシャ語で王冠の意味
遺伝的に不安定なRNAで、30 kbaseもの長さがあり、さらに一本鎖で変異しやすい

著作権保護のため資料から削除してあります

- N: Nucleocapsid蛋白
- S: Spike蛋白
- E: Envelope蛋白
- M: Membrane蛋白

ヒトにのみ感染するもの、動物にのみ感染するもの、**があり種を超えた感染はまれ** (種を超えた時に重症化するといわれる) 太陽の周りのプラズマもコロナと呼ばれる

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-idsc/2482-2020-01-10-06-50-40/9303-coronavirus.html>

既知のヒトに感染するコロナウイルス

- ヒトコロナウイルス (HCoV)
 - ・ HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1の4種
 - ・ 風邪の原因の10~15% (ピーク時35%)
 - ・ 冬季に多い
 - ・ ほとんどは6歳までに感染を経験する
- 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (SARS-CoV)
 - ・ 2002~2003に広東省を中心に流行 (現在は終息)
 - ・ キクガシラコウモリから種を超えて感染したと推定
 - ・ 致命率9.6%
- 中東呼吸器症候群コロナウイルス (MERS-CoV)
 - ・ 2012年から現在も主にアラビア半島で散発
 - ・ ヒトコブラクダの風邪ウイルスが種を超え重症化
 - ・ 致命率34.4%
 - ・ サウジアラビア人の0.15%は抗体保有、若年者は不顕性か軽症
- COVID-19コロナウイルス (SARS-CoV-2)

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/9303-coronavirus.html>

コロナウイルスは昔からいる & 動物では普通に見かける病原体である

紀元前8000年にはコロナウイルスの共通祖先？

紀元前2000~3000年にはもう少し現在のコロナウイルスに近い祖先

ヒトコロナウイルス (HCoV) NL63は13世紀に発生したとされる

1930年代にのちにコロナウイルスと名付けられるウイルスの発見

ヒトコロナウイルス (HCoV) 229Eは1968年に発見された

人は昔からWithコロナ

動物ではありきたりの非常に頻度の多い病原体で、どっちかといえば胃腸炎の原因になる

しかし人畜共通感染症ではなく種を超えて感染することは稀である

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/9303-coronavirus.html>, 他

SARS-CoV-2ウイルスはコウモリコロナウイルスから種を超えた



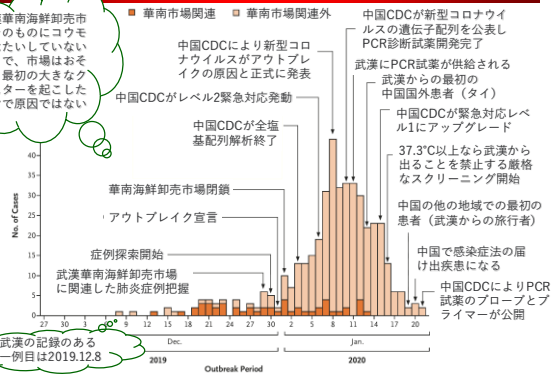
SARS-CoVと同等にむしるコウモリのCoVに相同性が高い

今のところゲノム解析からは人工ウイルスの証拠はない

A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579(7798): 270-273, 2020. Identification of novel bat coronaviruses sheds light on the evolutionary origins of SARS-CoV-2 and related viruses. Hong Zhou, et al. *Ce* 1184, 1-12, 2021.

SARS-CoV-2はいつからいるのか (1)

Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. Qun Li, et al. *N Engl J Med* 2020;382:1199-207.



武漢華南海鮮卸売市場そのものにコウモリはいたしていないそうで、市場はおそらく最初の大きなクラスターを起こしただけで原因ではない

武漢の記録のある一例目は2019.12.8

SARS-CoV-2はいつからいるのか (2)

Serologic Testing of US Blood Donations to Identify Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-Reactive Antibodies: December 2019–January 2020. Sridhar V. Basavaraju, et al. *Clinical Infectious Diseases* 2021;72(12):e1004–9.

米国赤十字社献血サンプルの2019.12.13~2020.1.17の検体を米国CDCで解析

全米9州全7389検体のうち106検体 (1.4%) がSARS-CoV-2のスパイク (S) 蛋白へのIgG陽性だった

内訳は:

- 2019.12.13~16の1912検体中39検体 (2.0%)
 - カリフォルニア州 23検体
 - オレゴン州カワシントン州 16検体
- 2019.12.30~2020.1.17の5477検体中67検体 (1.2%)
 - マサチューセッツ州 18検体
 - ウィスコンシン州かアイオワ州 22検体
 - ミシガン州 5検体
 - コネチカット州かロードアイランド州 33検体

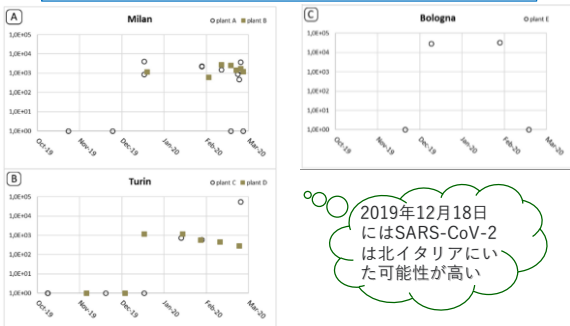
※COVID-19流行以前のネガティブコントロール血清では陽性は3/519検体 (0.6%)

少なくとも2019年12月中旬にはSARS-CoV-2はアメリカにいた可能性が高い

SARS-CoV-2はいつからいるのか (3)

SARS-CoV-2 has been circulating in northern Italy since December 2019: Evidence from environmental monitoring. Giuseppina La Rosa, et al. *Science of the Total Environment* 750 (2021) 141711.

ミラノ、トリノ、ボローニャの北イタリア3都市の下水RT-PCR

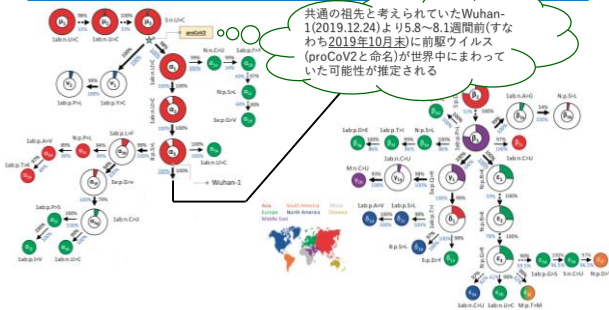


2019年12月18日にはSARS-CoV-2は北イタリアにいた可能性が高い

SARS-CoV-2はいつからいるのか (4)

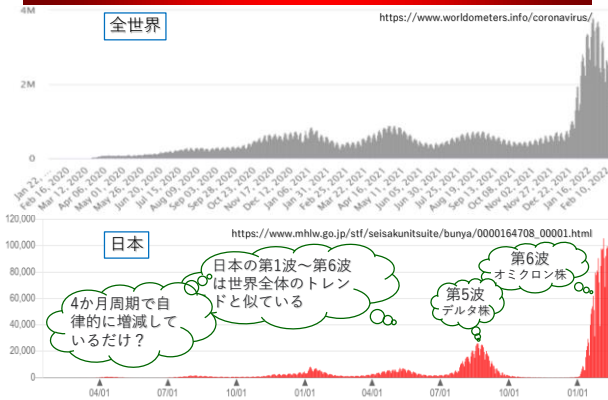
An Evolutionary Portrait of the Progenitor SARS-CoV-2 and Its Dominant Offshoots in COVID-19 Pandemic. Sudhir Kumar, et al. *Mol Biol Evol* 38(8):3046–3059, 2021.

データベースに登録されているSARS-CoV-2のあらゆる変異株の遺伝子配列から遺伝樹形図を作り、さらにコンピュータで共通の祖先を推定

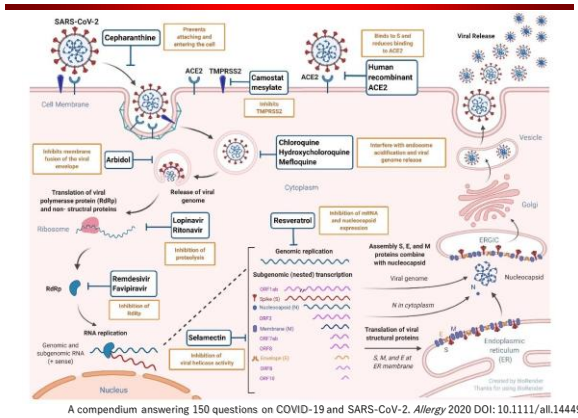


共通の祖先と考えられていたWuhan-1(2019.12.24)より5.8~8.1週間前(すなわち2019年10月末)に前駆ウイルス(protoCoV2と命名)が世界中にまわっていた可能性が推定される

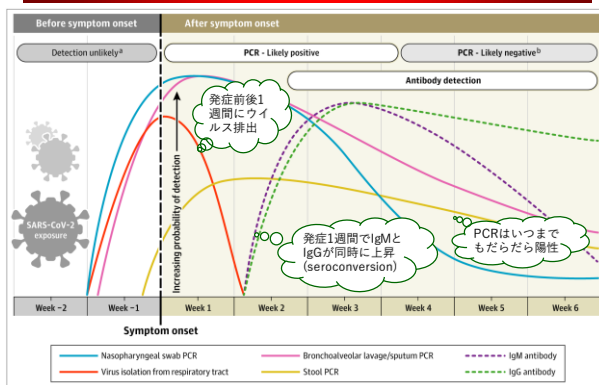
世界と日本のCOVID-19新規発症数（～2022.2.10）



SARS-CoV-2の増殖と治療薬



SARS-CoV-2ウイルスはどのくらいの期間排出されるか？



独り言

コロナウイルスは種を超えた感染はまれ
(SARS-CoV-2は基本はヒトにしか感染しない)

&

ウイルスは最小の生命体だが自己増殖できない
(宿主であるヒトを渡り歩かないと自分の子孫を残せない)

&

SARS-CoV-2ウイルスは発症前後1週間しか放出されない
(以後はPCR陽性でも完全なウイルス粒子は形成されない)



ということは、世界中のヒトが2週間以上誰とも会わなければ、コロナウイルスは行き場を失って絶滅するはず・・・

今日の目次

コロナウイルスの基本事項

変異株

重症度分類、重症化リスク因子、標準的治療の確認

(軽症～中等症Iの治療)

モルヌピラビル(ラゲプリオ[®])

ニルマトレルビル/リトナビル(パキロビッド[®]バック)

カシリビマブ+イムデビマブ(ロナプリーブ[®])

ソトロビマブ(ゼビュディ)

(中等症II以上の治療)

ステロイド+レムデシビル+抗凝固薬

(中等症II以上の治療オプション)

バリシチニブ(オルミエント[®])

呼吸管理

Long COVID～コロナ後遺症

COVID-19変異株

懸念される変異株 (VOC)

2021年11月26日
にオミクロン株が
VOCに登録された

WHO label	由来	主なアミノ酸変異
α (アルファ)	イギリス	N501Y
β (ベータ)	南アフリカ	N501Y, K417, E484K
γ (ガンマ)	ブラジル	N501Y, K417, E484K
δ (デルタ)	インド	T478K, L452R
\omicron (オミクロン)	不明(南アフリカ?)	E484A, 他33か所など

関心のある変異株 (VOI)

WHO label	由来	主なアミノ酸変異
λ (ラムダ)	ペルー	L452Q
μ (ミュー)	コロンビア	

- ・いくつかはすでにダウングレードされ番外 (イプシロン: ϵ , イータ: η , イオタ: ι , カッパ: κ , ゼータ: ζ , テータ: θ)
- ・米国CDCではVOCはデルタ株、オミクロン株のみで、VOIなし

<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> (accessed on October 4, 2021)

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html#Concern> (accessed on October 4, 2021)

アルファ株

<アルファ株（英国由来）>

- 英国公衆衛生庁の発表では感染力は1.7倍(多くの報告は~1.5倍)
- 感染力は強いが、重症化率は従来くらい
Dan Frampton, et al. *Lancet Infect Dis* 2021, published online, April 12, 2021

- 501番目アミノ酸は感染性を決定づける
コウモリコロナウイルス(RaTG13) D501

SARS-CoV-2 N501
ヒトACE2への親和性70倍になる
Kefang Liu et al. *Cell*184, 3438–3451, June 24, 2021

α株(感染力増加) Y501

- ワクチン効果問題なし

ファイザー製ワクチンのα株に対する効果

	16-44歳	45-64歳	65-74歳	75-84歳	85歳以上
感染予防	96.1%	94.9%	94.8%	95.1%	94.1%
重症化予防	100%	95.8%	96.9%	97.6%	97.4%

Eric J Haas, et al. *Lancet* 397: 1819–29, 2021.

他の変異株でもN501Y
はしばしばみられる
が、起源が同じではな
く遺伝子変異を繰り返
す中で偶発的に発生し
感染力が高いため広
まると考えられる

ベータ株、ガンマ株

<ベータ株（南アフリカ由来）、ガンマ株（ブラジル由来）>

- E484Kは中和抗体効果を減弱させる
- N501Yも併せ持ち感染力が高い
- ロナプリーブの効果が減弱する可能性が示唆されている
- ワクチンの効果減弱については賛否あるが、概して感染予防効果はやや低下するが、重症化予防効果は問題ないか
(中和抗体効果は低下するがワクチンの効果は細胞性免疫など総合的なものであるし、最も重要なのは重症化予防)

- アストラゼネカ製ワクチンの効果

ほとんどがβ株である南アフリカの臨床試験で軽度から中等度のCovid-19が、プラセボレシビエント717人中23人(3.2%) およびワクチンレシビエント750人中19人(2.5%)で発症し、有効性は21.9%→さらに変異株だった患者のみだと有効性10.4%
S.A. Madhi, et al. *NEJM* 384:1885-98, 2021.

- モデルナ製ワクチンの効果

Hiam Chemaitelly, et al. *Nat Med* 2021 Jul 9.

	アルファ株感染予防	ベータ株感染予防	全体での重症化予防
1回接種	88.1%	61.3%	81.6%
2回接種	100%	96.4%	95.7%

デルタ株（1）

<デルタ株（インド由来）>

- 2021年初頭~2021末まで世界中でデルタ株が猛威を振るった
(世界中で一時的に95%以上がデルタ株だった)
(日本では2021年8月の第5波はほぼデルタ株であった)

Our World in Data: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
US CDC. Variant Proportions. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>
https://www.fukushihooken.metro.tokyo.lg.jp/ryyo/kansen/corona_portal/henikabu/screening.html

- 感染力を高めるL452Rをもつ(中和抗体効果も低下させる)

実際の感染力は約2倍

- 潜伏期が4日と、ワイルドタイプの6日より短く
感染後最初に検出されたウイルス量が1200倍と感染力高い
Li B, Deng A, et al. Viral infection and transmission in a large well-traced outbreak caused by the Delta SARS-CoV-2 variant. *medRxiv*. July 12, 2021:2021.07.07.21260122.

- 再感染リスクがアルファ株の1.46倍
前回感染から180日以後の再感染リスク2.37倍

Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 19. 23 July 2021.

日本も漏れなくデルタ株に置換された (第5波まで)

新規陽性者数におけるデルタ株の割合 (日本)



<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=JPN>

デルタ株 (2)

<デルタ株 (インド由来) >

- ・デルタ株はリスク因子のある若者 (肥満など) の重症化リスクを1.85倍に増やすとスコットランドから報告されている
Aziz Sheikh, et al. *Lancet* 2021 Jun 26;397(10293):2461-2462.
- ・カナダの報告でデルタ株は入院リスクが1.59倍、ICU入室リスクが2.05倍、死亡リスクが1.61倍と報告されている
Fisman DN and Tuite AR. Progressive Increase in Virulence of Novel SARS-CoV-2 Variants in Ontario, Canada. *medRxiv*. July 12, 2021.
- ・リスク因子がない人にとっては重症化率は変わらないらしい
- ・各ワクチンのデルタ株感染予防効果はやや低下するが重症化予防効果は高い

Aziz Sheikh, et al. *Lancet* 2021 Jun 26;397(10293):2461-2462.
英国公衆衛生庁の発表から

	アルファ株感染予防	デルタ株感染予防	デルタ株重症化予防
ファイザー製RNAワクチン	92%	79%	96%
アストラゼネカ製DNAワクチン	73%	60%	92%

デルタ株の感染力は祖先株の2倍はある

基本再生産数 (R₀)

インフルエンザ	1.3~3人
エボラ出血熱	1.5~2.5人
COVID-19 (祖先株Wuhan-1)	2.4~3.4人
水痘	5~7人
COVID-19 (デルタ株)	5~9.5人
麻疹	12~18人

あくまでも数理モデルでの話だが、集団免疫閾値は1-1/R₀で算出されるのでデルタ株の場合80~89%必要なことになる

ワクチン接種だけでこの数値を達成するのは自由主義国家では厳しいか...

<参考>

基本再生産数 (R₀) : 免疫がない集団に感染患者が入った時に感染させる人数
実効再生産数 (R) : 感染者や免疫獲得者がいる集団に感染患者が入った時に感染させる人数

https://ja.wikipedia.org/wiki/%E5%9F%BA%E6%9C%AC%E5%86%8D%E7%94%9F%E7%94%A3%E6%95%B0#cite_note-22
<https://context-cdn.washingtonpost.com/notes/prod/default/documents/8a726408-07bd-46bd-a945-3af0ae2f3c37/notes/57c98604-3654-44f0-8b44-b148d8f75165.#page=1>

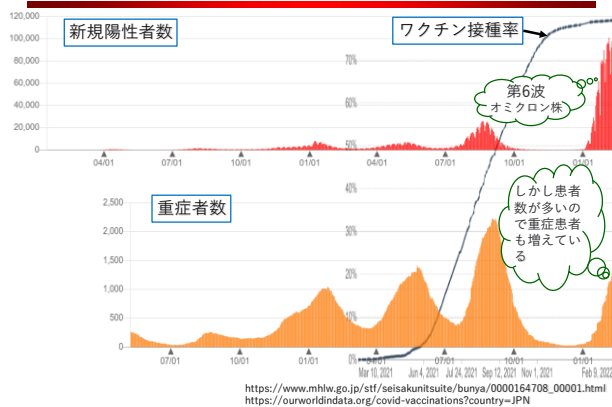
オミクロン株(2)

- HER-SYS届出データによると届出時に肺炎があるのは祖先株を1とすると
 デルタ株：0.73倍(95%CI 0.7-0.77)
 オミクロン株：0.12倍(95%CI 0.11-0.14)。
SARS-CoV-2の変異株B.1.1.529系統(オミクロン株)について(第7報)
 国立感染症研究所報告, Jan 26, 2022.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10945-sars-cov-2-b-1-1-529-7.html>
- ワクチン感染予防効果は接種後日数に応じ低下する
 2回接種後半年で予防効果は0%~約60%
 3回接種後2週で70%台, 2-4週で60%台, 10週以後40%台
UKHSA report
 (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1044481/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron_severity_update.pdf) and
 Andrews N. et al. 2021. medRxiv
- 重症化予防効果は既存ワクチンである程度得られる
 1回接種後4週以上で52%
 2回接種後2~24週で72%
 2回接種後25週以上で52%
 3回接種後2週間以上で88%。
UKHSA report
 (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1044481/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron_severity_update.pdf)

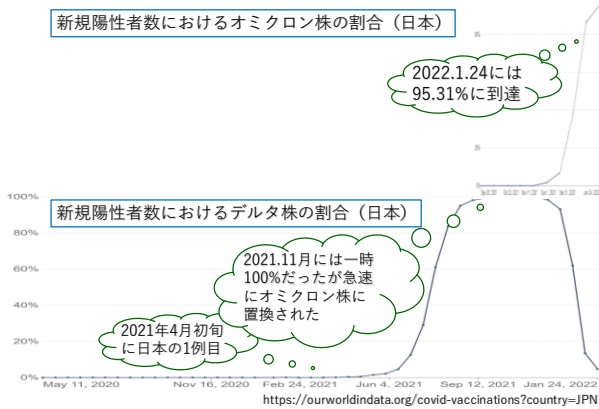
日本のSARS-CoV-2実効再生産数(第6波まで)



オミクロン株は重症化率は低い



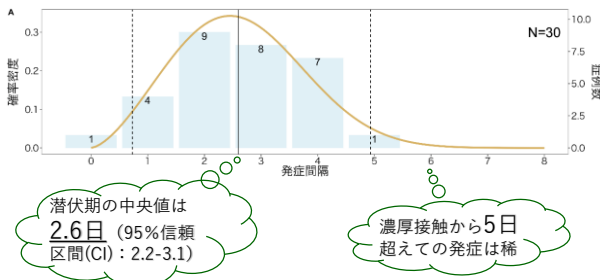
日本も漏れなくオミクロン株に置換された (第6波まで)



オミクロン株は発症間隔 (潜伏期) が短い

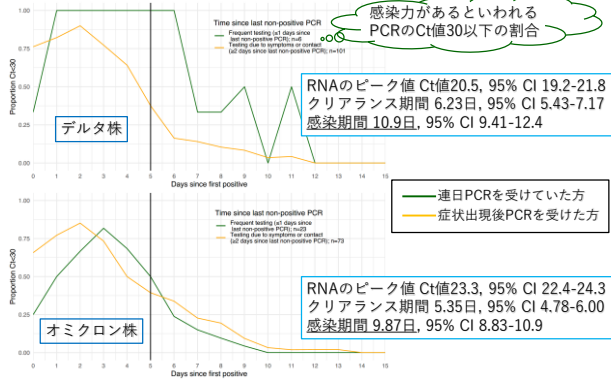
SARS-CoV-2の変異株B.1.1.529系統 (オミクロン株) の発症間隔の推定: 暫定報告
 国立感染症研究所報告 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10952-b11529-si.html>, Jan 31, 2022.

感染源 (一次感染者) および感染者 (二次感染者) の発症日の差



オミクロン株はウイルス排出期間がデルタ株より1日短い

Viral dynamics and duration of PCR positivity of the SARS-CoV-2 Omicron variant
 medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.13.22269257>, Jan 14, 2022.



ワクチン接種者はオミクロン株は診断8日目以後はウイルス排出なし
 SARS-CoV-2 B.1.1.529系統 (オミクロン株) 感染による新型コロナウイルス感染症の積極的疫学調査
 (第3報) : 新型コロナウイルス無症状病原体保有者におけるウイルス排出期間, 国立感染症研究所報告
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idscc/10942-covid19-70.html>, Jan 27, 2022.

表. 無症状者のオミクロン株症例におけるウイルスRNA検出症例数および割合と分離可能症例数および割合 (診断からの日数別)

診断からの日数	RNA検出症例数および割合 n (%)	分離可能症例数および割合 n (%)
0-5日目	14/16 (87.5)	9/16 (56.3)
6-7日目	11/13 (84.6)	2/13 (15.4)
8-11日目	15/18 (83.3)	0/18 (0)
12日目以降	5/15 (33.3)	0/15 (0)

ワクチン接種者の診断8日目以後の検体からウイルス分離されず

変異株 (VOC) まとめ

	祖先株	アルファ株	ベータ株	ガンマ株	デルタ株	オミクロン株
由来	武漢?	英国	南アフリカ	ブラジル	インド	(不明) (南アフリカ?)
感染力	-	約1.5倍	約1.5倍	約1.5倍	約2倍以上	2.64倍(倍 加時間早い)
重症度	-	不変	不変?	不変?	増加	減少 (肺炎0.12倍)
潜伏期	6日	?	?	?	4日	2.6日
重症化日数	8日	早い(6.5日)	早い?	早い?	早い	早い?
ワクチン感染予防	95%	95%	低下	低下	70%	かなり低下
ワクチン重症化予防	95%	95%	95%	95%	95%	90%弱

今日の目次

コロナウイルスの基本事項

変異株

重症度分類、重症化リスク因子、標準的治療の確認

(軽症～中等症Iの治療)

モルヌピラビル(ラゲブリオ®)

ニルマトレルビル/リトナビル(パキロビッド®バック)

カシリビマブ+イムデビマブ(ロナプリーブ®)

ソトロビマブ(ゼビュディ)

(中等症II以上の治療)

ステロイド+レムデシビル+抗凝固薬

(中等症II以上の治療オプション)

バリシチニブ(オルミエント®)

呼吸管理

Long COVID～コロナ後遺症

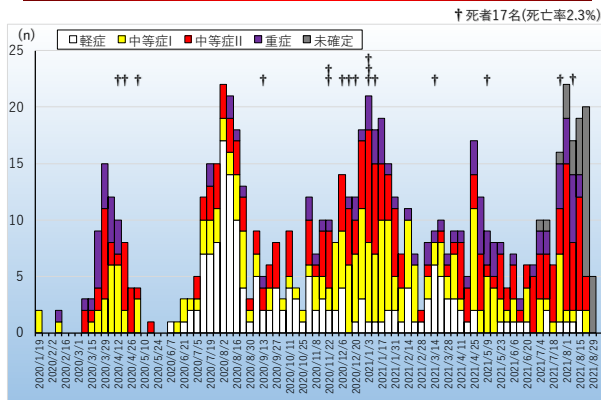
日本における重症度分類

厚生労働省 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第6.2版より

重症度	酸素飽和度	臨床状態	診療のポイント
軽症	SpO ₂ ≥ 96%	呼吸器症状なし or 咳のみで呼吸困難なし いずれの場合であっても肺炎所見を認めない	・多くが自然軽快するが、急速に病状が進行することもある ・リスク因子のある患者は原則として入院勧告の対象となる
中等症Ⅰ 呼吸不全なし	93% < SpO ₂ < 96%	呼吸困難、肺炎所見	・入院の上で慎重に観察 ・低酸素血症があっても呼吸困難を訴えないことがある ・患者の不安に対処することも重要
中等症Ⅱ 呼吸不全あり	SpO ₂ = 93%	酸素投与が必要	・呼吸不全の原因を推定 ・高度な医療を行える施設へ転院を検討
重症		ICU に入室 or 人工呼吸器が必要	・人工呼吸器管理に基づく重症肺炎の2分類 (L 型, H 型) が提唱 ・L 型: 肺はゆるやかに、浸食量が増加 ・H 型: 肺水腫で、ECMO の導入を検討 ・L 型から H 型への移行は判定が困難

厚生労働省 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第6.2版 <https://www.mhlw.go.jp/content/000888565.pdf>

2020.1.22～2021.9.3 COVID-19 全728名の入院中最大重症度と入院週 (聖路加国際病院)



重症化リスク因子

厚生労働省 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第6.2版より

重症化リスク因子	評価中の要注意な基礎疾患など
<ul style="list-style-type: none"> ・ 65 歳以上の高齢者 ・ 悪性腫瘍 ・ 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) ・ 慢性腎臓病 ・ 2 型糖尿病 ・ 高血圧 ・ 脂質異常症 ・ 肥満 (BMI 30 以上) ・ 喫煙 ・ 固形臓器移植後の免疫不全 ・ 妊娠後期 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ステロイドや生物学的製剤の使用 ・ HIV 感染症 (特に CD4 <200 /μL)

病床がひっ迫してなければ、これらの重症化リスク因子のある感染者は軽症でも原則は入院が勧告されてきた

しかし2022年初頭の第6波(オミクロン株)では軽症患者が多いわりに患者数が多いので、少しずつ運用は修飾されている(最新情報を確認してください)

(参考) US CDC. Evidence for conditions that increase risk of severe illness. 14 Oct 2021.

厚生労働省 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第6.2版 <https://www.mhlw.go.jp/content/000888565.pdf>

今日の目次

コロナウイルスの基本事項

変異株

重症度分類、重症化リスク因子、標準的治療の確認

(軽症～中等症Iの治療)

- モルヌピラビル(ラグプリオ[®])
- ニルマトレルビル/リトナビル(パキロビッド[®]バック)
- カシリビマブ+イムデビマブ(ロナプリーブ[®])
- ソトロビマブ(ゼビュディ)

(中等症II以上の治療)

ステロイド+レムデシビル+抗凝固薬

(中等症II以上の治療オプション)

パキシチニブ(オルミエント[®])

呼吸管理

Long COVID～コロナ後遺症

軽症～中等症I患者さんの治療薬

厚生労働省 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第6.2版に追記

薬剤名 (臨床試験名)	中和抗体薬		抗ウイルス薬		
	カシリビマブ/ イムデビマブ (COV-2067)	ソトロビマブ (COMET-ICE)	モルヌピラビル (MOVE-OUT)	レムデシビル (PINETREE)	ニルマトレルビル/ リトナビル (EPIC-HR)
29日目までの 入院・死亡率 (試験薬 vs プラセボ)	1.0% vs 3.2%	1% vs 7%	7.3% vs 14.1%	0.7% vs 5.3%	1.0% vs 6.7%
発症からの日数	7日以内	5日以内	5日以内	7日以内	6日以内
ワクチン	新型コロナウイルスワクチン接種済の場合、いずれの試験も対象から除外されている				
重症化リスク因子 (1つ以上あれば組み入)					
高齢	≥ 50歳	≥ 55歳	≥ 60歳	≥ 55歳	≥ 60歳
肥満	BMI ≥ 30	BMI > 30	BMI ≥ 30	BMI ≥ 30	BMI ≥ 25
慢性腎臓病	○ (透析患者を含む)	○	○	○	○
糖尿病	○	薬物治療が必要	○	○	○

厚生労働省 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第6.2版 <https://www.mhlw.go.jp/content/000888565.pdf>

軽症～中等症I患者さんの治療薬 (続き)

厚生労働省 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第6.2版に追記

薬剤名 (臨床試験名)	中和抗体薬		抗ウイルス薬		
	カシリビマブ/ イムデビマブ (COV-2067)	ソトロビマブ (COMET-ICE)	モルヌピラビル (MOVE-OUT)	レムデシビル (PINETREE)	ニルマトレルビル/ リトナビル (EPIC-HR)
免疫抑制状態	悪性腫瘍治療、 骨髄・臓器移植、 免疫不全、 コントロール不良 の HIV/AIDS、 免疫抑制剤の 長期投与		臓器移植、 骨髄移植、 幹細胞移植、 コントロール不良 の HIV/AIDS	免疫抑制	免疫抑制疾患 又は 免疫抑制剤の 継続投与
心血管疾患	心血管疾患、 高血圧	うっ血性心不全 (NYHA ≥ II)	重篤な心疾患 (心不全、腎臓病、 心臓病)	うっ血性心不全 (NYHA ≥ II)	心血管系疾患
呼吸器疾患	慢性呼吸器疾患 (喘息を含む)	COPD、 喘息 (中等症～重症)	COPD	COPD、 喘息 (中等症～重症)	慢性肺疾患 (喘息は処方薬 日投与を要する)
肝疾患	慢性肝疾患		肝硬変など重篤な 肝疾患		
その他	鎌状赤血球症、 サラセミア		活動性の癌、 ダウン症、 脳神経疾患 (多発性硬化症、 ハンチントン病、 重症筋無力症など)	活動性の癌、 鎌状赤血球症	活動性の癌 神経発達障害 鎌状赤血球症 喫煙者 他

厚生労働省 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第6.2版 <https://www.mhlw.go.jp/content/000888565.pdf>

今日の目次

コロナウイルスの基本事項

変異株

重症度分類、重症化リスク因子、標準的治療の確認

(軽症～中等症Iの治療)

モルヌピラビル(ラゲブリオ®)

ニルマトレルビル/リトナビル(パキロビッド®/バック)

カシリビマブ+イムデビマブ(ロナプリーブ®)

ソトロビマブ(ゼビュディ)

(中等症II以上の治療)

ステロイド+レムデシビル+抗凝固薬

(中等症II以上の治療オプション)

パリシチニブ(オルミエント®)

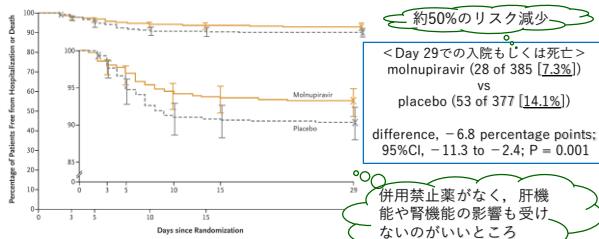
呼吸管理

Long COVID～コロナ後遺症

世界で最初に開発に成功した経口抗SARS-CoV-2薬 モルヌピラビル
Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients.
A. Jayk Bernal, et al. *N Engl J Med* 386: 509-20, 2022.

P: 発症5日以内で重症化リスク因子1つ以上あるワクチン未接種外来COVID-19患者
I: モルヌピラビル 800mg bid 5日間
C: プラセボ bid 5日間
O: Day 29までの入院もしくは死亡 (Phase 3, 二重盲検)

通称: MOVE-OUT試験



ラゲブリオ® (モルヌピラビル) の特徴

- リボヌクレオシドアナログであり、SARS-CoV-2のRNA依存性RNAポリメラーゼに作用しウイルスRNAの配列に変異を導入する

厚生労働省 新型コロナウイルス感染症診療の手引き 第6.2版
<https://www.mhlw.go.jp/content/000888565.pdf>

- ラゲブリオ(200mg) 4カプセル bid(一日2回) 5日間
- 処方ルールを要確認
本剤は厚生労働省の買い上げ薬で、医療機関で処方したら各地域ごとの在庫薬局から患者さんに届けられる。納品ルールについては随時確認すること。
(<https://www.mhlw.go.jp/content/000885823.pdf>)
- 適応はリスク因子有の軽症～中等症Iの患者さんの治療で濃厚接触者の発症抑制と無症候感染者の症状出現予防、には使えない
- 薬物相互作用がなく、肝障害や腎障害での減量も不要

今日の目次

コロナウイルスの基本事項

変異株

重症度分類、重症化リスク因子、標準的治療の確認

(軽症～中等症Iの治療)

モルヌビラビル(ラゲブリオ[®])

ニルマトレルビル/リトナビル(パキロビッド[®]パック)

カシリビマブ+イムデビマブ(ロナプリーブ[®])

ソトロビマブ(ゼビュディ)

(中等症II以上の治療)

ステロイド+レムデシビル+抗凝固薬

(中等症II以上の治療オプション)

バリシチニブ(オルミエント[®])

呼吸管理

Long COVID～コロナ後遺症

ファイザーの新規経口薬パキロビッド[®]パックは
ニルマトレルビルとリトナビルのセット

Phase 2/3 EPIC-HR (Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High-Risk Patients)
(2022.2.16現在論文未発表、添付文書情報より)

P: 重症化リスクを有する外来COVID-19患者
I: ニルマトレルビル/リトナビル
C: プラセボ
O: 入院率減少or死亡率減少 (Phase 2/3, 二重盲検)

ニルマトレルビルは
3C likeプロテアーゼ
阻害薬

	ニルマトレルビル/リトナビル	プラセボ	p
<発症3日以内の患者(主要評価項目)>			
入院or死亡	3/389 (0.8%)	27/385 (7.0%)	<0.0001
死亡	0/389 (0%)	7/385 (1.8%)	(89%リスク減少)
<発症5日以内の患者>			
入院or死亡	6/607 (1.0%)	41/612 (6.7%)	<0.0001
死亡	0/607 (0%)	10/612 (1.6%)	(85%リスク減少)

※アウトカムはいずれもランダム化後28日目まで観察
事前に予定されていた中間解析の結果

<https://www.fda.gov/media/155050/download>

https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/62501B5X1020_1_01/?view=frame&style=XML&lang=ja

パキロビッド[®]パック (ニルマトレルビル/リトナビル) の特徴

- ・ニルマトレルビルは新規3C likeプロテアーゼ阻害薬で、リトナビルは抗ウイルス作用を期待してではなくCYP3A阻害によりニルマトレルビルの効果を高めることを期待して併用する
- ・ニルマトレルビル 2錠/リトナビル 1錠 bid 5日分
- ・併用禁止薬が多い (リトナビルのCYP3A阻害のため、降圧薬や抗凝固薬、抗不整脈薬、向精神薬など多数)
- ・腎機能低下で要減量
- ・納品ルールを要確認
本剤は厚生労働省の買い上げ薬で、当初は拠点医療機関に若干ずつ在庫される予定。納品ルールについては随時確認すること。
- ・適応はリスク因子有の軽症～中等症Iの患者さんの治療で濃厚接触者の発症抑制と無症候感染者の症状出現予防、には使えない

パキロビッド[®]の効果が高いので第一選択で、併用禁止薬があればラゲブリオを選択し、入院すればゼビュディ

ファイザーの新規経口薬パキロビッド®バックは
ニルマトレルビルとリトナビルのセット

Phase 2/3 EPIC-HR
(Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19
in High-Risk Patients)

に加え

Game Changerになると期待されているが、当面は流通が安定しない、併用禁止薬が多い、腎機能低下で要減量などの問題あり

Phase 2/3 EPIC-SR
(Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19
in Standard-Risk Patients)

Phase 2/3 EPIC-PEP
(Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19
in Post-Exposure Prophylaxis)

もリクルート中（さらに腎不全、肝不全、ミダゾラム併用、イト
ラコナゾール併用などでのPK studyも実施されている）

<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=ritonavir+PF-07321332&term=covid-19&cntry=&state=&city=&dist=>

今日の目次

コロナウイルスの基本事項

変異株

重症度分類、重症化リスク因子、標準的治療の確認

(軽症～中等症Iの治療)

モルヌピラビル(ラゲプリオ®)

ニルマトレルビル/リトナビル(パキロビッド®バック)

カシリビマブ+イムデビマブ(ロナプリーブ®)

ソトロビマブ(ゼビュディ)

(中等症II以上の治療)

ステロイド+レムデシビル+抗凝固薬

(中等症II以上の治療オプション)

バリシチニブ(オルミエント®)

呼吸管理

Long COVID～コロナ後遺症

カシリビマブ+イムデビマブ

SARS-CoV-2スパイク蛋白の受容体結合部位に対するモノクローナル抗体

ロナプリーブ点滴静注セット1332

著作権保護のため資料から削除してあります

■投与時

- 0.2µmのインラインフィルターを通して投与
- 調製した溶液は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しない
- 投与前後に生食シリンジでフラッシュ
- Infusion reactionを考慮して投与ラインを一定時間 留置する：投与開始後24時間

カシリビマブ+イムデビマブはハイリスク患者の入院ならびに死亡リスクを減少させる
 REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19.
 (COV-2067試験), D.M. Weinreich, et al.
 published on September 29, 2021, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2108163

表17-1 SARS-CoV-2による感染症に対する有効性

	カシリビマブ600mg及びイムデビマブ600mg併用投与群	プラセボ群
mFAS ^[1] 集団例数	736例	748例
無作為化後29日目までのSARS-CoV-2による感染症に関連のある入院又は理由を問わない死亡のリスク減少率	70.4% (95%信頼区間: 31.6%, 87.1%) (p=0.0024)	
イベント発現例数	7例 (1.0%)	24例 (3.2%)

リスク因子がある軽症～中等症の患者に使用すると入院もしくは死亡が減少

薬剤添付文書
https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/ron/div/pi/doc/ron_pi.pdf

厚生労働省 新型コロナウイルス感染症診療の手引き第6.2版
<https://www.mhlw.go.jp/content/000888565.pdf>

ロナプリーブ®の特徴

- ・納品ルールを要確認
 本剤は厚生労働省の買い上げ薬で、医療機関からの申し込みにより納品されるので、納品ルールについては随時確認すること
 (<https://www.mhlw.go.jp/content/000875185.pdf>)
- ・リスク因子有の軽症～中等症Iの患者さんの治療の他に濃厚接触者の発症抑制と無症候感染者の症状出現予防、という適応症を持つ
- ・残念ながらオミクロン株に対しては効果がないので使用しない
 Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and monoclonal antibodies. Alexander Wilhelm, etc. *medRxiv* preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.07.21267432>

今日の目次

コロナウイルスの基本事項
 変異株
 重症度分類、重症化リスク因子、標準的治療の確認
 (軽症～中等症Iの治療)
 モルヌピラビル(ラゲブリオ®)
 ニルマトレルビル/リトナビル(パキロビッド®バック)
 カシリビマブ+イムデビマブ(ロナプリーブ®)
 ソトロビマブ(ゼビュディ)
 (中等症II以上の治療)
 ステロイド+レムデシビル+抗凝固薬
 (中等症II以上の治療オプション)
 バリシチニブ(オルミエント®)
 呼吸管理
 Long COVID～コロナ後遺症

ソトロビマブはハイリスク患者の入院ならびに死亡リスクを減少させる
 Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab.
 (COMET-ICE試験)

Anil Gupta, et al. October 27, 2021, at NEJM.org DOI: 10.1056/NEJMoa2107934

P: 発症5日以内の、55歳以上か18歳以上でリスク因子（治療を要する糖尿病、BMI ≥ 30の肥満、eGFR < 60の慢性腎臓病）、NYHA II度以上のうっ血性心不全、COPD、中等症～重症喘息）を有する軽症～中等症COVID-19患者
 I: ソトロビマブ500mg静注
 C: プラセボ静注
 O: Day 29までの入院率or死亡率（Phase 3, 二重盲検, 優越性試験）

最終解析時には
1% vs 6%で
79%のリスク減少
(P=0.001)

Outcome	Sotrovimab (N = 291)	Placebo (N = 292)
Primary outcome		
Hospitalization for >24 hr for any cause or death from any cause — no. (%)	3 (1)	21 (7)
Hospitalization for >24 hr for any cause	3 (1)	21 (7)
Death from any cause	0	1 (<1)†
Alive and not hospitalized — no. (%)	284 (98)	270 (92)
Data missing — no. (%)		
All patients with missing data	4 (1)	1 (<1)
Patients with missing data because of withdrawal of consent before receipt of sotrovimab or placebo	3 (1)	1 (<1)
Relative risk reduction (97.24% CI)	85 (44–96)	—
P value	0.002	—

入院or死亡は
1% vs 7%で
85%のリスク減少

事前に予定していた
中間解析で主要評価
項目にmetして早期
有効中止した

ゼビュディの特徴

- ・ ロナプリーブ同様にSARS-CoV-2スパイク蛋白の受容体結合部位に対するモノクローナル抗体であるが、**オミクロン株に対する中和活性は若干の減弱にとどまる**
厚生労働省 新型コロナウイルス感染症診療の手引き 第6.2版
<https://www.mhlw.go.jp/content/00088565.pdf>
- ・ 納品ルールを要確認
 本剤は厚生労働省の買い上げ薬で、医療機関からの申し込みにより納品され入院患者が対象になる。納品ルールについては随時確認すること。
(<https://gskpro.com/ja-jp/products-info/xevudy/>)
- ・ 適応はリスク因子有の軽症～中等症Iの患者さんの治療で濃厚接触者の発症抑制と無症候感染者の症状出現予防、には使えない

オミクロン時代の軽症～中等症I治療と対策

- ・ とにかくワクチン接種率を上げる（集団免疫閾値は相当高いし感染予防効果は日を追って低下するが、重症化予防効果は高い）
- ・ 軽症患者が多いが感染力が高く患者数は多い→病床逼迫時には重症化リスク因子を有する患者の多くが動告入院できず在宅療養になっているので、重症化リスク因子を有する患者を重点的に経過観察し入院の要否を判断する必要がある
- ・ 全身状態不良（オミクロン時代になりCOVID-19で重症化するというよりも高齢者が合併症で苦しむ例が多い）やSpO2低下（特に93%以下は中等症IIになっている可能性が高く危険）は入院を勧める
- ・ 一方で若い人の軽症例の多くは無治療で治癒する
- ・ 重症化リスク因子があれば治療対象であり、まずパキロビッド®バックが第一選択で、併用禁止薬があればラゲブリオ®を使用し、入院すればゼビュディを投与する

(集団免疫獲得閾値は高そうだが)ワクチン接種

+

診断時の ニルマトレルビル/リトナビル
もしくは モルヌピラビル の外来投与、
入院時の ソトロビマブ 投与

でCOVID-19パンデミックを克服できるか

今日の目次

コロナウイルスの基本事項

変異株

重症度分類、重症化リスク因子、標準的治療の確認

(軽症～中等症Iの治療)

モルヌピラビル(ラゲプリオ®)

ニルマトレルビル/リトナビル(パキロビッド®パック)

カシリビマブ+イムデビマブ(ロナプリーブ®)

ソトロビマブ(ゼビュディ)

(中等症II以上の治療)

ステロイド+レムデシビル+抗凝固薬

(中等症II以上の治療オプション)

バリシチニブ(オルミエント®)

呼吸管理

Long COVID～コロナ後遺症

自験例X (中等症II典型例)

45歳男性 169 cm, 70.1 kg, BMI 24.5 kg/m²

主訴 : 発熱、咳嗽

既往歴 : B型肝炎キャリア

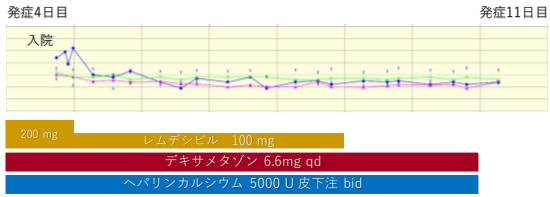
現病歴 : X日に39.8°Cの発熱で初発。X+1日に咳嗽も出現した。X+3日に近医でSARS-CoV-2 PCR実施し陽性が判明した。X+4日に発熱が続くため勧告入院になった。

検査結果 : WBC 3900/μl, CRP 2.98 mg/dl, 肝機能正常, BUN 10.6 mg/dl, Cr 1.25 mg/dl, HbA1c 5.7%, フェリチン 516.5 ng/ml, KL-6 304 U/ml

酸素投与1L/min必要
中等症IIの診断

肖像権保護のため資料
から削除してあります

自験例X (中等症II典型例)



呼吸不全はなかったが広範囲な肺炎像があり発熱で消耗していたので中等症としての標準的治療を開始し翌日には解熱し酸素不要になり改善した



本来のルールでは症状消失後（治療終了後）72時間して退院だが、病床逼迫時で早期退院した

自験例X (中等症II典型例) まとめ

- ・重症化リスク因子は特にない45歳男性
- ・CRP 2.98 mg/dl, フェリチン 516.5 ng/ml程度で、酸素投与 1L/minの中等症IIで標準的治療開始した

ステロイド開始のタイミングは、RECOVERY試験の習いから呼吸不全が出現したところ（すなわち中等症IからIIになったところもしくは診断時にすでにIIの場合）である

<中等症IIの薬物治療例（すべて併用）>
レムデシビル 5日間（～max 10日間）
デキサメタゾン 6.6mg 静注 qd 5日以上～max 10日間
（発症14日目あたりまで使用すればリバウンドが少ない）
ヘパリンカルシウム 5000U皮下注 bid（DOAC内服でも可）

<中等症IIの呼吸管理と看護>
酸素がなかなか下げられない人は安静指示±尿道カテーテル挿入で安静

自験例Y (L452R デルタ株) : 重症化例

48歳男性 171 cm, 67.2 kg, BMI 23.0 kg/m²
主訴 : 発熱、咳、味覚障害、嗅覚障害
既往歴 : 高血圧症、高尿酸血症、逆流性食道炎
現病歴 : X日に発熱で初発。相次いで上記症状が出現し自宅で臥せていた。X+4日に近医でSARS-CoV-2 PCR実施し、X+5日に陽性が判明し、X+6日に当院に勧告入院になった。
検査結果 : WBC 5400/μl, CRP 5.81 mg/dl, BUN 15.8 mg/dl, Cr 1.34 mg/dl, HbA1c 6.5%, フェリチン 1585.2 ng/ml, KL-6 174 U/ml

肖像権保護のため資料から削除してあります

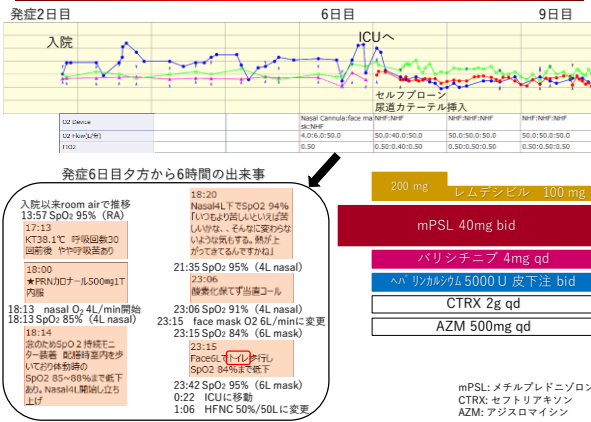
自験例Z：急激な悪化例（デルタ株）

66歳男性 169 cm, 65.8 kg, BMI 23.0 kg/m²
 主訴：発熱
 既往歴：2型糖尿病、糖尿病腎症、高血圧症
 現病歴：X-16日にファイザー製COVID-19ワクチン1回目接種した。X-5日に妻がCOVID-19発症し3日間ともに生活した。X日に発熱で初発した。X+1日に近医でSARS-CoV-2 PCR陽性が判明した。X+2日に勧告入院になった。
 検査結果：WBC 6400/μl, CRP 6.56 mg/dl, 肝機能正常, BUN 24.5 mg/dl, Cr 1.80 mg/dl, HbA1c 6.3%, フェリチン 320.7 ng/ml, KL-6 207 U/ml

当初は中等症Iとして経過観察

肖像権保護のため資料から削除してあります

自験例Z：急激な悪化例（デルタ株）



自験例Z：急激な悪化例（デルタ株）

肖像権保護のため資料から削除してあります

自験例Z：急激な悪化例（デルタ株） まとめ

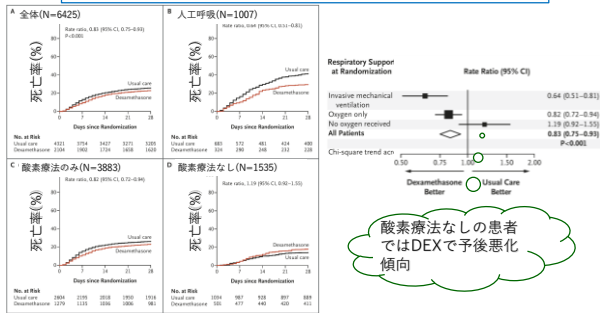
- ・ 高血圧症，糖尿病などのリスク因子を持つ66歳男性
- ・ CRP 6.56 mg/dl、フェリチン 320.7 ng/mlはそこそこで、酸素投与不要の中等症Iで治療は導入せず入院で経過観察していた
- ・ 発症6日目の夕方に軽度の呼吸困難を感じてからわずか6時間で呼吸困難が急性増悪しHFNC装着に至った（先ほどの経過図にはお示していないがその後気管挿管せず回復し無事退院された）

もしこの患者さんが自宅療養していたらどうなったことか・・・

- ・ デルタ株以後、発症から重症化するまでの日数が早くなっている
- ・ デルタ株は一旦悪化し始めてからの重症化速度が速かった
- ・ オミクロン株は重症化率は低い

ステロイド治療のスタンダード：RECOVERY試験
Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19.
The RECOVERY Collaborative Group. *N Engl J Med* 384:693-704, 2021.

P: 18歳以上のCOVID-19患者（1:2割付，DEX群2104人：標準的治療4321人）
I: 標準的治療+デキサメタゾン(DEX) 6mg 静注 or 内服 5日間以上10日間まで
C: 標準的治療
O: Day 28死亡率(Phase 3, オープンラベル, 優越性試験)



酸素療法なしの患者ではDEXで予後悪化傾向

ステロイド治療のスタンダード：RECOVERY試験
Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19.
The RECOVERY Collaborative Group. *N Engl J Med* 384:693-704, 2021.

P: 18歳以上のCOVID-19患者（1:2割付，DEX群2104人：標準的治療4321人）
I: 標準的治療+デキサメタゾン(DEX) 6mg 静注 or 内服
C: 標準的治療
O: Day 28死亡率(Phase 3, オープンラベル, 優越性試験)

Subgroup	Dexamethasone	Usual care	RR (95% CI)
Age, years			
<70	129/1141 (11.3%)	428/2504 (17.1%)	0.64 (0.53-0.78)
70-80	155/469 (33.0%)	271/859 (31.5%)	1.03 (0.84-1.25)
≥80	198/494 (40.1%)	411/958 (42.9%)	0.89 (0.75-1.05)
Days since symptom onset			
≤7	269/916 (29.4%)	500/1801 (27.8%)	1.01 (0.87-1.17)
>7	212/1184 (17.9%)	604/2507 (24.1%)	0.69 (0.59-0.80)

約予定規に発症7日以内のステロイド開始が意味がない、という意味ではなく重症化しないでステロイド不要な患者さんにも投与されてしまうから差がつかず、と捉えるべき

発症7日以内のDEX開始と、70歳以上の高齢者でDEXのメリット乏しい

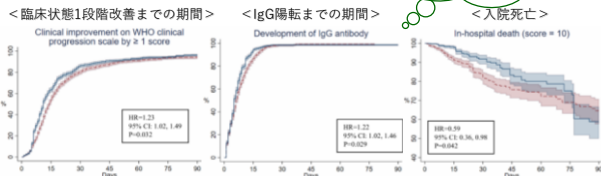
レムデシビルはデキサメタゾン(DEX)と同時に先行して開始するほうが予後良好
Optimal timing of remdesivir initiation in hospitalized COVID-19 patients administered with dexamethasone.

Carlos K H Wong, et al. *Clinical Infectious Diseases*, ciab728
https://doi.org/10.1093/cid/ciab728 Published: 22 August 2021

P: 香港の2020.1.21～2021.1.31のCOVID-19患者10445人中DEXを使った1544人
E: Exposure Group (DEXと同時に先行してレムデシビル開始)
C: Non-exposure Group (DEXより遅れてレムデシビル開始 or レムデシビル未使用)
O: 臨床症状改善までの時間、IgG抗体陽転までの時間、入院期間、死亡、他
(傾向スコアで背景調整)

- Exposure Group : {レムデシビル先行→DEX 93名
レムデシビルとDEX同時 373名}
- Non-exposure Group : {DEX先行→レムデシビル 149名
DEX単独 929名}

レムデシビル先行or同時のほうが臨床症状1段階改善とIgG陽転までの期間が有意に短縮し、入院死亡も有意に少ない(傾向スコア調整後)



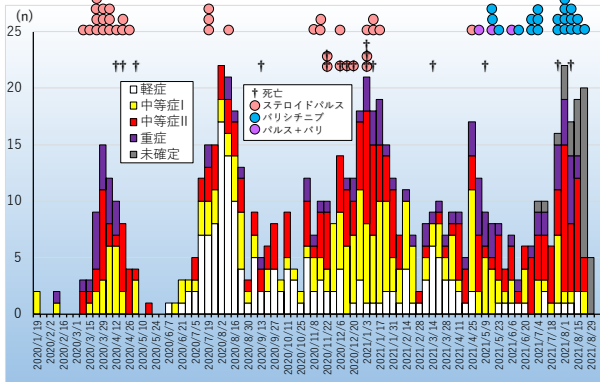
ステロイドの使い方

- COVID-19治療におけるステロイド使用の適切な種類、量、開始時期、期間について...
- 種類、量：
 - 8割の患者さんはデキサメタゾン6.6mg(パリンチニブ無) 5日～最大10日間で十分
 - 重症例にはパリンチニブ併用 and/or ステロイドパルス療法 (mPSL 125mg以上 bid×3日→その後taperし発症14日超で終了)
 - 70歳台後半以上にはパルス療法が生存に寄与していない可能性が高い(本日はデータ示しておりません)
- 開始時期：RECOVERY試験の結果からは呼吸不全が生じたらステロイド開始でレムデシビルを同時か先行して開始する
- 終了時期：発症14日目以降まで使用すればバウンドはめったにありません(本日はデータ示しておりません)

今日の目次

- コロナウイルスの基本事項
- 変異株
- 重症度分類、重症化リスク因子、標準的治療の確認
- (軽症～中等症I)の治療
 - モルヌピラビル(ラゲブリオ®)
 - ニルマトレルビル/リトナビル(パキロピッド®バック)
 - カシリピマブ+イムデビマブ(ロナプリーブ®)
 - ソトロビマブ(ゼビュディ)
- (中等症II以上の治療)
 - ステロイド+レムデシビル+抗凝固薬
- (中等症II以上の治療オプション)
 - パリンチニブ(オルミエント®)
- 呼吸管理
- Long COVID～コロナ後遺症

2020.1.22~2021.9.3 COVID-19 全728名の入院中最大重症度と入院週
(聖路加国際病院) †死者17名(死亡率2.3%)



バリシチニブ (オルミエント®)

- ・酸素投与以上の患者さんが適応症
- ・4mg 経口 最大14日間
- ・eGFR 60未満で2mgに減量, 30未満で48hおき, 15未満・透析患者禁忌
- ・適正使用ガイドで:
 - ・レムデシビル併用
 - ・静脈血栓塞栓症予防 (ヘパリンなど併用)
 - ・妊婦禁忌, 授乳控える
 - ・事前に結核IGRAかつ反実施
 - ・HBs抗原, HBs抗体/HBc抗体, HCV抗体陽性時肝臓専門医相談
 - ・好中球1000未満, リンパ球200未満で使用できない
- が指示されている
- ・経口摂取不能時は胃管から簡易懸濁で投与可能 (適正使用ガイドに手順記載あり)

検査は実施しても結果を待たずに治療している (実際には14日間までの投与でこれらが問題になるとは思わない)

バリシチニブ+標準的治療pivotal study : COV-BARRIER試験

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. Vincent C. Marconi, et al. *Lancet Respir Med* 2021
Published Online September 1, 2021 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00331-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00331-3)

P: 18歳以上のCOVID-19患者 (1525人, 1:1割付)
I: 標準的治療+バリシチニブ4mg 最大14日間 (いずれも退院時は終了)
C: 標準的治療+プラセボ 最大14日間 (いずれも退院時は終了)
O: Day 28までにHFNC, NIV, MV, 死亡になった割合 (Phase 3, 二重盲検, 優越性試験)

<全体集団の死亡率 (Day 28まで)>

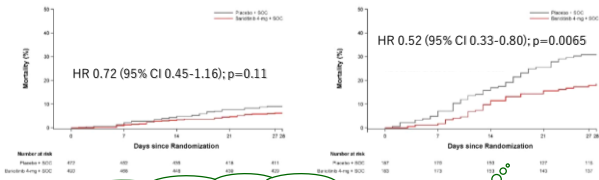


バリシチニブ+標準的治療pivotal study : COV-BARRIER試験

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. Vincent C. Marconi, et al. *Lancet Respir Med* 2021. Published Online September 1, 2021 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00331-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00331-3)

P: 18歳以上のCOVID-19患者 (1525人、1:1割付)
 I: 標準的治療+バリシチニブ4mg 最大14日間 (いずれも退院時は終了)
 C: 標準的治療+プラセボ 最大14日間 (いずれも退院時は終了)
 O: Day 28までにHFNC, NIV, MV, 死亡になった割合 (Phase 3, 二重盲検, 優越性試験)

<臨床状態尺度5(酸素必要)の死亡率> <臨床状態尺度6(HFNC or NIV)の死亡率>



バリシチニブは猫も杓子にも投与するのではなく重症例に重点的に併用するのがいいでしょう
 特に重症例で差が顕著

今日の目次

コロナウイルスの基本事項

変異株

重症度分類、重症化リスク

(軽症～中等症)の治療

モルヌピラビル(ラゲビロ)

ニルマトレルビル/リネゾビル(バック)

カシリビマブ+イムデビシマブ(ロンダラープ®)

ソトロビマブ(ソトナラ)

(中等症II以上)の治療

ステロイド+抗凝固薬

(中等症II以上の治療オプション)

トシリズマブ(アクテムラ®)

呼吸管理

Long COVID～コロナ後遺症

本日は時間の関係で詳細な臨床データのご紹介は割愛しますが、腎機能低下などでバリシチニブが使用できない患者さんなどでステロイドと併用で使用する

ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体+抗凝固薬

中等症II以降の治療のまとめ

<中等症IIの薬物治療例 (すべて併用) >
 レムデシビル 5日間 (~max 10日間)
 デキサメタゾン 6.6mg 静注 qd 5日間~max 10日間
 (発症14日目あたりまで使用すればリバンドはない)
 ヘパリンカルシウム 5000U皮下注 bid (DOAC内服でも可)

<中等症の呼吸管理と看護>
 酸素がなかなか下げられない人は安静指示±尿道カテーテル挿入で安静

<重症の薬物治療例 (すべて併用) >
 レムデシビル 5日間 (~max 10日間)
 mPSL 40mg点滴 bid 最後はtaperして発症14日目をまたぐまで使用
 バリシチニブ 4mg内服 qd 5~最大14日間
 ヘパリンカルシウム 5000U皮下注 bid (DOAC内服でも可)
 エンピリックな抗菌薬?

<重症の呼吸管理と看護>
 セルブロロン (自己腹臥位) + 尿道カテーテル挿入で安静
 ハイフローネーザルカニューレ (HFNC)

mPSL: メチルプレドニゾン, bid: 一日2回, qd: 一日1回

今日の目次

コロナウイルスの基本事項

変異株

重症度分類、重症化リスク因子、標準的治療の確認

(軽症～中等症Iの治療)

モルヌピラビル(ラゲブリオ[®])

ニルマトレルビル/リトナビル(パキロビッド[®]バック)

カシリビマブ+イムデビマブ(ロナプリーブ[®])

ソトロビマブ(ゼビュディ)

(中等症II以上の治療)

ステロイド+レムデシビル+抗凝固薬

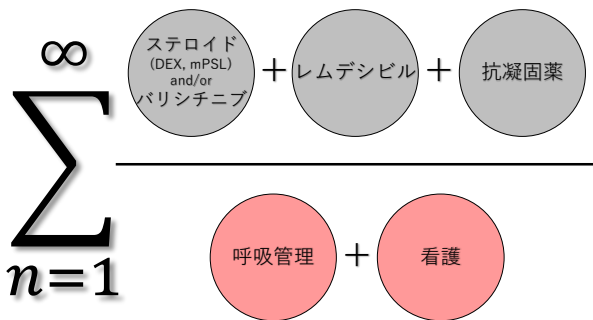
(中等症II以上の治療オプション)

バリシチニブ(オルミエント[®])

呼吸管理

Long COVID～コロナ後遺症

現時点で実施可能なCOVID-19の治療



看護力でCOVID-19患者の予後はいくらでも変わる

COVID-19呼吸不全の特徴

呼吸不全が進行する最中に無理してトイレに行ったことがとどめになり、一気に呼吸不全が悪化してICU入室する患者さんが後を絶たない

「トイレ」に行って、ICU「入室」＝トイレ入室；

COVID-19呼吸不全の特徴は：

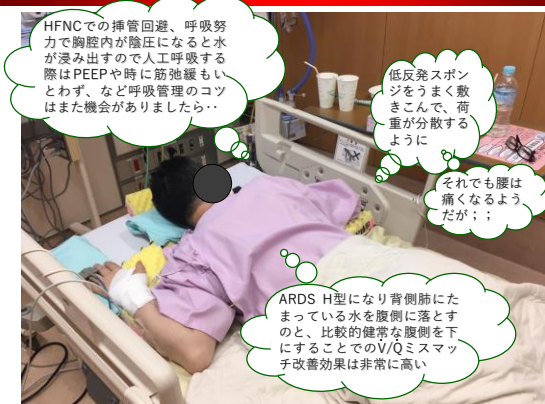
- ①短時間で肺炎が広がること
- ②COVID-19特有の血管障害、微小血栓(微小循環不全)による重症のV/Qミスマッチ

この結果、急激に酸素化不全が起きていることに加え、
③激しい炎症で血管透過性が亢進しているため、
④トイレできばるなど、胸腔内に圧がかかる(静水圧上昇)と、
⑤一気に肺野に水が浸み出して、ARDS L型からH型になり、呼吸不全が重篤化する。

呼吸努力させないことが重要

こうならないようにするためには、酸素化が改善しない患者さんでは、
①尿道カテーテルを留置して、②安静を保てる全面看護(介助)、が重要

自己腹臥位（セルフプローン）



HFNCでの挿管回避、呼吸努力で胸腔内が陰圧になると水が浸み出すので人工呼吸する際はPEEPや時に筋弛緩もいわず、など呼吸管理のコツはまた機会がありましたら...

低反発スポンジをうまく敷きこんで、荷重が分散するように

それでも腰は痛くなるようだ；；

ARDS H型になり背側肺にたまっている水を腹側に落とすのと、比較的健常な腹側を下にすることでV/Qミスマッチ改善効果は非常に高い

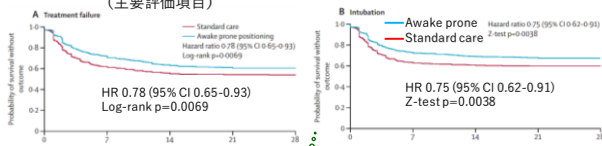
セルフプローン初のポジティブスタディ：Awake Prone Positioning Meta-Trial Group
 Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomized, controlled, multinational, open-label meta-trial. Stephan Ehrmann, et al. *Lancet Respir Med* Published Online August 20, 2021 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00356-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00356-8)

P: HFNC(ハイフロー)以上が必要なCOVID-19患者 (1126人, 1:1割付)
 I: Awake prone
 C: 標準的ケア
 O: Day 28までの治療不成功率 (挿管 or 死亡)
 (6か国6つのランダム化優越性試験のメタトリアル)

これまでセルフプローンの中規模のランダム化試験や前向き観察試験は多数存在したが挿管率や死亡率といったハードアウトカムにはmetしていなかった

<治療不成功率(挿管 or 死亡)>
 (主要評価項目)

<挿管率>



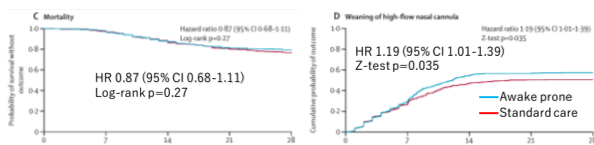
治療不成功率と挿管率は有意に改善

セルフプローン初のポジティブスタディ：Awake Prone Positioning Meta-Trial Group
 Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomized, controlled, multinational, open-label meta-trial. Stephan Ehrmann, et al. *Lancet Respir Med* Published Online August 20, 2021 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00356-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00356-8)

P: HFNC(ハイフロー)以上が必要なCOVID-19患者 (1126人, 1:1割付)
 I: Awake prone
 C: 標準的ケア
 O: Day 28までの治療不成功率 (挿管 or 死亡)
 (6か国6つのランダム化優越性試験のメタトリアル)

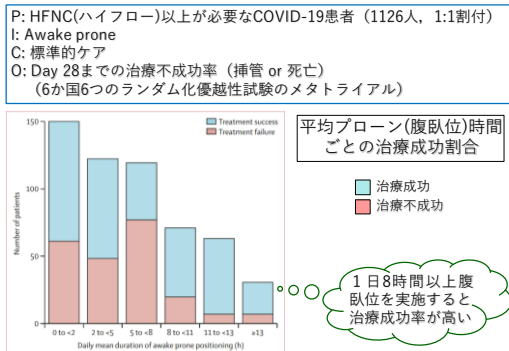
<死亡率>

<HFNC離脱率>



死亡率は改善しないがHFNC離脱率は有意に改善

セルフプローン初のポジティブスタディ：Awake Prone Positioning Meta-Trial Group
 Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomized, controlled, multinational, open-label meta-trial. Stephan Ehrmann, et al.
Lancet Respir Med Published Online August 20, 2021 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00356-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00356-8)



今日の目次

コロナウイルスの基本事項

変異株

重症度分類、重症化リスク因子、標準的治療の確認

(軽症～中等症Iの治療)

モルヌピラビル(ラゲプリオ®)

ニルマトレルビル/リトナビル(バキロビッド®バック)

カシリピマブ+イムデビマブ(ロナプリーブ®)

ソトロピマブ(ゼビュディ)

(中等症II以上の治療)

ステロイド+レムデシビル+抗凝固薬

(中等症II以上の治療オプション)

バリシチニブ(オルミエント®)

呼吸管理

Long COVID～コロナ後遺症

英国国立医療技術評価機構(NICE)の定義

- 急性COVID-19(Acute COVID-19) :
最大4週間のCOVID-19の兆候と症状
- 進行中の症候性COVID-19
(Ongoing symptomatic COVID-19) :
4～12週間続くCOVID-19の兆候と症状
- COVID-19後症候群(Post-COVID-19 syndrome) :
COVID-19感染後12週間以上続く兆候と症状で他診断で説明がつかないもの

Long COVID

- = 進行中の症候性COVID-19症候群 + COVID-19後症候群
- = つまり4週間以後続く症候

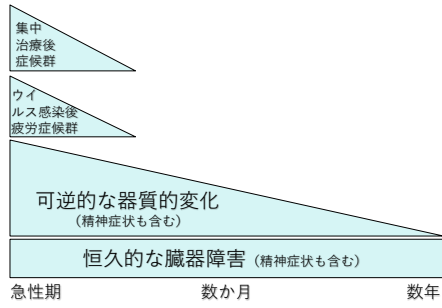
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>

WHOと我が国の定義

- COVID-19後の症状(Post COVID-19 condition) :
COVID-19の発症から通常3か月後に、少なくとも2か月間持続する症状

WHO. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021.
 WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1
 厚労省新型コロナウイルス感染症罹患後症状のマネジメント <https://www.mhlw.go.jp/content/000860932.pdf>

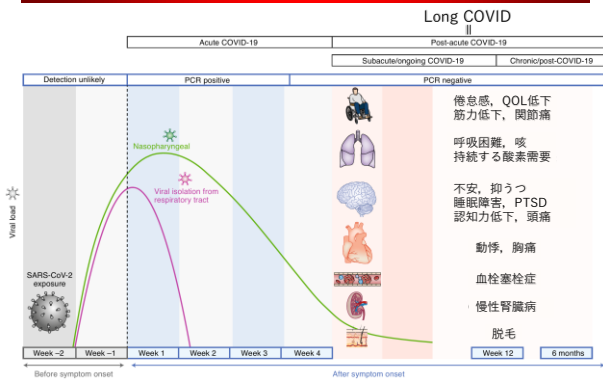
Long COVIDの要素



Elisabeth Mahase. Long covid could be four different syndromes, review suggests. *BMJ* 2020;371:m3981
 Elaine Maxwell. A dynamic review of the evidence around ongoing Covid19 symptoms (often called Long Covid). Oct 2020, <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19>
 これらを参考に西村作図

Long COVIDの時系列全体像

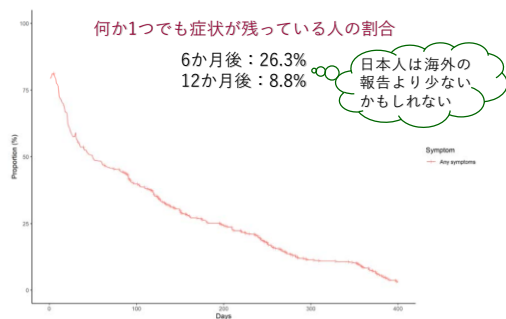
Post-acute COVID-19 syndrome. Ani Nalbandian, et al. *NatMed* 27:601-615, 2021



Long COVID 日本の実態

Risk factors associated with development and persistence of long COVID. Yusuke Miyazato, et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.22.21263998v1>

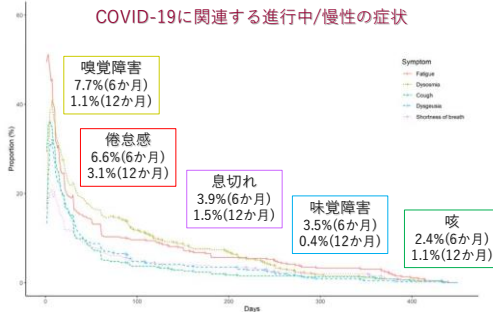
P: 2020年2月から2021年3月に国立国際医療研究センター病院を受診したCOVID-19患者
 E/C: 横断調査(526人調査依頼し457人86.9%から回答)
 O: Long COVID発症と持続のリスク因子を検討



Long COVID 日本の実態

Risk factors associated with development and persistence of long COVID.
Yusuke Miyazato, et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.22.21263998v1>

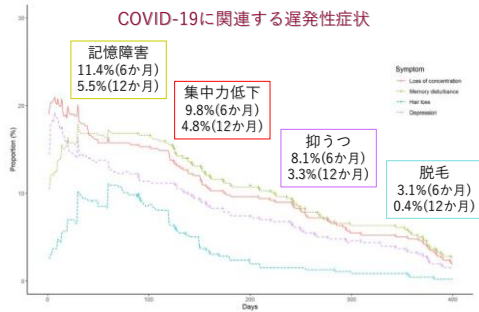
P: 2020年2月から2021年3月に国立国際医療研究センター病院を受診したCOVID-19患者
E/C: 横断調査(526人調査依頼し457人86.9%から回答)
O: Long COVID発症と持続のリスク因子を検討



Long COVID 日本の実態

Risk factors associated with development and persistence of long COVID.
Yusuke Miyazato, et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.22.21263998v1>

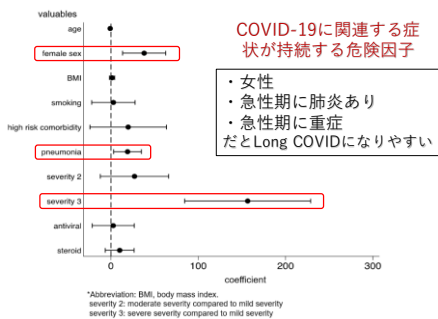
P: 2020年2月から2021年3月に国立国際医療研究センター病院を受診したCOVID-19患者
E/C: 横断調査(526人調査依頼し457人86.9%から回答)
O: Long COVID発症と持続のリスク因子を検討



Long COVID 日本の実態

Risk factors associated with development and persistence of long COVID.
Yusuke Miyazato, et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.22.21263998v1>

P: 2020年2月から2021年3月に国立国際医療研究センター病院を受診したCOVID-19患者
E/C: 横断調査(526人調査依頼し457人86.9%から回答)
O: Long COVID発症と持続のリスク因子を検討



*Abbreviation: BMI, body mass index.
severity 2: moderate severity compared to mild severity
severity 3: severe severity compared to mild severity

まとめ

- ・変異株は新しいものほど、潜伏期が短く、発症後重症化するまでの日数が短く、感染力が強く、再感染リスクが高く、既存のワクチンによる感染予防効果は低下するが重症化予防効果は高い
- ・一方でオミクロン株は重症化率は低いので、重症化リスクの高い患者さんに医療資源を集中する必要がある
- ・COVID-19の治療は変異株時代でも変わることなく、抗炎症薬、抗ウイルス薬、抗凝固薬をいかに最適な時期で使用するかである
- ・変異株でも治療は変わらないが経過が早いのでスピード感が重要
- ・ステロイドの上手な使い方(中等症IIIになったらレムデシビル併用でDEX 6mg、リバウンド防止のためには発症14日目くらいまで使用、重症例はパキシチニブ併用なら多くはmPSL 40mg bidで十分だが最重症例は75歳くらいまでならステロイドパルス療法)
- ・看護の役割が大きい(酸素需要が増えてきたら：安静保持し呼吸努力させない、必要なら尿道カテーテル、自己腹臥位、“トイレ入室”を避ける)
- ・ワクチン+経口抗ウイルス薬/抗体医薬はゲームチェンジャーになるか？
