

COVID-19 への罹患・重症化リスクと高血圧、降圧剤について

薬のチェック編集委員会

キーワード：免疫抑制、カルシウム拮抗剤、利尿剤、 β 遮断剤、ARB、ACE 阻害剤、ACE2

COVID-19 を重症化させるのは高血圧か、降圧剤か

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に罹った場合に重症化するリスク因子として、当初から高血圧が指摘されていました。3月10日までに公表された6編の文献データを総合解析した結果、高血圧があると約3倍、そのほかの慢性の病気あるいは喫煙で3～8倍 COVID-19 が重症化しやすいことを本誌 89 号 [1] で報告しました。

一方、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に限らず、コロナウイルスは、アンジオテンシン変換酵素-2（ACE2）を受容体としてヒトの細胞内に入り込んで感染します。そして、この ACE2 という受容体は全身のあらゆる細胞にあります。降圧剤の ACE 阻害剤と ARB は ACE2 を増やすことが判明しており、これらを服用していると、COVID-19 に罹りやすく、しかも重症化しやすいのではないかと、本誌では疑い、89 号 [1] や薬のチェック速報版 No185 の図 5 [2] に記していました。そもそも ARB は免疫を抑制することが、ランダム化比較試験のメタ解析で明らかにされていました。すなわち、敗血症死亡を 5 割増やし、がんを 14% 増やしていました [3]。

ところが、その後、ACE 阻害剤や ARB は COVID-19 への感染や感染後の重症化には無関係、ないしは、他の降圧剤よりも重症化や死亡を悪化させないとする報告が相次いで公表され、システマティックレビューも 4 件報告されています [4-7]。そこで、この問題をあらためて検討してみました。

ARB などは「無関係」または「軽減」？

4 件のシステマティックレビューの大部分で、ACE 阻害剤や ARB は COVID-19 への感染や重症化、死亡には無関係 [4-7] とされていました。それどころか、降圧剤を服用している人だけを対象に、他の種類の降圧剤服用者と比較した場合では、ACE 阻害剤または ARB のいずれかの使用者（ACEI/ARB）では死亡が減少していた [4] とする報告があり、ACE 阻害剤だけだと重症化

や死亡が減少していた [5] との報告もありました。

どうして、このようなことが起こったのでしょうか？

1 つは、ACE 阻害剤と ARB は異なる物質であるのに、アンジオテンシン系に働く物質ということで、区別せずに集計されていることがあります。

もう 1 つはさらに重要なことですが、降圧剤の中には、カルシウム拮抗剤のように、受容体 ACE2 の発現とは無関係に免疫を抑制する薬剤があります。

また、調査対象の規模が小さい報告では背景因子の調整がほとんど不可能で、調整をしていない報告が多く見られます。背景因子で調整をしている場合でも、高血圧の有無や合併症の有無で調整しており、例えば ACE 阻害剤服用者の危険度の計算は、降圧剤非服用者と比較するのではなく、ACE 阻害剤以外の降圧剤服用者の危険度との比較になっています。

つまり、ARB よりも強力な免疫抑制作用を持つ降圧剤があれば、ARB に免疫抑制作用があっても、COVID-19 の重症化を減らしているかのようになってしまう可能性があります。したがって、①大規模で、②背景因子を調整し、③個別の薬剤の危険度を示している報告を検討することにしました。これに適合する報告が 2 件ありました [8,9]。

カルシウム拮抗剤が罹患も重症化も増やす

まず最も注目すべきは、カルシウム拮抗剤が、COVID-19 に罹患する際にも、また罹患後に重症化するに際しても、増強させていることです（図 1）。

カルシウム拮抗剤は、COVID-19 に罹って重症化する危険度が他の降圧剤に比較して、2 割程度増え、罹患の危険度も有意に近く高まる、という結果でした。

一方、COVID-19 罹患や重症化の危険度を降圧剤の種類別にみると、カルシウム拮抗剤以外の他の降圧剤はほぼ横並びで有意差はありませんでした（図 2、図 3）。

2 つの大規模な調査で、異質性は少なく、特に重症化に関しては、 I^2 （註）が ARB で 3.4% であった以外すべて 0% と、ほとんど同じ傾向であったことは特筆す

図 1: カルシウム拮抗剤の COVID-19 罹患と重症化への関与

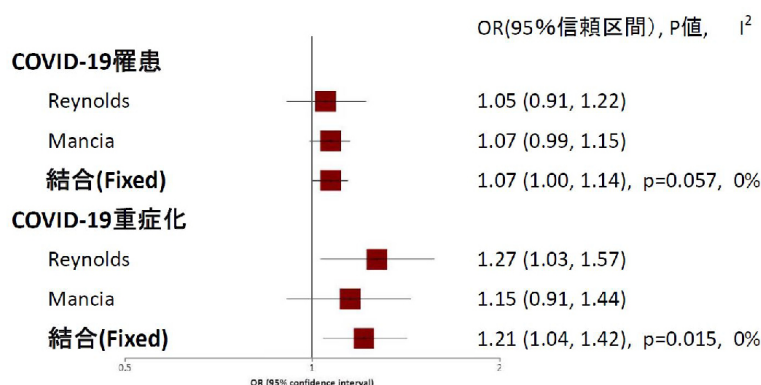


図 2: 降圧剤の COVID-19 罹患への関与

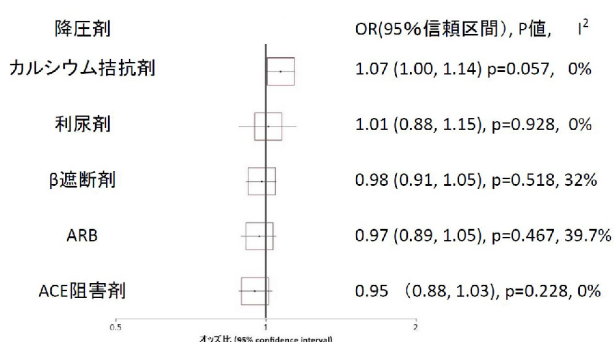
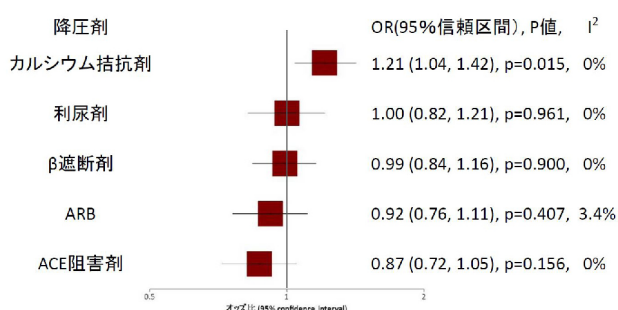


図 3: 降圧剤の COVID-19 重症化への関与



べきことです。

註: I² は、各調査間のデータに違いがあるかどうか (異質性) を表す指標。I² が 50% 以上もあると、試験結果に再現性がかけられるため、結果の信頼性が乏しくなる。一方、I² が 0% なら異質性が全くなく、試験間で再現性が高いので信頼性が高い。0 ~ 30% は異質性が少ないと判断 [11]。

なぜカルシウム拮抗剤が危険か

全身の多くの細胞、とくに筋肉や神経、免疫細胞、インスリンを分泌する膵臓のβ細胞など、状況に応じて活動を強くしたり休止したりする細胞は、正常に働くために、ナトリウムやカルシウムを流入させ、カリウムを流出させて活動しています [12]。

カルシウム拮抗剤は、平滑筋にあるカルシウムチャンネルに注目してこれを抑制することで平滑筋の収縮を抑制し、血管を拡張し血圧を下げます。しかし、他の細胞のカルシウムチャンネルも抑制するため、インスリンの分泌が抑制され、マスト細胞をはじめ各種免疫細胞の活性化が抑制され、免疫細胞までもが働かなくなり、感染に罹りやすくなり重症化させると考えられます。

ACE 阻害剤が最も危険度が低そう

カルシウム拮抗剤以外のβ遮断剤や利尿剤、ARB、ACE 阻害剤は、COVID-19 への罹患も重症化にも、あまり影響はなかった、という結果でした (図2、図3)。

しかし、これらの調査は、降圧剤相互の相対的な危険度を調べただけであり、絶対的な罹りやすさや、重症化のしやすさを調べたものではありません。ARB は、先に述べたように、ランダム化比較試験のメタ解析から、敗血症死亡を 5 割増しにすること、悪性腫瘍を 14% 増やすことが知られていましたし、作用機序の点からも ACE 阻害剤と異なり免疫抑制作用が強いことがわかっています。結局、統計学的に有意の差はなかったものの、降圧剤の中では ACE 阻害剤が最も危険度が少ないという結果でした。

ただし、かなり規模が大きく、背景因子で調整した調査では、ACE 阻害剤などを服用していると COVID-19 に罹患後、入院の危険度が (他の降圧剤に比較して) 有意に大きかった (ACE 阻害剤 1.84 倍、ARB 1.61 倍、ACEI/ARB 1.93 倍) との調査もあります [10]。

β遮断剤は、心臓を興奮させるアドレナリンのβ受容体を抑制して、降圧剤として働きます。しかし、β受容体には、心臓を興奮させるβ₁受容体のほか、β₂受容体があります。β₂受容体は、気管支の平滑筋を緩めて気管支を広げることが有名です。β₂受容体はこのほか、免疫細胞である各種白血球 (マスト細胞やNK細胞、T細胞、B細胞、好中球など) にもあります [12]。そのため、β遮断剤を使用した場合にも、免疫系に影響するのでしょうか。

利尿剤は、腎尿細管でのナトリウムの再吸収を抑制して排出を促進し、体内のナトリウム量を減らして浮腫を軽減し、血圧を下げています。しかし、その作用が特に強いループ利尿剤使用者は、COVID-19 罹患の危険度 (オッズ比) が 1.46 倍 (95% 信頼区間: 1.23, 1.73) と大きいと報告されています [9]。ナトリウムも免疫細胞をはじめ各種細胞の活動には欠かせないため [11]、

利尿剤も免疫系にある程度の影響がありうるでしょう。

結局、カルシウム拮抗剤の免疫抑制作用が強いため、免疫抑制作用のある ARB をはじめ他の降圧剤の害が、相対的に目立たなかったようです。

降圧剤の使用そのものの見直しを

本誌 85 号 [14] と 86 号 [15] で述べたように、高血圧学会や心臓病学会などが主導した高血圧の薬物療法開始の基準そのものが、日本をはじめ多くの国々で低すぎます。降圧剤の過剰な使用により、免疫系が抑制されて寿命が短縮している可能性が高いと考えられます。

COVID-19 感染拡大のおり、今一度、降圧剤が本当に必要なのかどうかを考え直すよい機会ではないでしょうか。

参考文献

- 1) 薬のチェック編集委員会、新型コロナウイルス感染症にどう対処するか、薬のチェック、2020 : 20(89) : 55-60.
- 2) 薬のチェック編集委員会、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) ーしてはいけない 5 つのポイント (その 2)、薬のチェック速報版 No185 (2020,3,23) <https://www.npojip.org/sokuho/200323.html>
- 3) 浜六郎、アンジオテンシン受容体拮抗剤 (ARB) とがん・敗血症増加、TIP「正しい治療と薬の情報」: 2010 : 25(7) : 97-101
- 4) Zhang X, Yu J, Pan LY, Jiang HY. ACEI/ARB use and risk of infection or severity or mortality of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Pharmacol Res. 2020 Aug;158:104927. PMID: 32422341 Epub 2020 May 15

- 5) Guo X, Zhu Y, Hong Y. Decreased Mortality of COVID-19 With Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors Therapy in Patients With Hypertension: A Meta-Analysis. Hypertension. 2020 Aug;76(2):e13-e14. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15572. Epub 2020 May 27. PMID: 32458694
- 6) Pirola CJ, Sookoian S. Estimation of Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS)-Inhibitor effect on COVID-19 outcome: A Meta-analysis. J Infect 2020 Epub May 28;81(2):276-281 PMID: 32474043
- 7) Grover A, Oberoi M. A systematic review and meta-analysis to evaluate the clinical outcomes in COVID-19 patients on angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2020 Jun 15: pvaa064. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa064. Online ahead of print. PMID: 32542337
- 8) Mancina G., Rea F., Ludergrani M., Apolone G., Corrao G. Renin-angiotensin-Aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. N. Engl. J. Med. 2020 May 1. doi: 10.1056/NEJMoa2006923. [Epub ahead of print] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 9) Reynolds H.R., Adhikari S., Pulgarin C., Troxel A.B., Iturrate E., Johnson S.B., Hausvater A., Newman J.D., Berger J.S., Bangalore S., Katz S.D., Fishman G.I., Kunichoff D., Chen Y., Ogedegbe G., Hochman J.S. Renin-angiotensin-Aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. N. Engl. J. Med. 2020 May 1. [Epub ahead of print] PMID: 32356628
- 10) Mehta N, Kalra A, Nowacki A.S. et al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19), JAMA Cardiol. (2020) May 5. doi: 10.1001/jamacardio. 2020.1855. [Epub ahead of print] PMID: 32369097
- 11) Cochrane handbook 10-10 heterogeneity, <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>
- 12) Feske S, Wulff H, Skolnik EY. Ion channels in innate and adaptive immunity. Annu Rev Immunol. 2015;33:291-353. PMID: 25861976
- 13) Landmann R Beta-adrenergic receptors in human leukocyte subpopulations. Eur J Clin Invest. 1992 Oct;22 Suppl 1:30-6. PMID: 1333965
- 14) 薬のチェック編集委員会、高血圧ガイドライン 2019 の科学的根拠は希薄、薬のチェック 2019 : 19(85) : 104-109
- 15) 薬のチェック編集委員会、英国 (NICE 高血圧) の基準は「160/100 以上で治療」、薬のチェック 2019 : 19(86) : 128-130

ステロイド剤デキサメタゾンが重症者に効果？ “補充用量”で副腎不全例に効果、軽症例には有害

薬のチェック編集委員会

まとめ

- 英国で実施された大規模ランダム化比較試験で、COVID-19 の重症患者に不足しているステロイドを補充する目的で用いたデキサメタゾンが死亡を 3 分の 1 減らしました。しかし、軽症例に用いるとかえって死亡が増える傾向がありました。
- 従来、敗血症性ショックの患者、特に副腎不全に陥っている患者に対して、不足しているステロイドを短時間作用型ステロイド (ヒドロコルチゾン) で補充する療法は確立した療法ですので、それとおおむね合致する結果でした。
- COVID-19 の軽症例や、ある程度重症でも副腎不全のない例では、不足分以上の大量のステロイド補充療法は害があります。誤解のないよう注意が必要です。

キーワード : COVID-19、重症、敗血症性ショック、ヒドロコルチゾン、治療

はじめに

英国で2020年3月、ステロイド剤デキサメタゾンの「低用量（6mg）」を使用する方法（註1）などがCOVID-19に効果があるかどうかを評価するためのRECOVERY（Randomised Evaluation of CoVid-19 therapy：新型コロナウイルス感染症治療の無作為評価）と称するランダム化比較試験が開始されました。

この試験は、英国の175を超える国立病院が参加し、11,500人を超える患者が登録されて実施されていました。この試験の詳細が査読論文として6月22日に公表された[1]（註2）ので検討しました。

註1：デキサメタゾン6mgはプレドニゾロンで40mgに相当する。これは、一般的なステロイド剤の用量としては決して少量ではない。しかし「低用量ないし少量」という表現がしばしば用いられている理由は、ショックなどの際に（無効であるのに）しばしば用いられる大量のステロイド剤（プレドニゾロン1250mgに相当するメチルプレドニゾロン1000mgを3日間用いる「パルス療法」）に比較して少ないという意味である。ストレス時に人が1日に必要とするステロイドの量に相当する。一般的には、短時間作用型のヒドロコルチゾンを1日200mg（プレドニゾロン40mg相当）用い、不要になれば中止する。

註2：十分な患者登録により確実な結果が得られたので、デキサメタゾンの効果を評価するためのこの試験は、すでに中止されている。

重症例には効果あり

デキサメタゾン6mgを経口または静脈注射で1日1回10日間使用するデキサメタゾン群に無作為に割り付けられた2104人と、通常療法のみ（通常療法群）に無作為に割り付けられた4321人の患者とで28日目までの死亡率が比較されました。

28日目までの死亡率は、侵襲的人工呼吸器装着患者では、通常療法群の41%に比べてデキサメタゾン群29%と3分の1減少していました。

酸素吸入のみが必要な患者では、通常療法群25%に

対して約2割減少の21.5%でした。

しかし、死亡率は最も低かった酸素吸入を要しない患者では、通常療法群13%に比してデキサメタゾン群は17%と、2割程度増える傾向がありました（図）。

デキサメタゾン群と通常療法群の背景因子で違いがあったのは、年齢がデキサメタゾン群66.9歳、通常療法群65.8歳と、デキサメタゾン群で1歳高かった点くらいで、重症度や合併症の程度は同じでした。また、年齢で調整した死亡予後は、未調整時とほとんど差がなかったことも報告されています。

感染症患者に対するこれまでのステロイドの評価

薬のチェック速報版No184[2]、本誌89号[3]すでに述べたとおりですが、少し補足しながらまとめておきます。

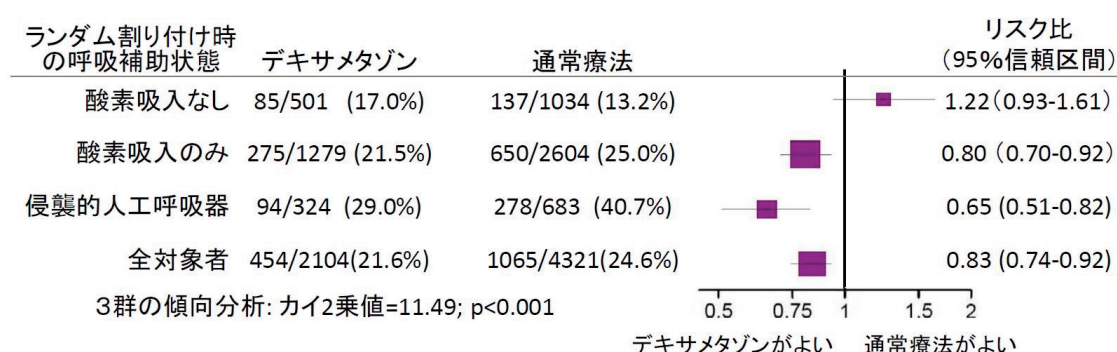
1) ウイルス感染の初期では死亡を増やす

感染症、特にインフルエンザや手足口病などのウイルス感染症では発熱初期に解熱目的でステロイド剤を使うと感染症が重症化し、死亡率も高まります。

インフルエンザでは重症化の危険度が6.5倍になったことが疫学調査でわかっています[2,4]。手足口病の動物実験では、感染させて、1日後、3日後、8日後などからステロイド剤を開始したところ、開始が早いほど死亡率が高かったことが繰り返し確かめられています。3つの実験を総合解析すると、1日目に開始すると、ステロイド剤を使わない場合の70倍死亡が増えていました[2,5]。

感染初期は、体の免疫力（防御機能）を総動員してウイルスを減らすことに集中しなければならないときです。その時に免疫反応、炎症反応をステロイド剤で抑制するとウイルスが減らなくなります。ステロイド剤の、こうした作用機序から考えても、ヒトでの結果や

図：COVID-19に対するデキサメタゾン6mg10日間療法の効果（重症度別）



動物実験の結果は十分に納得のいくことです。

2) インフルエンザでは重症化後の使用も死亡を増やす

インフルエンザが重症化し入院後にステロイド剤を使った場合は、使わなかった場合に比べて死亡の危険度は4.8倍でした。より正確な分析（使用のタイミングをそろえた分析）でも、2.2倍でした [2,6]。

3) 敗血症性ショックへの大量ステロイド剤は害

敗血症性ショックに対してステロイド剤を大量使用するパルス療法は、死亡率を高めて危険です。日本の添付文書上でも、「クレアチニン値の高値 (> 2.0mg/dL) を示す敗血症症候群及び感染性ショックの患者で本剤の大量投与により死亡率を増加させたとの報告がある」と引用文献を示して警告しています [2,7]。

4) 副腎不全を起こした重症患者には有効

敗血症性ショックなどの重症患者で、特に副腎不全を起こした患者を対象に、内因性ステロイドの不足分を補う程度のステロイド（プレドニゾロン換算で1日40～50mg相当量）を使用する方法の是非に関しては、生理食塩液を対照としてランダム化比較試験（RCT）が多数実施されています。プラセボ対照試験でバイアスの危険性が少ないRCTのみを総合解析した結果では、入院後28日までの死亡率を9%程度減らしたとされています（総合リスク比0.91:95%信頼区間：0.84, 0.98, $p=0.01$, $I_2=0\%$ ） [2,8]。

実際、Annane ら [9] は、副腎不全があるかどうかの判定に副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）を用いて、副腎不全「あり」と「なし」が均等に割り付けられるように工夫したRCTで、副腎不全「あり」群の人には、ステロイド剤が有効（死亡率を有意に減少、ハザード比0.67、 $p=0.02$ ）との結果を得ましたが、副腎不全「なし」群には無効でした（ $p=0.81$ ） [5]。

ショック状態では、フルに副腎を働かせて生命を維持しようとしているのですが、自前のステロイドが枯渇していると、生命維持に支障をきたすのですから、医学的にみて、十分根拠のあることです。

5) サイトカイン・ストームを減らすためではない

COVID-19 では、インターロイキン -6 などのサイトカインがたくさん出るサイトカイン・ストームが、全身の臓器を攻撃して炎症を起こしており、ステロイドがそのサイトカイン・ストームを防止する効果があるのではないかと、という考えが一部にはあります [10]。

しかし、これは根本的に間違っています。

SARS や MERS でステロイド剤を多用してかえってウイルス排除が遅れ、重症化したとの経験から、WHO のガイドラインをはじめ、各国の COVID-19 に関するガイドライン 18 件のうち 15 件で、COVID-19 に対してステロイド剤は避けるべき、とされています [11]。

前述の Annane ら [9] の試験結果でも明らかのように、ステロイド剤が重症感染症に対して有効であるのは、サイトカイン・ストームを抑えるのではなく、生命維持に必須のステロイドが欠乏している人に補充療法として使用するからです。

RECOVERY 試験の人工呼吸器群の多くは副腎不全例？

今回の RECOVERY 試験の人工呼吸器装着患者では、死亡のリスク比が 0.65 と著しい改善効果を示しています。これは、Annane らの副腎不全「あり」群における死亡率改善効果とほぼ一致していますので、COVID-19 の重症例では、副腎不全を伴っていた例が多かったのであろうと推察できます。

参考文献

- 1) Horby P, Lim WH, Emberson J et al. RECOVERY Collaborative Group. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 Preliminary Report. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>
- 2) 薬のチェック編集委員会、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）、してはいけない5つのポイント、薬のチェック速報版、No184、2020.3.15号 <https://www.npojip.org/sokuho/200315.html>
- 3) 薬のチェック編集委員会、緊急提言「新型コロナウイルス感染症にどう対処するか」、薬のチェック2020：20（89）：55-60.
- 4) Han K et al. Early use of glucocorticoids was a risk factor for critical disease and death from pH1N1 infection. Clin Infect Dis. 2011;53(4):326-33.PMID: 21810744
- 5) Shen FH, Shen TJ, Chang TM, Su JJ, Chen SH. Early dexamethasone treatment exacerbates enterovirus 71 infection in mice. Virology. 2014 Sep;464-465:218-227. PMID: 25104614
- 6) Lansbury L et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 2. Art.No.: CD010406. PMID: 30798570
- 7) Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 1987 Sep 10;317(11):653-8. PMID:3306374
- 8) Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y, Pirracchio R, Rochwerg B. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 12. Art. No.: CD002243. PMID:31808551
- 9) Annane_D, Sebille_V, Charpentier_C, Bollaert_PE, François_B, Korach_JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002;288(7):862-71. PMID:12186604
- 10) Kolilekas L, et al. Can steroids reverse the severe COVID-19 induced "cytokine storm"? J Med Virol. 2020 June 12. PMID: 32530507
- 11) Dagens A, Sigfrid L, Cai E, et al. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produced early in the covid-19 pandemic: rapid review. Bmj 2020; 369: m1936.