

COVID-19 回復期血漿治療の有用性に関する日本輸血・細胞治療学会 新鮮凍結血漿使用ガイドライン小委員会の見解 第2報

7月31日までの臨床研究報告をまとめ、日本輸血・細胞治療学会 新鮮凍結血漿使用ガイドライン小委員会は、COVID-19 回復期血漿治療の有用性について

推奨度：推奨の強さ「なし」：明確な推奨ができない。

エビデンスレベル：C（効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である）と報告する。

解説概要：

前回（6月14日）以降、7月31日までに症例報告を除き、3件の多数患者を対象とした研究の報告が検出された。その内、治療効果について述べた論文は2件であり、1件は、前方視研究、1件は後方視研究であった。エビデンスレベルの高い前方視研究において、治療効果が回復期血漿を用いなかった群と比較して明らかとならず、試験は途中打ち切りとなったが、試験に参加した患者において治療前から新型コロナウイルスに対する抗体が高率に検出されていた背景を考慮しなくてはならない。

後方視研究においては、治療効果が臨床的效果（死亡率・集中治療室への入室率）で認められたが、対照群は無作為割り付けされた群では無い。

一方で、安全性については多数例の観察で、本治療に関連性が否定できない早期死亡が4/5000とする報告が出され、回復期血漿治療は中止すべき治療と判断されない。今後の試験に有用な情報であった。

解説詳細：

①2020年6月14日までの検討

対照を置かない症例報告10、後ろ向きに対照を設定した症例報告2、無作為割り付け試験1の13報告を検出した。回復期血漿の輸注患者数は計154名あり、1名あたり200～400mlの血漿が1から7回投与された。全報告で何らかの有効性があるとしていたが、ランダム化比較試験も含め対照を設定した3報告の内2報告では、重篤な状態にある患者に対し臨床的有効性は確認されなかった。ウイルスの検出を検討した9つの報告全てでウイルスの消失には効果があるとしているが、この内で対照群を置いていた報告は1報告のみであった。回復期血漿輸注に伴う安全性は110名の患者で記述され、内3名に皮疹、2名にアナフィラキシーショックが生じていた。

COVID-19 回復期血漿の感染期患者に対する臨床的有効性は、未だ不明であり、現時点で推奨とするエビデンスに乏しい。（エビデンスレベル；C 効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である）。

本治療を行う場合は、引き続き臨床研究の設定のもとに行うべきである、とした。

②初回報告以降 2020 年 7 月 31 日までの検討

前回以降、COVID, convalescent plasma を key words として、インターネット上の報告をウェブブラウザで検索した。

1) 得られる情報の精度を高めるために、pubmed での検出を重視し news 報告は除いた。その結果、64 本の論文が検出されたが、その中で報告者が実際にケースを集めたものは、

- ・ 1~4 例の症例報告 : 5

- ・ 138 例の後方視的報告 : 1 Blood の Xia らの論文

<https://doi.org/10.1182/blood.2020007079>

- ・ 86 例の前方視的報告 : 1 MedRxiv の Gharbharan らの論文

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.01.20139857v1>

であった。

2) Clinical trial, COVID を key words に convalescent plasma 輸注の報告例を広く収集した。

その結果、前回報告に含めた Li (JAMA), Duan (Duan)を除き、2つの論文が見出された。

- ・ 安全性を 5000 例の症例からまとめた報告 : 1 J Clin Invest の Joyner らの論文

- ・ 上既出の MedRxiv の Gharbharan らの報告 : 1

であった。

3) Clinical trials.gov から終了している COVID19 に対する convalescent plasma 輸注について検索し、7つの研究が終了していることが分かったが、いずれも結果の登録がなされていなかった。

・唯一の前方視的無作為割り付け研究であった Gharbharan らの報告では、発症後 10 日後、入院後 2 日後 (いずれも中央値) の比較的早期の患者が対象とされた。しかしながら、患者に高率に中和抗体が既に存在しており、新たに回復期血漿を (投与可能な、最も中和抗体価が高い製剤が選択されて) 投与しても死亡率、入院期間回復までの日数に回復期血漿を輸注しなかった群との差がなかったことから、この試験計画では、有効性を示すことができないと判断され、早期に終了した。

・単一施設の 1568 名の患者の内、回復期血漿輸注が行われた 138 名と同一施設の非使用群を用いた Xia の報告では、回復期血漿治療群 vs 非使用群

死亡率 2.2 vs 4.1%

ICU への入室率 2.4 vs 5.1%

と回復期血漿治療群が優れており、酸素治療からの改善率、CRP の低下、リンパ球の増加、画像所見においても優れた改善を示した。発症から 7 週間以内の血漿投与が症状改善期間を短くすることが分かった、と報告している。

Gharbharan らの報告は、対象患者の選択により、治療効果が変わる可能性を残しており、

Xia らの論文からは、無作為比較試験により治療効果により高いエビデンスが加わる可能性がある。

一方で、5000 例の初回輸注からみた Joyner らの安全性報告では、輸注 4 時間以内の死亡率は 0.3% (15/5000) であり、この内の 4 例は回復期血漿輸注との関連性が否定できなかった (0.08%)。重症アレルギー・TACO・TRALI を併せ重篤な有害事象は 1%未満 (36/5000) と少なく、臨床研究での使用を止める根拠はない。