

比較対照をおいた COVID-19 回復期血漿治療報告とメタ解析報告のまとめ

略号：CP=convalescent plasma; 回復期血漿

掲載源：The Journal of Infectious Diseases : pre-print version

題名：Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in COVID-19 patients.

著者 Zeng QL ら

後方視的症例集積論文

6名のICU管理を要した患者が対象。

主に2施設から患者を集積した。

比較対象は（患者状態をマッチさせていない）同時期の患者15名

（人工呼吸管理 5/6 vs 13/15 ショック状態 3/6 vs 8/15）

第1評価ポイント（1ry end point）は生存と回復（退院）

第2評価ポイント（2ndary end point）はウイルスの除去率

CPとして200-400(中央値300)mLのCPを輸注（1回3名、2回3名）

結果（CP群 vs 対照群）

死亡率 5/6 vs 14/15 → 生存率に差はない(p=0.184)。

ウイルス消失率 6/6 vs 4/14 → CP群が優位に良い(p=0.004)。

生存期間(日) 45.5 (37.8-59) vs 31 (30-36) → CP群が優位に良い(p=0.005)。

考察

死亡率を低減させられなかったのは、使用タイミングが遅いことを原因の1つに挙げている。（治療までのウイルス排出期間を中央値21.5(17.8-23)と記載。生存の1名はウイルス排出期間11日と記載されている。Viral sheddingをウイルス排出と訳。）

注意点

死亡率が極めて高い群であった。生存期間は、死亡者も含んでおり意義が不明である。発症からウイルス検出までの期間に幅が大きい。

掲載源：Proc Natl Acad Sci U S A . 28; 117(17): 9490-9496.

題名：Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients.

著者：Duan K ら

後方視的症例集積論文

3施設の症例集積

10名の重症 COVID-19 患者（人工呼吸器管理:3, 高流量酸素:3, 低流量酸素:2, 酸素なし:2名）

10名の同じ施設群の年齢、性別、重症度を一致させた対照患者を抽出（抽出の方法は不明）

第1評価ポイント（1ry end point）は CP 投与の安全性

第2評価ポイント（2ndary end point）は投与3日の臨床的改善

CP 200mL 中和抗体力価 $\times 640$ 以上を単回投与

入院から投与まで 中央値 10日（3-12）

結果

安全性：問題となる事象はなかった。

臨床的改善：CP 群 退院：3名 退院していないが回復：7名

対照群：死亡：3名 状態維持：6名 回復：1名）→CP 群が優位に良い。

ウイルス学的改善：CP 群単独評価 中和抗体力価：増加 5/9 リンパ球増加 7/10

ウイルスの day3 での消失 6/7

考察

良く奏功したのは、使用した抗体力価が高かったことと、使用までのタイミングが早かったことを挙げている。他の治療が入っていたことを限界として挙げている。

注意点

本研究においては、対照群を、同一施設群の患者で年齢、性別、重症度を一致させた患者を historic control として、ランダムに抽出したと記載されているが、具体的にどのように対照群を選択したのかに関する情報が不明であり注意を要する。

掲載源：medRxiv pre-review report

題名：Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study.

著者：Liu A ら

後方視的症例集積論文

単施設の症例集積

39名の CP 投与群（4/39 で人工呼吸）

同期間において酸素投与、入院期間、抗菌剤、クロロキンの使用・人工呼吸器を使用している場合はその期間を一致させた対照群 166名

評価目標の記載なし

CP 2U を2分割投与（1U \equiv 250mL） 抗（スパイク）抗体力価 $\times 320$ 以上

投与まで入院から中央値 4(1-7)日

結果（CP 群 vs 対照群）

投与14日目における酸素投与状態の悪化； 18.0% vs 24.3% →差は無い（ $p=0.167$ ）

しかし因子調整後 Odd Ratio 0.86 (95% CI 0.75-0.98)と CP 群の改善率が高かった。

死亡率 全患者； 12.8% vs 24.4% →CP 群で良い（ $p=0.039$ ）。

死亡率 挿管人工呼吸器管理を受けて居る者→死亡率の改善はなかった。(Hazard ratio (1.24 (0.33~4.67)

安全性； 問題となることはなかった。

考察； 治療選択の1つになる、と記載。

注意点； 挿管人工呼吸管理を受けていたのは、CP 群で 4/39 であり、サブグループ解析を行うには不十分な数である。

掲載源：JAMA published on line June 3,2020

題名：Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19 .

著者：Li Lら

前向き 2 群無作為割り付け試験

7 施設の共同研究

52 名の CP 投与群 同期間の重症度を合わせた対照群 51 名

重症度は、重症と更に生命に危機のある群（生命危機群）に分けた。

重症とは、呼吸不全（呼吸回数>30, 大気呼吸で SPO₂ 93%以下, PaO₂/FiO₂ 300 以下のいずれかの状態、

生命危機群は、人工呼吸管理を受けているか、ショック状態、あるいは ICU 管理の必要な肺以外の臓器障害がある者、とした。

1ry end point は、28 日以内に生存退院したか、疾患重症度（1 - 6）が 2 ポイント以上低下した確率

2ndary end point は 28 日以内の死亡率、退院までの日数、72 時間以内の PCR 陰性化率
CP は、中和抗体力価で x40 以上 4~13mL/Kg を輸注した（回数とタイミングは未記載）。

結果 CP 群 vs 対照群

①28 日以内の臨床症状改善率； 51.9% vs 43.1% hazardratio[HR] 1.40 [95%CI,0.79-2.49].
→差が無い。

重症群においては 91.3% (21/23) vs 68.2%(15/22) HR,2.15
[95%CI,1.07-4.32] P=0.03 →CP 群が良い。

生命危機群では、20.7%(6/29)vs 24.1%(7/29)→差がない
HR,0.88[95%CI,0.302.63]。

②28 日以内の死亡率； 15.7% vs 24.0% Odds Ratio 0.65 95%CI, 0.29~0.46;
P=.30)→差が無い。（重症と生命危機に分けても両方で差がない）

③割り付けから退院までの日数；差がない。

④72 時間までのウイルス陰性化率においては、全群・重症群・生命危機群のいずれにおいても、統計的に CP 群が優れていた。

⑤Plasma 輸注に伴い、2 名にアレルギー（1 名は重い）が発生したが改善した。

考察

重症群にはメリットがある可能性がある。症状発症から割り付けに中央値 30 日かかっていることも結果に関係したかもしれない。

数も少なかった。より厳密には、両群とも血漿（COVID-19 回復期でないものを対照）にした方が良い。

メタ解析のまとめ

掲載源：Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 5. Art. No.: CD013600.

題名：Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review.

著者：Valk SJ ら

Meta analysis

COVID-19, convalescent plasma, hyperimmune immunoglobulin を探索言語に報告を集積した。（報告期間：2019 年 1 月 1 日から 2020 年 4 月 23 日）

7 件の症例報告・症例集積報告と 1 件の単選択枝前向き研究が見いだされ、32 名が CP 輸注を受けていた。

いずれの研究も研究デザイン、症例数、患者選択の不均一性、併用治療の差異などバイアスが多く、CP 治療の有効性を支持するエビデンスは非常に弱いと言わざるを得ない。

しかし、現在も無作為選択割り付けを含む多くの臨床研究が行われており、結果をアップデートする必要がある。