



矢野 邦夫 先生

浜松市感染症対策調整監
浜松医療センター感染症管理特別顧問

'81年 名古屋大学医学部卒業。名古屋第二赤十字病院、名古屋大学病院を経て、'89年 フレッドハッチンソン癌研究所、'93年 県西部浜松医療センター（2011年4月より「浜松医療センター」に病院名変更）'96年 ワシントン州立大学感染症科エイズ臨床、エイズトレーニングセンター臨床研修修了。'97年 感染症内科長／衛生管理室長、'08年 副院長、'20年 院長補佐、'21年4月より現職。

ホームページでも、公開しています。

メディコン CDCWatch

検索



「COVID-19 の抗ウイルス薬」と「SARS-CoV-2 のリバウンド」

ニルマトレルビル/リトナビルを投与することによって、SARS-CoV-2がリバウンドするのではないかと心配し、その処方に躊躇している医療従事者がいる。これについて、CDCが記述しているので紹介する(1)。

COVID-19 の抗ウイルス薬

- 第一選択薬 [註釈1] (ニルマトレルビル/リトナビルまたはレムデシビル) もしくは第二選択薬 (モルヌピラビル) による早期治療は、重症化リスクがある軽症から中等症のCOVID-19患者の入院率および死亡率を減少させた。
- 経口抗ウイルス薬のニルマトレルビル/リトナビルとモルヌピラビルは広く入手できるが、十分に活用されていない。これらが活用されていないのは、特にニルマトレルビル/リトナビルによる治療後のリバウンドの報告が原因の一部である可能性がある。しかし、リバウンドは、COVID-19の抗ウイルス薬の出現前に報告されており、免疫および個人レベルの要因に関連している。

リバウンド

- 通常、SARS-CoV-2のリバウンドは「COVID-19からの最初の回復後に症状が再発する」または「ウイルス検査結果が新たに陽性となる」として記述される。
- 2022年5月、CDCはニルマトレルビル/リトナビルの5日投与コースを完了した患者におけるリバウンドの症例報告を記述した健康勧告アラートを発行した。そして、治療を受けなかった患者でもリバウンドが報告されていることを指摘した。
- 米国食品医薬品局 (FDA: Food and Drug Administration) は、ニルマトレルビル/リトナビルの有効性を検討した第2/3相ランダム化比較試験である高リスク患者におけるCOVID-19のプロテアーゼ阻害評価のデータを検討し、治療とリバウンドの間に一貫した関連性はないという結論を下した。

レビュー方法

- CDCは2020年2月1日から2023年11月29日までに発表されたリバウンド研究をレビューした。
- 包含基準を満たした23件の研究のうち7件、1件のランダム化試験、6件の観察研究で抗ウイルス治療を受けた患者と受けなかった患者におけるリバウンドを比較した。ランダム化試験を含む4件の研究では、治療を受けた患者と受けなかった患者のリバウンドの割合に統計的に有意な差は確認されなかった。

レビューの所見

【抗ウイルス治療を受けた患者と受けなかった患者におけるリバウンドに関する研究】

- 過去の研究で、抗ウイルス治療を受けた患者と受けなかった患者のリバウンドが報告されている。
- 症状が軽かったため、リバウンドを経験した外来患者での入院や死亡は報告されていない。
- 4件の後ろ向きコホート研究にて、抗ウイルス治療を受けた患者と受けなかった患者でのリバウンドの割合は同程度であることが判明した。3件の研究では、治療を受けた患者でリバウンドの割合が高かった。

- 大規模な後ろ向き観察研究では、「ニルマトレルビル/リトナビルやモルヌピラビルで治療された患者」と「治療を受けなかった患者」のリバウンドの割合は同程度であり、統計的に有意な差は見られなかった。
- 免疫不全状態の患者は、治療状況に関係なくリバウンドのオッズが高かった。
- ニルマトレルビル/リトナビルを投与された患者ではリバウンドのオッズは、65歳以上の高齢者と比較して18～65歳の患者 (OR=3.09;95% CI=1.00-9.53) で高く、高い併存疾患の患者 (OR=6.02;95% CI=2.09-17.38)、コルチコステロイドを併用している患者 (OR=7.51;95% CI=1.67-33.82) で高かった。

【感染力、耐性、免疫反応】

- 1件の観察研究では、感染性ウイルスの排出期間が、リバウンドのない患者 (3日) に比べてリバウンドのある患者 (14日) の方が長いことが示されたが、ゲノム配列決定を使用すると、耐性に関連する突然変異のエビデンスは見つからなかった。
- ニルマトレルビル/リトナビルによる治療後にリバウンドを起こした6人の患者を対象としたバイオマーカーに関する別の研究では、リバウンド中に強力な免疫反応が存在し、疾患進行のリスクが軽減される可能性が高いことが実証された。

【リバウンドの始まりと期間】 (図)

- 治療を受けた22人の患者 (ウイルス学的データがある) では、最初の検査陽性から陰性となるまでの期間の中央値は6日 (IQR=5～7日) であった。
- リバウンドまでの期間の中央値は診断後9日 (IQR=9～13日) であり、回復するまでの期間は16日 (IQR=16～19日) であった。

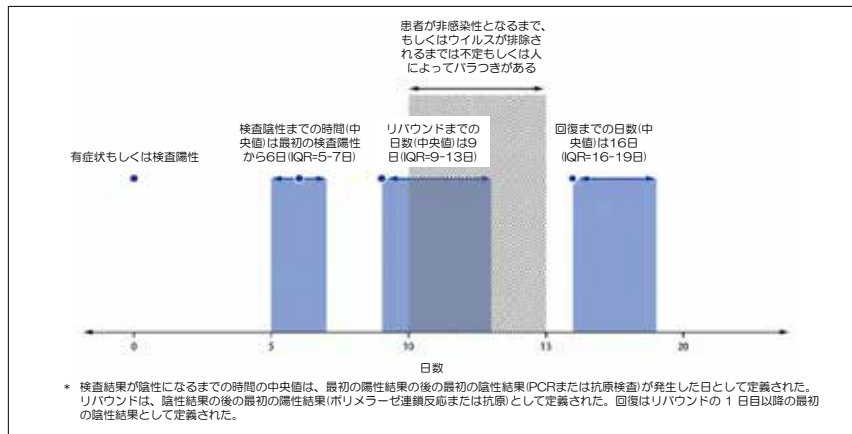


図. 22 人の患者における SARS-CoV-2 感染時のウイルスのリバウンドと回復のタイミング*
- 2020年2月1日～2023年11月29日

考察

- 現在のエビデンスによると、リバウンドは最初の急性疾患の回復から3～7日後に最初は軽症として起こり、治療を受けた患者と受けていない患者の両方に起こる。そして、ニルマトレルビル/リトナビルを投与されたかどうかには特に関連性はないことが示唆されている。
- いくつかの観察研究では、治療を受けた患者のリバウンドの割合 (10%～14%) が高いことが実証された。
- 抗ウイルス治療を受けた患者は「病気の経過の早い段階での治療によるウイルスの抑制」と「ウイルス除去の遅れによる治療完了後のウイルス複製の再開」を考慮すると、リバウンドを経験するリスクが高い可能性がある。このリスクの上昇は「抗ウイルス治療の早期中止」または「特定の人々 (免疫不全患者など) における長期間の治療の必要性」によるものかもしれない。

公衆衛生実践への影響

- 臨床医は、COVID-19による罹患と死亡を防ぐために必要とされる場合、リバウンドの可能性を理由に、抗ウイルス薬を処方することを思いとどまるべきではない。

[註釈1] 第1選択薬の選択は、本邦のガイドライン、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引きに基づく。

【文献】

1. Smith DJ, et al. SARS-CoV-2 Rebound With and Without Use of COVID-19 Oral Antivirals. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/pdfs/mm7251a1-H.pdf>

株式会社メディコン
カスタマーサービス www.bdj.co.jp/s/cs/

bd.com/jp/

BD, the BD Logo and all other trademarks are trademarks of Becton, Dickinson and Company or its affiliates.
© 2024 BD. All rights reserved.

