

February 22, 2021

## COVID-19 における治療量ヘパリンの効果: multiplatform RCT の中間報告

順天堂大学 救急・災害医学  
射場敏明

COVID-19 では血栓・塞栓症のリスクが高いことが知られ、海外のガイドラインではヘパリンや低分子量ヘパリンの予防的投与量による積極的な予防的抗凝固療法実施が推奨されている。しかしながらこのような予防療法を実施しても ICU 入室例では依然として血栓症の発症率が高く、重症例においては治療量への用量アップの必要性が議論されてきた<sup>1)</sup>。そしてこの疑問に答えるべく、3つの多国籍間大規模無作為オープンラベル比較試験 (ACTIV-4, REMAP-CAP, ATTACC) が実施され、2800 例以上が集積された時点で中間解析が行われ、その結果が報告された (<https://www.attacc.org/presentations>)。これらの試験はその基本プラットフォームを共有する形で実施されており、主要評価項目は 21 日までの臓器補助離脱日数 (organ support free days, OSFD) とされていた。さて中間解析結果によると、中等症症例においては D-dimer 値とは関係なく治療量において良好な結果が得られたとのことである (Odds ratio: 1.57 [low D-dimer group], 1.53 [high D-dimer group])。また中等症においては生存率においても改善傾向がみられたとされている (5.7% vs 7.7%)。一方重症例においては、治療量による優位性は認められず、OSFD についてはむしろ悪化することが報告されており (Odds ratio: 0.76)、これは大半の研究者の予想を裏切る結果であった。尚、中等症症例における出血イベントに関しては、治療用量においても 2% 未満であり (重症例においては 3.7%)、許容しうるレベルであったとされている。このように中等症のみで用量アップによる改善効果が得られたことに対する考察としては、抗凝固療法については実施のタイミングが重要であり、進行した状態で実施してもすでに時期を失っているであろうとの指摘がある<sup>2)</sup>。ただし重症例においても治療量によって血栓・塞栓症の発生は減少することが示されており (6.7% vs 11.8%)、単純に治療量の有用性を否定することはできないかもしれない。今回の試験でもう一点興味深いことは、主要評価項目は血栓・塞栓の発生率ではなく、OSFD とされていた点であり、これは抗凝固療法の目的が単なる macrothrombus の予防ではなく、COVID-19 の重症化に関わる microthrombosis の抑制に置かれていることを示しており、治療コンセプトの変化として注目される。今回の報告は未だ中間報告ではあるが、すでに上記 3 つの無作為比較試験では重症例の治療用量への登録が中断されており (<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-activ-trial-blood-thinners-pauses-enrollment-critically-ill-covid-19-patients>)、今後は実地臨床においてもその方向性に影響を及ぼすことになると思われる。

## 参考文献

1. Thachil J, Juffermans NP, Ranucci M, Connors JM, Warkentin TE, Ortel TL, Levi M, Iba T, Levy JH. ISTH DIC subcommittee communication on anticoagulation in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Sep;18(9):2138-2144.
2. Connors JM, Iba T, Gandhi RT. Thrombosis and COVID-19: Controversies and (Tentative) Conclusions. *Clin Infect Dis.* 2021 Feb 4:ciab096. doi: 10.1093/cid/ciab096.