

② 回復者血漿療法について

慶應義塾大学 輸血・細胞療法センター 田野崎 隆二

慶應大学の田野崎です。私は、新型コロナウイルス回復者血漿療法(CCP療法)についてお話をさせていただきます。

【スライド1】

第20回東京都輸血療法研究会
3. 輸血療法シンポジウム「新型コロナウイルス感染症の輸血療法への影響」
令和3年11月29日(月) 17時~20時 YouTube配信

新型コロナウイルス回復者血漿療法について
COVID-19 Convalescent Plasma (CCP) Therapy

慶應義塾大学医学部
輸血・細胞療法センター
田野崎 隆二

本発表に関連したCOIはございません。

【スライド2】

COI 開示

発表者： 田野崎 隆二

本発表に関連し、開示すべきCOIはありません。

【スライド3】

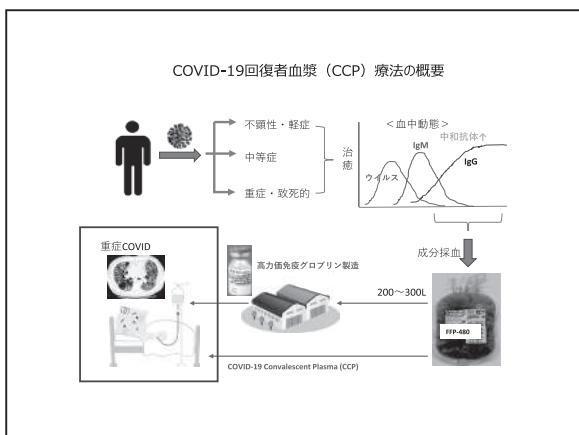
すでにオーバービューでお話がありましたように、新型コロナウイルスについてはこの2年間でようやく様々な治療薬・予防薬が出揃いつつあり、わが国においては現在小康状態となっています。ここに黒字で記載したものが治療法として確立しているものですが、今回は中でもその有効性が十分確立されなかった回復者血漿療法についてのお話になります。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の治療

1. 呼吸療法
 1. 酸素療法
 2. 人工呼吸管理、ECMO
2. 抗ウイルス薬
 1. レムデシベル（ベクルリー®）
3. 中和抗体薬
 1. 回復者血漿
 2. 特殊免疫グロブリン
 3. モノクローナル抗体
 1. 抗体カクテル：イムデビマブ+カシリマブ（ロナプリーブ®）
 2. ソトロビマブ（ゼビュティ®）
4. 免疫抑制薬
 1. デキサメタゾン
 2. バニシチニブ(JAK阻害薬)
 3. トシリズマブ(IL-6阻害薬)
 4. ファビピラビル（アビガン®）
5. 抗凝固薬
 1. ヘパリン

【スライド4】

回復者血漿療法は、患者さんがCOVID-19に罹患・回復後に体内で産生される中和抗体を含む血漿を成分採血で採取し、これを患者さんに投与してウイルスを死滅させることを想定した治療法です。COVID-19の既往以外は、通常使用する新鮮凍結血漿と大きな差異がないものなので、この治療法は私たち輸血分野の医療スタッフが貢献できる領域です。一つ一つの産物は中和抗体価がまちまちなので、予め抗体価の力価を調べて採取し、また血漿をプールして高力価免疫グロブリンを製造すれば、力価も標準化でき、保存や運搬が容易になる利点があります。



【スライド5】

すなわち、回復者血漿は、新興・再興感染症勃発時に、治療薬が無い時点において、最も速やかに代替薬として治療に用いることができ、これまでの歴史の中で、H1N1インフルエンザ、SARS、MERS が蔓延した際には、限られた症例において、その安全性・有効性が報告されてきました。一方、COVID-19 に対しては、有効性について十分証明ができていないというのが現状で

す。しかし、今後、新興・再興感染症が勃発した場合には、有効な予防・治療薬が出現するまで、特異抗体薬の代替薬として、今後とも使用する価値があるでしょう。

回復者から得られる血漿製剤なので、通常輸血で使用される新鮮凍結血漿と同様に管理可能であり、輸血医療に携わっている私たちにとっては、大変身近な製剤です。今回、私どもは、永寿総合病院と当院の医療従事者を対象に実施した小規模回復者血漿バンキングの臨床研究を通して、本邦における様々な課題に直面しましたので、ご紹介させていただきます。

COVID-19回復者血症

- 新興・再興感染症勃発時に、治療薬が無い時点において、最も速やかに代替薬として治療に用いることができる
- これまでの歴史の中で、限られた症例において、その安全性・有効性が報告されてきた
 - ✓ 2009-2010 H1N1 influenza, pandemic
 - ✓ 2003 SARS-CoV-1, pandemic
 - ✓ 2012 MERS-CoV, epidemic
- 一方、COVID-19に対しては、有効性について十分証明できていない
- しかし、今後、新興・再興感染症が勃発した場合には、有効な予防・治療薬が出現するまで、特異抗体薬の代替薬として、今後とも使用する価値がある

【スライド6】

今お話ししたように、確立した治療薬がない時点で、世界中で回復者血漿が使用される報告がされるようになりました。まずは、発祥地中国から5例の著効例が報告され、それに引き続き、有効性を示唆するケースシリーズがいくつか報告されるようになりました。ただし、この時点では科学的に安全性、有効性を示せたわけではないので、WHO を含め、世界的に、臨床試験の枠組みで実施することとされました。

非RCT

【JAMA. 2020 Mar 27】回復期血漿輸血による重症COVID-19患者5例への治療効果 Shen C, et al
中国、2020/1/20-3/25 ARDS 5例
結果：人工呼吸管理中の5例中4例で投与後3日以内に平熱、軽快

【Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2021 Feb 8】《RESCUE試験》
COVID-19 高齢患者での回復期血漿の安全性と有効性 Franchini M, et al.
イタリア、長期介護療養施設(LTCF)に居住する高齢の中～重症COVID-19患者
主要アウトカム：安全性と有効性
2020/5/15-7/31 n=22、死亡3人（13.6%）、対照群と比較して良好

【スライド7】

多くの臨床試験が開始され、徐々にその成績が報告されだしました。しかし、多くの人の期待を裏切って、その多く臨床試験において、回復者血漿の有効性を示すことが出来ませんでした。その理由は、たとえば JAMA に報告された中国の試験では、途中で感染が終息し、症例数が集まらず、途中で終了せざるを得なくなったものがありました。また、投与する血漿の中和抗体価

RCT

[JAMA. 2020 Jun 3]
COVID-19重症・重篤患者での回復期血漿療法による臨床的改善効果—無作為化臨床試験 Li L, et al.
中国7か所医療センター、2020/2/14-4/1 n=103 (予定200例が、症例無くなり早期終了)
主要アウトカム 28日までの臨床的改善
結果：有意差なし。(サンプルサイズが小さかった可能性あり)

[N Engl J Med. 2021 Feb 18;384(7):610-618]
高齢者における COVID-19重症化予防のための早期の高力価回復期血漿 Libster R, et al.
アルゼンチン 高齢者, n=160, ITT base, 主要アウトカム：重症呼吸器疾患の出現
結果：症状発現72時間以内、有意差をもって効果あり

[Lancet. 2021 May 29;397(10289):2049-2059] RECOVERY試験
COVID-19入院患者における回復期血漿— オープンラベル無作為化比較プラットフォーム試験
RECOVERY Collaborative Group
UK, COVID-19入院患者、177か所のNHS病院、通常治療群：CCP群=1:1
主要アウトカム：28日死亡率, ITT base
2020/5/28-2021/1/15 n=16,287ptsが2群に振分け
結果：28日死亡率に有意差無し。(投与時期が遅かったかもしれない、年齢中央値63.5歳)

[NEJM 2021 Aug 31]
高リスク外来COVID-19患者への早期CCP療法 FK Korley, et al.
米国、single-blind, 7日以内投与、2020/4-2021/2, n=511(年齢中央値54歳)を2群に割付
結果：有意差なし。(投与が遅かった可能性あり)

は必ずしも高くないこともあり、また投与される患者に既に抗体がある場合もありました。この中で、アルゼンチンから報告された、中等症 COVID-19 の高齢者に対して発症から 72 時間以内に高力価の CCP を投与した無作為化比較試験で重症化予防効果が示され、これらの結果を受けて、米国では CCP が緊急薬承認されました。その後の追試でも、様々な条件設定の難しさもあり、CCP の有効性を科学的に証明することができた臨床試験はあまりありません。

【スライド8】

一方、昨年春に病院内クラスター発生事例があった本学では、研究と診療部門総力で新型コロナに立ち向かうドネルプロジェクトが立ち上がり、私ども輸血部門も血漿療法を支援することで貢献することになりました。

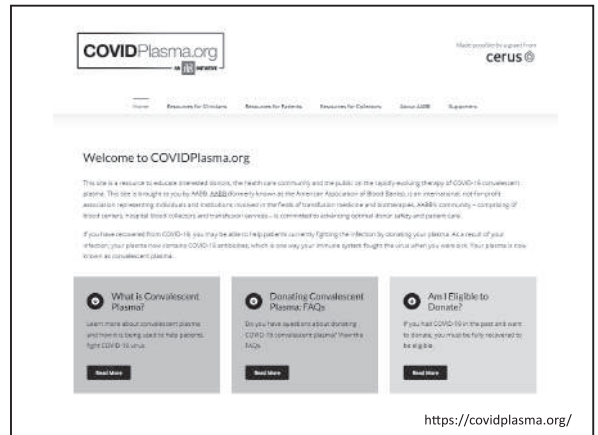
まず、他の施設と共同で進めることの可能性を検討し、日赤の状況を伺ったところ、2003年のSARSのパンデミックの際に、WHO勧告を受けて、日本ではSARSの既往歴のある方は献血の適格基準から除外していることを改めて知りました。そして、日赤では特に新型コロナ禍での血液供給が先決であるとの意向で、回復者血漿の採血は難しいとのことでした。

国内の他施設での状況について、学会等を通じて調査したところ、唯一国立国際医療研究センターでCCP療法計画が進行していることが判りました。国立国際の先生方には忽那先生をはじめとしていろいろとご教授いただきましたが、すでに臨床研究として進めているので、共同研究は難しく、独自に進めることになりました。

この時、すでに世界中でCOVID-19パンデミックはすさまじい勢いで悪化し、インターネットを通じて、世界中でCCPが日常的に行われていることが判りました。どのように採血をしているのかと思いましたが、私がかつて留学していたマンハッタンにあるNYBCがテレビで放映され、websiteでもCPドナーの募集がされているのを見て、我が国との差に愕然としました。

【スライド9】

これは米国輸血学会の CCP 専用のWEB サイトですが、CCP を使用したい医師向けに、CCP を受けたい患者さん向けに、CCP アフェレーシスをしたいセンターに、それぞれのようによい紹介されています。



米国では、すでにこのようなCCP療法ができる体制が出来ているわけです。

【スライド10】

