

抗体カクテル療法を施行した SARS-CoV-2 感染血液透析患者の一例

大坪 茂*^{1,2} 南 政美*² 大島康子*² 小林園実*² 笠井暁史*² 大坪由里子*²

*1 東都大学幕張ヒューマンケア学部臨床工学科 *2 三軒茶屋病院腎臓内科

key words : 新型コロナウイルス感染症, 血液透析, カシリビマブ, イムデビマブ, ロナプリーブ™

要 旨

2021年7月19日, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) モノクローナル抗体であるカシリビマブ/イムデビマブ (ロナプリーブ™) が世界に先駆けてわが国で特例承認され, 使用可能となった。2種類の抗体を使用することから, 抗体カクテル療法と呼ばれている。本薬剤は今まで血液透析患者に対する使用報告はなく, ロナプリーブ™ を使用した経験を世界初報告する。本薬剤は免疫グロブリンであり, カシリビマブの分子量は約 148,000, イムデビマブの分子量は約 147,000 であることより, 透析で除去されないと考え発症後3日目の透析中に投与した。投与後40℃の発熱を認めたが, 中等度I (93% < 酸素飽和度 < 96%) で経過し, 発症後11日で退院となった。当院で SARS-CoV2 に感染して入院となった血液透析患者49例中, 40歳代の症例は本患者以外に6例認められた。その6例中1例は本症例と同じくロナプリーブ™ 使用例でワクチン2回接種後でもあり, 酸素飽和度93%以下とはならず, 中等度Iに留まることができた。他の5例中, 2例は重症化して他院に転院, ICU入室し, 1例は中等度II (酸素飽和度93%以下) で酸素投与, デキサメタゾンを使用した。この5例の発症してから退院までの日数は 21.3 ± 13.1 (13~46) 日であった。本症例は発症後11日で退院でき経過良好であった。血液透析患者は発症7日以内に酸素飽和度が93%以上であれば本薬剤の使用基準を満たす。発症早期の適切なタイミングで本薬剤を使用することによ

り, 血液透析患者の coronavirus disease 2019 (COVID-19) の予後を改善する可能性が示唆された。

はじめに

2019年12月に中国で始まった, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) によって引き起こされる coronavirus disease 2019 (COVID-19) は, その後世界中に急速に広がっている¹⁾。血液透析患者は, 緊急事態宣言下でも自宅待機はできず, 週3回通院が必要であり, 透析療法は通常集団で行うため, 透析施設にてクラスターが発生し感染する危険がある。また, 血液透析患者は, 慢性腎臓病, 高齢, 高血圧, 2型糖尿病, 心疾患, 脳血管障害といった重症化リスク因子を高頻度に持ち, COVID-19に罹患すると重症化しやすいと考えられる^{2,3)}。

新型コロナウイルス感染症に対する治療薬としてレムデシビルは, 最近, 透析患者での使用報告がなされてきているが⁴⁾, 添付文書には, 重度の腎機能障害の患者投与は推奨しないと記載されている⁵⁾。そのため, 中等度以下の治療ではデキサメタゾンと抗凝固療法が治療の主軸であったが, 2021年7月19日, SARS-CoV-2 モノクローナル抗体であるカシリビマブ/イムデビマブ (ロナプリーブ™) が世界に先駆けてわが国で特例承認され, 使用可能となった。2種類の抗体を使用することから, 抗体カクテル療法と呼ばれている。この二つの抗体はそれぞれが SARS-CoV2 のスパイクタンパク質の異なる部位に結合し, スパイクタンパク質とヒトの細胞との結合を阻止し, ウイルスの増殖を抑制

する。本薬剤は今まで血液透析患者に対する使用報告はなく、今回、血液透析患者に対し、ロナプリーブ™を使用した経験を報告する。

1 症例

40歳代後半 男性

主訴：発熱

現病歴：XX年7月Y日、咽頭痛、37.9℃の発熱を認め唾液PCR検査施行。Y+3日、PCR陽性が判明し同日当院入院

既往歴：XX年5月脳梗塞

併存疾患：慢性腎臓病 G5D（原疾患：糖尿病性腎臓病、XX-1年11月血液透析導入）、2型糖尿病、高血圧症、多動性症候群

身体所見：173 cm, 63.2 kg, 意識清明, 血圧 158/86 mmHg, 脈拍 80/分, 体温 37.2℃, 酸素飽和度 98%（室内気）

血液検査所見：TP 5.8 g/dL, Alb 3.4 g/dL, AST 11 U/L, ALT 9 U/L, LDH 286 U/L, CK 242 U/L, BUN 50.5 mg/dL, Cr 12.53 mg/dL, Ferritin 412.4 ng/ml, CRP 0.63 mg/dL, WBC 3100/ μ L, Lym 21%, Plt 13.3×10^4 / μ L, D-dimer 1.0 μ g/mL, Interferon (INF) λ 3 19.8 pg/mL

入院時胸部CT：肺野に異常なし

2 経過

発症後3日目に入院となる。入院時、酸素飽和度98%と保たれており、症状は発熱と咽頭痛のみで、胸部CT上肺炎像は認めなかった。発症7日以内で酸素飽和度93%以上であり、腎機能障害、高血圧、2型糖尿病と重症化リスク因子を有し、ロナプリーブ™使用基準を満たしていた。

入院日、透析を施行し、透析中にロナプリーブ™1332より、カシリビマブおよびイムデビマブとしてそれぞれ600 mg相当分を20分かけて静脈内点滴投与を行った。投与日の夜間40℃の発熱を認め、酸素飽和度95%まで低下し、念のため経鼻酸素2Lを開始。クーリングのみで発症後5日目には37.0℃以下に解熱し、酸素飽和度も改善した。CRPは発症3日目0.63 mg/Lより5日目2.16 mg/dL, 7日目1.04 mg/dLと上昇乏しく、Dダイマーもほぼ正常範囲内で経過した。発症8日目に再度胸部CT施行、微細なすりガラス陰影を左下葉、背側胸膜近傍を中心に数カ所認めるのみであった。発症後10日かつ、解熱後3日の退院基準を満たし、発症後11日目に退院とした（図1）。

3 考察

ロナプリーブ™は2021年7月19日に世界に先駆

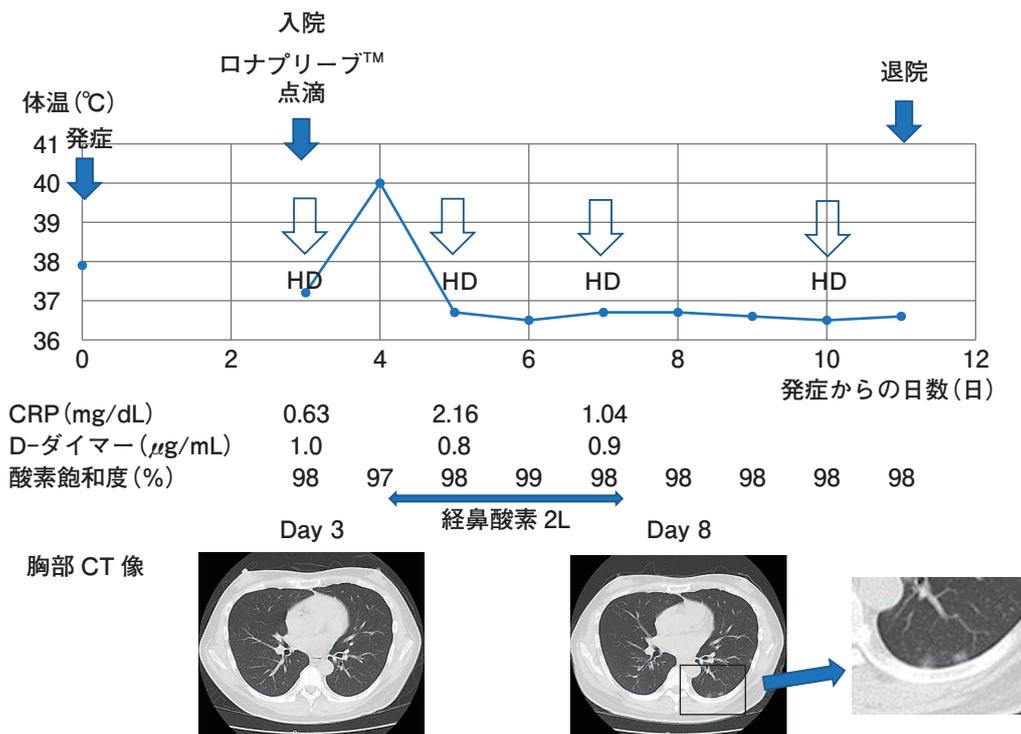


図1 臨床経過

けて日本で特例承認医薬品として使用可能となった。血液透析患者における使用報告はなく、今回、新型コロナウイルス感染症に罹患した血液透析患者において、本薬剤を使用し、良好な経過をたどったので報告した。血液透析患者は予後が不良であり²⁾、発症早期の適切なタイミングで本薬剤を使用することにより、予後を改善する可能性が示唆された。

三軒茶屋病院で SARS-CoV2 に感染して入院となった血液透析患者 49 例中、40 歳代の症例は本患者以外に 6 例認めた。その 6 例中 1 例は本症例と同じくロナプリーブ™ 使用例でワクチン 2 回接種後でもあり、酸素飽和度 93% 以下とはならず、中等度 I に留まることができた。他の 5 例中、2 例は重症化して他院に転院、ICU に入室し、1 例は中等度 II (酸素飽和度 93% 以下) で酸素投与、デキサメタゾンを使用した。この 5 例の発症してから退院までの日数は 21.3 ± 13.1 (13~46) 日であった。抗体カクテル療法を施行した本症例は、デキサメタゾンを使用することなく、発症後 11 日目に退院でき、経過良好であった。

49 例中、本症例も含め、その後今まで 4 例でロナプリーブ™ を使用したが、全例で酸素飽和度は 93% 以下とはならず、中等度 I 以上で経過した。ロナプリーブ™ 使用例で予後が良好であったのは、4 例中 3 例でワクチン接種歴があったことや、すでに肺炎が進行し、酸素飽和度の悪化した患者にはロナプリーブ™ は使用できず、状態の良い患者にのみ本薬剤が投与されているということも考えられた。また、4 例中 2 例に投与後 24 時間以内に 40°C 台の発熱を認めた。COVID-19 による発熱と思われたが、本薬剤使用時には注意深い経過観察が望まれる。

本薬剤の第 III 相試験は、発症 7 日以内で、酸素飽和度 93% (室内気) 以上で重症化リスク因子 (50 歳以上、肥満、心疾患、慢性肺疾患、1 型または 2 型糖尿病、慢性腎障害、慢性肝疾患、免疫抑制状態) の中、少なくとも一つ以上を有する患者を対象に行われた。29 日目までの SARS-CoV-2 による感染症に関連のある入院または死亡 (全死因を含む) が認められた被験者の割合を評価したところ、イベント発現例数は、本薬剤投与群では 7/736 例 (1.0%)、プラセボ群では 24/748 例 (3.2%) であり、リスク減少率は 70.4% (95% 信頼区間: 31.6%, 87.1%) ($p=0.0024$) と高率なものであった²⁾。その結果に基づき、本薬剤の投与対

象者は第 III 相試験の対象条件と同じものとなっている。重症化リスク因子に慢性腎障害が含まれているので、血液透析患者は発症 7 日以内で酸素飽和度が 93% 以上であれば使用基準を満たすことになる。

本薬剤の透析患者に対する確立した投与方法・推奨投与量、腎機能検査値に応じた減量方法の情報は現時点ではない。免疫グロブリンであり、カシリビマブの分子量は約 148,000、イムデビマブの分子量は約 147,000 であることより、透析で除去されないと考え透析中に投与をおこなった。

In vitro における検討において、懸念すべき変異株および注目すべき変異株のうち、alpha 株 (B.1.1.7 系統)、beta 株 (B.1.351 系統)、gamma 株 (P.1 系統)、delta 株 (B.1.617.2 系統)、epsilon 株 (B.1.427 および B.1.429 系統)、B.1.526.1 系統、zeta 株 (P.2 系統)、eta 株 (B.1.525 系統)、theta 株 (P.3 系統)、iota 株 (B.1.526 系統)、R.1 系統、kappa 株 (B.1.617.1 系統) および B.1.617.3 系統のスパイクタンパク質の全配列、またはその主要変異に対して本剤が中和活性を保持していることが示唆されている²⁾。本症例のウイルスの株は検査されていないが、現在問題となっている delta 株に対しても有効と考えられている。

副作用としては、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症 (頻度不明) と、infusion reaction (発熱、呼吸困難、酸素飽和度低下、悪寒、嘔気、不整脈、胸痛、胸部不快感、脱力感、精神状態変化、頭痛、気管支痙攣、低血圧、高血圧、咽頭炎、蕁麻疹、そう痒、筋痛、めまい、0.2%) があげられており²⁾、注意が必要である。本症例では投与日の夜間に 40.0°C の発熱を認め、酸素飽和度 95% まで低下したため、念のため経鼻酸素 2 L 投与を開始した。この発熱が本薬剤による副作用によるのか、新型コロナウイルス感染症自体による発熱なのかは鑑別できなかったが、クーリングのみで翌日、発症後 5 日目には 37.0°C 以下に解熱した。

INF $\lambda 3$ の血中濃度が、新型コロナウイルス感染症患者の重症化リスク判定を補助する検査として保険適応となっている。中等症 II 以上 (酸素飽和度 93% 以下) の症状が認められる数日前から上昇することが報告されている⁵⁾。本症例においては、入院時の採血で 19.8 pg/mL とカットオフ値 13.6 pg/mL より高値であり、発熱は新型コロナウイルス感染症自体によるものであったかもしれないが、透析患者においての INF $\lambda 3$ の

評価は症例を増やしての検討が必要かもしれない。

本薬剤は当初、院内に取り置きができず、各症例ごとに登録が必要であった。登録申請してから納品されるまで平日 15 時までには依頼すると、地域等により多少の差異があるが、土日祝を除き、1~2 日程度で送付される。その間、酸素飽和度が低下し、薬が届いた際には酸素吸入が開始となり使用できないケースが問題となった。当院でも同様な理由で使用できなかった薬剤が院内にあり、その分を使用することによって本症例では速やかに投与することができた。その後、緊急事態宣言およびまん延防止等重点措置宣言地域を中心に、各都道府県が選定し連絡をした医療機関に対し、予め一定数の在庫を配布する取り組みが実施され、当院ではその問題は解決した。

現在（2021 年 8 月 19 日投稿）のところ本薬剤は入院施設でのみ使用可能である。ハイリスク患者は、本薬剤を使用するためには、診断がつき次第、酸素化が悪化する前にすみやかに入院することが必要である。ただし、入院ベッドがひっ迫しており、透析患者においても軽症の段階では入院できない場合もあり、ジレンマがある。本薬剤を有効に使用するために、一般の非透析患者においては主に軽症者~中等症を受け入れる医療機関において入院、投与後一定時間の健康観察を行ったうえ、ごく短期間で宿泊療養・自宅療養に移行するといった短期入院ケースや、投与後の容態悪化に対応できるよう宿泊療養施設・入院待機ステーションを有床診療所や有床の臨時的医療施設化するといったケースが考えられている^{‡3)}。

結 論

血液透析患者は新型コロナウイルス感染症に罹患すると重症化しやすく予後不良である。血液透析患者が SARS-CoV-2 に感染し発症した場合、早期のロナプリー

ーブTM 投与が有効な可能性がある。

倫理的配慮

本症例報告に関して、患者より文書による同意を得ている。

利益相反自己申告

申告すべきものなし

文 献

- 1) Huang C, Wang Y, Li X, et al. : Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 : 497-506.
- 2) 大坪 茂, 青山有美, 木下香代子, 他 : 血液透析患者の新型コロナウイルス感染症の特徴. *透析会誌* 2021; 54 (掲載予定).
- 3) Wu C, Chen X, Cai Y, et al. : Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180 : 934-943.
- 4) Aiswarya D, Arumugam V, Dineshkumar T, et al. : Use of Remdesivir in Patients With COVID-19 on Hemodialysis : A Study of Safety and Tolerance. *Kidney Int Rep* 2021; 6 : 586-593.
- 5) Sugiyama M, Kinoshita N, Ide S, et al. : Serum CCL17 level becomes a predictive marker to distinguish between mild/moderate and severe/critical disease in patients with COVID-19. *Gene* 2021; 15; 766 : 145145.

参考 URL

- ‡1) 「ベクルリー[®] 点滴静注液 100 mg 添付文書」https://s3-ap-northeast-1.amazonaws.com/medley-medicine/prescriptionpdf/230867_62504A3A1029_1_03.pdf (2021/8/18)
- ‡2) 「ロナプリーブTM 点滴静注セット添付文書」https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/ron/div/pi/doc/ron_pi.pdf (2021/8/18)
- ‡3) 「厚生労働省ホームページ」<https://www.mhlw.go.jp/content/000819035.pdf> (2021/8/18)