

日本感染症学会「COVID-19 に対する薬物治療の指針」に関する考察 急性ウイルス感染症の治療原則からの検証

向野賢治

福岡記念病院感染制御部

Consideration of the Japanese Association of Infectious Diseases’ “Guidelines for Drug Treatment of COVID-19” —Verification Based on the treatment principle of acute viral infections

Kenji KONO,
Infection Control Department, Fukuoka Kinen Hospital

(Received 30 October 2024; Revised 6 March 2025; Accepted 1 May 2025)

* Address to correspondence

Kenji KONO

1-1-35 Nishijin, Fukuoka Sawara-ku, Japan, 814-0002

Phone: +81-92-821-4731

e-mail: kenzi.kono@gmail.com

Abstract

In January 2020, Japan confirmed an outbreak of coronavirus disease (COVID-19). In February of the same year, the Japanese Association for Infectious Diseases published the “Guidelines for Antiviral Treatment of COVID-19, First Edition”. However, these guidelines recommended antiviral therapy only for patients with hypoxemia requiring oxygen therapy. Virology experts have criticized the approach emphasizing that antiviral agents to be administered as soon as possible before a patient develops hypoxemia. However, the early administration of antiviral therapy is a fundamental principle of treating acute viral infection as it suppresses viral replication and activity. In the case of severe viral infections like COVID-19, compromised innate immunity may further augment viral replication with a risk of causing uncontrolled immune activation and cytokine storms during the adaptive immune response phase. This abnormal immune response may lead to severe systemic inflammation with autoimmune-like consequences, increasing the risk of fatal complications. The progression of COVID-19 can be categorized into two phases, early and late. The early phase includes the incubation and early symptomatic stage which is primarily dominated by innate immunity. The later phase consist of cellular immune and cytokine storm phases which is dominated by adaptive immunity. Antiviral therapy must be started in the early phase to minimize viral load and prevent disease progression. If cytokine storm is suspected in the subsequent phase, immediate administration of immunosuppressive agents needs to be initiated to counteract immune activation. By modulating this stage-specific therapeutic approach, clinicians can enhance patient recovery and manage severe acute viral infections such as COVID-19 effectively.

Key words: COVID-19, Antiviral drugs, Innate immunity, Adaptive immunity, Cytokine storm

抄録

2020年1月に新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行がわが国で確認され、同年2月には日本感染症学会が「COVID-19に対する抗ウイルス薬による治療の考え方 第1版」を発表した。しかし、この指針では、抗ウイルス薬の投与は「低酸素血症を引き起こし、酸素投与が必要となる状態」を前提にしていた。この指針に対し、ウイルス学の専門家からは、抗ウイルス薬は酸素投与が必要となる前、すなわち発症早期に投与すべきだとの反対意見が示された。急性ウイルス感染症における治療原則として、発症早期に抗ウイルス薬を投与することによりウイルスの増殖が抑制され、重症化を回避することが確認されている。特にCOVID-19のような高病原性のウイルス感染症においては、自然免疫が抑制されるとウイルスの増殖が促進され、獲得免疫期において過剰な免疫反応やサイトカインストームが引き起こされ、自己免疫的な重篤な全身炎症状態となり、致命的となる可能性が高まる。このため、COVID-19の臨床経過を自然免疫が主に作用する前期（潜伏期・発症早期）と、獲得免疫が主に作用する後期（細胞性免疫期・サイトカインストーム期）に分類した場合、抗ウイルス薬は前期に投与し、ウイルス量を減少させて重篤な病態の引き金を回避することが求められる。さらに、後期においてはサイトカインストームの発生が疑われる際、速やかに免疫抑制薬を投与し、過剰な免疫反応を抑制することが必要である。COVID-19のような急性ウイルス感染症の治療においては、このような病期に基づく治療戦略が不可欠である。

序文

COVID-19は重症肺炎・急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome, ARDS）・多臓器不全・血栓症などの重篤な病態を引き起こすウイルス感染症であり、2019年の発生以来世界各地で多数の生命が失われた。この期間中、公的機関や学術団体から多くの治療ガイドラインや指針が発表されてきたが、その中には従来のウイルス感染症治療の概念とは異なるものも多く含まれていた。

高い病原性を持つウイルス（例えば、エボラ出血熱や鳥インフルエンザ）は、発症後迅速にサイトカインストームを引き起こし、重篤な多臓器障害を発生させ、最終的に致命的な結果を招くことが知られている¹⁾。また、季節性インフルエンザによるインフルエンザ脳症も、発熱から24時間以内に発症し²⁾、サイトカインストームが関与しているとされている³⁾。感染症を致命的な結果に至らせないためには、サイトカインストームの発生を防ぐことが極めて重要である。サイトカインストームの予防において最も効果的な方法は、ウイルス量を減少させることであり、そのためには抗ウイルス療法を可能な限り早期に開始することが不可欠である¹⁾。さらに、サイトカインストームの発生が疑われる場合には、速やかに免疫抑制薬を投与し、過剰な免疫反応を制御することが求められる。この治療の原則は表1に示す通りである。COVID-19もまた、高い病原性を有するウイルスの一つであることは、パンデミック初期の中国の報告から明らかとなっていた⁴⁾。

日本におけるCOVID-19の初症例は、2020年1月14日に中国・武漢滞在歴のある男性において確認された。渡航歴のない日本人による初感染例は、同年1月28日に報告された。日本感染症学会は、同年2月26日に「COVID-19に対する抗ウイルス薬による治療の考え方」（以下、学会指針）第1版⁵⁾を発表し、その中で抗ウイルス薬投与に関す

る指針を示した。この指針では、抗ウイルス薬の投与が酸素投与を要する状態を前提としていた（表2）。しかしながら、急性ウイルス感染症において酸素投与が必要となる時点は、すでに発症から数日が経過しており、病期分類（表1）においては後期に該当する。そのため、酸素吸入が必要となった場合には、免疫抑制剤の投与が検討されるべき段階である。従って、学会指針は急性ウイルス感染症の治療原則と大きく異なる立場を示していた。

この学会指針に対して、2020年3月17日、厚生労働省は「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第1版」⁶⁾において、「（抗ウイルス薬の）治療効果を得るためには、より早期に投与されることが望ましい。この（日本感染症学会の）指針では、呼吸不全の出現（通常は発症後7日以降）を必要条件としているため、早期投与が行われない可能性が高い」と懸念を表明した。また、多くの専門家からも反対意見が示された。ファビピラビルの開発者である白木^{7,8)}は、「（低酸素血症が起こる）時期には抗ウイルス薬よりも、サイトカインと活性酸素による傷害を抗炎症薬や抗サイトカイン抗体（抗IL-6抗体）等で緩和すべきであり」、「発症後3～5日以内に（抗ウイルス薬）治療を開始し、肺炎や神経系・循環器系合併症を防ぎ、後遺症を残さない治療が理想である」と述べている。さらに、日本臨床ウイルス学会の中山^{9,10)}も、同年5月に「抗ウイルス薬の有効性は発症早期でなければ期待できない」とし、投与時期や対象について再考すべきであると強調した。世界保健機関（World Health Organization, WHO）新型インフルエンザ薬物治療ガイドライン委員であり、国際的な治療指針の策定に関与してきた菅谷¹¹⁾は、「抗ウイルス薬の治療においては早期投与が原則である。（学会の）指針は、抗ウイルス薬の一般的な運用原則に反していると言わざるを得ない」と指摘している。

本稿では、学会指針が従来の急性ウイルス感染症治療

の原則を考慮しなかった理由に焦点を当て、その妥当性を検証する。

酸素吸入を抗ウイルス薬投与の必要条件とした学会指針の背景

表2に示される学会指針の引用文献として、中国疾病予防管理センターのCOVID-19疫学レポート¹²⁾が挙げられている。しかしながら、当該レポートでは抗ウイルス薬の投与時期について具体的な言及がなされていないため、この文献を抗コロナウイルス薬の投与指針(表2)の引用文献とすることは適切ではないと考えられる。

同レポートでは、武漢を中心としたCOVID-19流行初期の疫学的状況が記載されている。2019年12月に初めて確認されたCOVID-19は、わずか40日間で72,314例の症例が報告された。この急速な感染拡大を踏まえ、報告書は次のように記載した。「幸運なことに、COVID-19患者の81%は軽症であり、全体的な致死率は2.3%と比較的低かった。死亡者1,023人の大多数は60歳以上であり、高血圧、心血管疾患、糖尿病などの基礎疾患を有していた。さらに、重篤な症例の致死率は49%と最も高い。しかし、軽症および中等症の患者においては死亡例が報告されていない。」

この疾患COVID-19の多くが軽症であること、ならびに高齢者や基礎疾患を有する患者への重点的な対応が求められるとする報告は、未知の病原体による感染症に対する一定の安心感と対応の指針を我々にもたらしたかもしれない。しかしながら、COVID-19は軽症から重症、さらには重篤へと急速に進行する可能性があり、「軽症例および中等症例では死亡例がない」という表現は正確性を欠く。(重症度分類に関しては、日本と諸外国で異なる点があるため、文献を解釈する際には注意が必要である。詳細は表3～5を参照のこと)。

一方、同時期に中国の医療機関から報告された別の研究⁴⁾によれば、41例のCOVID-19患者のうち約50%が呼吸困難を呈し、発症後約1週間でサイトカインストームを誘発し重症化するケースが認められた(死亡率15%)。この報告は、COVID-19が病原性の高いウイルス感染症であるという本質を的確に捉えているといえる。

WHOは、2020年5月に公表した暫定ガイドライン¹³⁾において、軽症例に対しては対症療法による対応を推奨した。また、抗ウイルス薬の使用に関しては、クロロキン、レムデシビル、ファビピラビルなどの既存薬について、臨床試験の枠組み以外での使用を控えるよう勧告した。その背景として、これらの薬剤に関する発表文献の多くが観察研究に基づくものであり、エビデンスの質が低いことが挙げられる。そのため、臨床試験以外でこれらの薬剤を使用する場合には、倫理委員会の承認やイン

フォームド・コンセントの取得など、一定の倫理的基準を満たすことが求められた。

米国感染症学会(The Infectious Disease Society of America, IDSA)が2020年4月21日に発表した治療指針¹⁴⁾においても、「既存の抗ウイルス薬は臨床試験の枠組み内でのみ使用することが可能である」とされた。また、肺炎患者への副

表1 高病原性の急性ウイルス感染症の治療原則

治療薬	病期分類	前期 (ウイルス増殖期)	後期 (サイトカインストーム期)
		有効	無効
抗ウイルス剤		有効	無効
免疫抑制剤		無効	有効

表2 日本感染症学会・抗コロナウイルス薬の投与指針

日本感染症学会「COVID-19に対する抗ウイルス薬による治療の考え方」第1版⁵⁾より

現時点では、患者の臨床経過中における抗ウイルス薬を開始すべき時期は患者が低酸素血症を発症し、酸素投与が必要であることを必要条件とする¹²⁾。そのうえで以下のように考える。

1. 概ね50歳未満の患者では肺炎を発症しても自然経過の中で治癒する例が多いため、必ずしも抗ウイルス薬を投与せずとも経過を観察してよい
2. 概ね50歳以上の患者では重篤な呼吸不全を起こす可能性が高く、死亡率も高いため、低酸素血症を呈し酸素投与が必要となった段階で抗ウイルス薬の投与を検討する。
3. 糖尿病・心血管疾患・慢性肺疾患、喫煙による慢性閉塞性肺疾患、免疫抑制状態等のある患者においても上記2に準じる。
4. 年齢にかかわらず、酸素投与と対症療法だけでは呼吸不全が悪化傾向にある例では抗ウイルス薬の投与を検討する。

表3 中国疾病予防管理センターの重症度分類¹²⁾

重症度分類	症状、病態
軽症 mild	肺炎なし、軽症肺炎
重症 severe	呼吸困難、頻呼吸毎分30以上、酸素飽和度93%以下、 PaO_2/FiO_2 比300未満
重篤 critical	呼吸不全、敗血症性ショック、多臓器障害/不全

表4 IDSAの重症度分類¹⁴⁾ WHO-中国合同ミッションの基準に準ずる

重症度分類	症状、病態
軽症～中等症 mild to moderate	肺炎なし、および軽症肺炎
重症 severe	頻呼吸、安静時酸素飽和度 $\leq 93\%$ 以下、 PaO_2/FiO_2 比 $<300\text{mmHg}$
重篤 critical	機械換気を要する呼吸不全、敗血症性ショック、集中治療を要する他の臓器障害/不全

表5 わが国の重症度分類¹⁷⁾

重症度分類	酸素飽和度	臨床病態
軽症	$SpO_2 \geq 96\%$	呼吸器症状なし or 咳のみで呼吸困難なし いずれの場合であっても肺炎所見を認めない
中等症Ⅰ 呼吸不全なし	$93\% < SpO_2 < 96\%$	呼吸困難、肺炎所見
中等症Ⅱ 呼吸不全あり	$SpO_2 \leq 93\%$	酸素投与が必要
重症		ICU入室 or 人工呼吸器が必要

日本の軽症および中等症Ⅰは、中国疾病予防管理センター・IDSAの軽症あるいは軽症-中等症に該当する。
中等症Ⅱは重症に、重症は重篤にそれぞれ該当する。

腎皮質ステロイドの使用は推奨されない一方で、ARDSに対しては使用が推奨された。

米国食品医薬品局は、同年5月1日にレムデシビルの緊急使用許可を承認した。その後、IDSAが6月22日に公表した治療指針¹⁵⁾では、重症患者に対するレムデシビルの使用が条件付きで推奨された。具体的には、酸素投与を受けている患者には5日間のレムデシビル投与が推奨され、機械換気や体外式膜型人工肺を必要とする患者には10日間の投与が推奨された。

日本においても、厚生労働省は2020年5月7日に、酸素投与を必要とする患者に対するレムデシビルの特例承認を決定した。その後、2020年5月8日に公表された学会指針第3版¹⁶⁾において、レムデシビルが特例承認制度に基づき薬事承認されたことが明記された。また、厚生労働省の「診療の手引き」第2版（2020年5月18日）¹⁷⁾にも、レムデシビルが「日本国内で入手可能な適応薬」として薬事承認されたことが記載されている。適応対象は、酸素飽和度94%以下で酸素吸入を要する患者であり、日本の重症度分類における中等症Ⅱおよび重症患者（表5参照）に相当する。

米国においてレムデシビルが重症患者への投与に関して承認されたことを受け、日本においても同様の学会指針が策定された。しかしながら、本邦における流行初期（2020年2月）において、*in vitro*で新型コロナウイルスに対する有効性が示唆された薬剤はロピナビル/リトナビルおよびファビピラビルの2剤に限られており、臨床試験において有効性が確認された薬剤は存在しなかった⁵⁾。また、ウイルスの特性や感染経路に関する知見が不十分であり、インフルエンザとの鑑別診断も困難であった。さらに、検査体制には多くの課題が存在していた。抗原定性検査（2020年5月13日より保険適用）は発症から2日以降の有症状者に対して一定の有用性が認められたものの、無症状者には適用が難しかった。また、PCR検査（2020年3月6日より保険適用）の整備が遅延し、その実施は主に行政機関や公的医療機関に依存していた¹⁸⁾。このように、検査体制が十分に整備されていない状況下では、早期診断が困難であり、その結果、治療開始の遅延は避けられなかったと考えられる。

学会指針の変遷

その後、学会は抗ウイルス薬の投与対象を段階的に拡大していった。

2021年2月1日に公表された学会指針第7版¹⁹⁾では、「COVID-19では、発症後数日はウイルス増殖が、そして発症後7日前後からは宿主免疫による炎症反応が主病態であると考えられている。したがって、発症早期には抗ウイルス薬、そして徐々に悪化のみられる発症7日前後

以降の中等症・重症の病態では抗炎症薬の投与が重要となる」と、高病原性の急性ウイルス感染症に対する治療原則が明確に記述された。しかしながら、この時点ではレムデシビルの投与は依然として酸素投与が必要な中等症Ⅱおよび重症例に限定されていた。

学会指針第8版（2021年7月31日）²⁰⁾では、レムデシビルの推奨対象が中等症Ⅰ（肺炎あり、酸素投与なし）まで拡大された。さらに、一般臨床医が広く参照する厚生労働省「診療の手引き」第6版（2021年11月2日）²¹⁾においても、レムデシビルの中等症Ⅰに対する推奨が明記され、抗ウイルス薬の投与に関する「酸素投与が必要条件である」という制約が撤廃された。

学会指針第12版（2022年1月21日）²²⁾では、初めて抗ウイルス薬（レムデシビル、モルヌピラビル）の軽症例への早期投与が承認された。特にモルヌピラビルは、重症化リスク因子を有し、発症5日以内の患者に対して推奨された。これは、学会指針において軽症患者に対する抗ウイルス薬の使用が正式に推奨された初めての事例である。また、レムデシビルについては「すでに挿管や高流量酸素投与に至った重症例では、治療効果が期待できない可能性が高い」との記述が追加された一方、肺炎例に対しては「目安として5日目まで投与し、症状の改善が認められない場合には10日目まで延長する」との推奨がなされた。

続く学会指針第13版（2022年2月10日）²³⁾では、新たに抗ウイルス薬ニルマトレルビル/リトナビルの早期投与（発症5日以内）が推奨された。同様に、厚生労働省「診療の手引き」第7版（2022年2月28日）²⁴⁾においても、モルヌピラビル、ニルマトレルビル/リトナビル、レムデシビルの軽症例への投与が推奨された。

さらに、学会指針第15版（2022年11月22日）²⁵⁾では、新規抗ウイルス薬エンシトレルビルが追加推奨され、その投与対象は「発症から3日以内の重症化因子のない症例」とされた。

このように、学会指針は段階的に改訂を重ね、現在ではすべての抗コロナウイルス薬の発症早期投与を推奨する方針となっている。なお、米国疾病予防管理センターの最新の一般向けウェブサイト²⁶⁾では、「Don't Delay（遅らせるな）」とのタイトルのもと、経口抗ウイルス薬の投与は発症後5～7日以内に開始するべきであり、症状が軽度であっても速やかに治療を開始することが推奨されている。掲載されている薬剤には、ニルマトレルビル、レムデシビル、モルヌピラビルが挙げられ、「Start as soon as possible（可能な限り早く開始せよ）」との記載がある。一方、日本で承認されたエンシトレルビルについては、同ウェブサイトには記載がない。

自然免疫期と獲得免疫期における薬物療法

COVID-19に対する免疫応答は、ウイルス感染直後に自然免疫系が活性化されることから始まる。自然免疫系の主要な細胞群（NK細胞、マクロファージ、樹状細胞、好中球）が動員され、I型インターフェロンおよび炎症性サイトカインが産生される。このうちI型インターフェロンはウイルスの増殖を抑制し、サイトカインは発熱や咽頭痛、咳嗽などの症状を引き起こす。自然免疫が適切に機能すれば、感染は重症化せずに収束することが多い（図1A）^{27,28)}。

しかしながら、高齢者や糖尿病患者などの重症化リスクを有する症例では、感染初期に自然免疫応答が適切に誘導されないことが指摘されている。その結果、I型インターフェロンの産生が低下し、ウイルスの増殖と拡散を十分に抑制できない。高ウイルス量が持続した状態で獲得免疫が誘導され、免疫系は長期間活性化し、炎症性サイトカインが過剰に生産される（サイトカインストーム）^{28,29)}。この結果、ARDS、血栓症、多臓器不全などの重篤な病態を引き起こす（図1B）。

興味深いことに、重症化因子の一つである加齢は、免疫能の低下、すなわち免疫老化を引き起こすことが知られている。免疫老化は、慢性炎症を介して他の重症化因子である糖尿病や動脈硬化症といった生活習慣病の一因ともなることも指摘されている³⁰⁾。また、免疫老化は、T細胞の自己・非自己識別能が低下し、ウイルスそのものによる直接的な細胞傷害を超えて生体に自己免疫的な破壊作用（間接障害）を促進する可能性がある³¹⁾。

自然免疫抑制と重症化のメカニズムについては、ヘルペスウイルス感染症におけるphoto-distribution（紫外線による自然免疫の抑制によって皮疹が拡大悪化、すなわち重症化する現象）やabortive infection（抗ウイルス薬投与によって水疱形成を伴わず、すなわち重症化せずに治癒する現象）に関する知見からも示唆されている²⁹⁾。これらの知見に基づき、感染初期の自然免疫期における適切な抗ウイルス薬の投与は、ウイルスの増殖を抑制し、ウイルス量を減少させることで、獲得免疫期における過剰な免疫応答（サイトカインストーム）の誘発を防ぎ、ひいては重症化を予防する重要な戦略となると考えられる。

急性ウイルス感染症では、自然免疫期（前期）から獲得免疫期（後期）へと急速に移行することが多い。このため、獲得免疫期における適切な免疫抑制薬の投与は、自然免疫期における抗ウイルス薬の使用に続く、極めて重要な治療戦略となる³²⁾。

多くの高病原性の急性ウイルス感染症では、発症後数日以内にサイトカインストームが発生することが知られており、COVID-19においても初期は軽症であっても発

図1 COVID-19の病期分類と臨床経過（高橋の分類³⁴⁾に基づく）

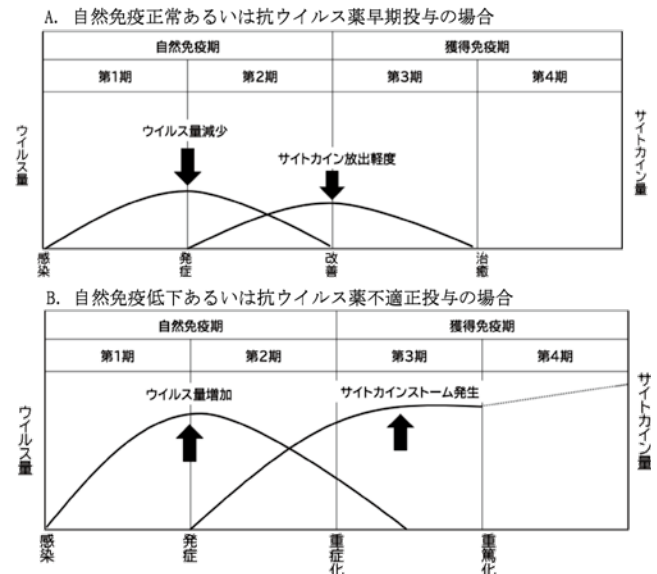


表6 高橋の病期分類に基づくCOVID-19治療指針（一部改変）³³⁾

病期分類	前期		後期	
	第1期	第2期	第3期	第4期
潜伏期（不顕性感染）	発症～風邪症状期（顕性感染）	免疫介在性疾患を併発した時期	重篤な免疫介在性疾患を併発した時期	
ウイルス量	増殖・増加	旺盛・最大量	減少	消失
免疫の種類	自然免疫		獲得免疫（細胞性免疫） 自己免疫	
サイトカイン	なし	あり	サイトカインストーム	
障害の種類		直接障害	直接障害＋間接障害	進行した間接障害
治療	抗ウイルス薬		免疫抑制薬（＋抗血栓薬）	

*直接障害：発熱、味覚・嗅覚障害、頭痛、下痢、蛋白尿、血尿、低血圧、不整脈、肝障害、および意識障害

**間接障害：間質性肺炎、COVID-19関連凝固異常症、それに伴う血栓症、全身の血管炎、脳炎、心筋炎および腎障害、多臓器不全

症約1週間後に急激な病態悪化が認められることがパンデミック初期から明らかになっている¹⁾。

腎移植専門医である高橋は、移植医療の観点から、COVID-19肺炎の病態が、サイトカインストームを伴う移植後サイトメガロウイルス肺炎と極めて類似していることを指摘した³³⁾。さらに、副腎皮質ステロイドの投与によりサイトカインストームを抑制することが、肺炎の重症化を防ぐための有効な治療戦略であると提唱している。さらに、高橋³⁴⁾は、重症度分類ではなく病期分類（ステージ分類）に基づく治療戦略を提案している。具体的には、ウイルス増殖が活発な初期段階では抗ウイルス薬を、細胞性免疫応答が過剰となる後期段階では免疫抑制薬（例：副腎皮質ステロイド）、抗炎症薬（例：IL-6阻害剤）、および抗血栓薬（例：ヘパリン）を投与するという、病態の進行に応じた二段階の治療指針（表6参照）を提示

した。このような病期別の治療戦略はCOVID-19パンデミック初期より国際的に提唱されており^{35,36)}、IDSAの治療ガイドライン³⁷⁾においても、病期分類に基づく薬物療法の原則が明確に示されていた。近年、学会指針にもこの原則がある程度反映されるようになったものの、第1版から第15版までのいずれの版においても、「サイトカイン」や「サイトカインストーム」という用語は明示されていない。

抗コロナウイルス薬の臨床試験について

高橋は、薬剤治験において適切な病期分類を考慮すべきであり、全病期の患者を一律に被験者として選定することは重大な誤りであると主張している³⁸⁾。急性ウイルス感染症の治療原則に則り、抗ウイルス薬は疾病の初期段階に、免疫抑制薬は後期段階に投与すべきである。初期患者に免疫抑制薬を投与する治験や、後期患者に抗ウイルス薬を投与する治験は、不適切である。

しかしながら、学会指針第7版¹⁹⁾においても、COVID-19治療薬の臨床試験に関して「中等症・重症の症例では薬物治療の開始を検討する」とし、重症度分類に基づく臨床試験の実施を推奨している。この指針は第11版まで変更されなかった。この項では、急性ウイルス感染症の治療原則の観点から、抗ウイルス薬の臨床試験論文を再検討する。

COVID-19に対する既存薬および新規薬については、多数の症例報告、観察研究、ランダム化比較試験(RCT)が世界中で実施されてきた。本稿では、学会指針に引用された代表的な論文を検討する。

レムデシビルの重症例における有効性を認めた治験³⁹⁾では、発症から無作為化までの期間の中央値が9日であり、治験登録者の90.1%が重症例であった。また、試験期間中に23.0%の患者が副腎皮質ステロイドを投与されていた。病期分類の観点から、抗ウイルス薬の投与タイミングが遅れ、ほとんどの患者がすでに重症化していたことが示唆される。この段階では、抗ウイルス薬よりも免疫抑制薬(副腎皮質ステロイド)が奏功する可能性が高く、このような治験から得られた結論の信頼性には疑義が生じる。

ヒドロキシクロキンのRCT⁴⁰⁾では、その効果が否定されたが、無作為化時点で約76%の患者が酸素投与を要する重症例であり、約11%の患者がデキサメサゾンや免疫抑制薬を投与されていた。これは、抗ウイルス薬の有効性を評価するには不適切な病期選択であった可能性がある。

その後、レムデシビルは中等症(肺炎あり、酸素飽和度>94%, わが国の中等症Iに相当)の患者に対してRCTが実施され、5日間投与の有効性が示された⁴¹⁾。さ

らに、発症5日以内で重症化リスクを有する患者に3日間投与したRCTでは、プラセボ群と比較して死亡率の有意な低下が認められた⁴²⁾。

初期の臨床試験では病期を考慮しない試験設計が多く見受けられたが、日本発の抗ウイルス薬であるファビピラビルおよびイベルメクチンの試験はどうであったか。

国内におけるファビピラビルの観察研究では、学会指針において中等症・重症例への抗ウイルス剤投与が推奨されている¹⁹⁾にもかかわらず、全16,512例の症例のうち、8,057例(48.8%)の軽症患者に投与が実施された。その結果、軽症例に対して発症から7日以内に投与を行った場合、72.4%の改善率が報告されている⁴³⁾。しかし、軽症患者の発症初期における別の観察研究では、ファビピラビル非使用例と比較して有意な効果は認められなかった⁴⁴⁾。また、軽症患者に対する早期および後期(5日遅れ)投与のRCT⁴⁵⁾では、発熱から無作為化まで1週間を要し、早期投与とは言い難いが、5日遅れの投与と比較して有熱期間の有意な短縮が認められた。結果的に、日本国内での承認には至らなかったが、中国、ロシア、インド⁴⁶⁾など複数の国では承認されている。ファビピラビルは広範な抗RNAウイルス作用(インフルエンザ、重症熱性血小板減少症候群、エボラ、ラッサ熱、狂犬病など)を有し、耐性ウイルスを生じにくい特性があることから、今後も国際的な利用が続くと考えられる⁴⁷⁾。

イベルメクチンに関しては、軽症患者に対する早期投与RCTが実施されたが、有用性は証明されなかった。登録患者の平均年齢は35.5歳と若く、65歳以上の患者は1.1%にとどまり、ほとんどがオミクロン株の感染者であった⁴⁸⁾。オミクロン株はデルタ株と比較して重症化率および致死率が有意に低いことが知られており⁴⁹⁾、抗ウイルス薬の臨床的評価において慎重な検討が求められる。

新規開発された経口COVID-19治療薬に関しては、軽症～中等症Iの患者に対する早期投与のRCTが実施されている。

モルヌピラビルは、重症化リスクを有する軽症・中等症患者を対象に、発症後3日、5日、10日と層別化して解析し、発症後5日以内の治療開始が有効であると結論づけた⁵⁰⁾。

ニルマトレルビル/リトナビルも、モルヌピラビルと同様の方法で発症5日以内の投与が有効であることが示された⁵¹⁾。しかし、オミクロン株感染における観察研究では、65歳以上の患者には有用であるが、若年層には有意な効果が認められなかったと報告されている⁵²⁾。

エンシトレルビルは、軽症・中等症(酸素飽和度94%以上)で発症後5日以内の患者(90%がオミクロン株、平均年齢35.7歳)を対象にRCTが実施され、発熱、咳、

咽頭痛の症状消失がプラセボ群より1日早いことが示された⁴⁹⁾。

先行研究、特に早期投与に関する臨床試験の論文において、「自然免疫」という用語の使用は確認されなかった。今後の臨床試験では、病期分類に基づき、自然免疫期に抗ウイルス薬を投与することを明確に示した研究デザインの採用が望まれる。

結論

COVID-19は高病原性の急性ウイルス感染症の一つであり、その治療には従来の急性ウイルス感染症の治療原則に則った時期に応じた適切な薬剤の投与が不可欠である。具体的には、抗ウイルス薬は疾病の自然免疫期（前期）に、免疫抑制薬は獲得免疫期（後期）に投与することが推奨される。薬剤治療においても病期分類を考慮し、抗ウイルス薬は前期の患者を、免疫抑制薬は後期の患者を対象とすべきである。また、後期患者に対する抗ウイルス薬の治療は、再評価および再試行が必要である。

利益相反の開示

申告すべき利益相反はない。

文献

- 1) Yuan S, Jiang SC, Zhang ZW, et al. Quantification of Cytokine Storms During Virus Infections. *Front Immunol* 2021;12:1-8.
- 2) 森島恒雄, 富樫武弘, 水口雅ら. インフルエンザの経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究班（平成12年度厚生科学研究 厚生省インフルエンザ脳炎・脳症研究班）1999/2000年シーズンにおけるインフルエンザ脳炎・脳症二次調査の概要.
<https://www.pmda.go.jp/files/000147324.pdf> (2025年2月9日閲覧)
- 3) 日本小児神経学会. 小児急性脳症診療ガイドライン 2023. 東京：診断と治療社, 2023.
https://www.childneuro.jp/uploads/files/about/AE2016GL/01ae2023_total.pdf (2025年2月10日閲覧)
- 4) 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.
- 5) 日本感染症学会. COVID-19に対する抗ウイルス薬による治療の考え方 第1版(2020年2月26日)
<https://www.mhlw.go.jp/content/000601417.pdf> (2025年2月1日閲覧)
- 6) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症COVID-19診療の手引き 第1版(2020年3月17日)
- 7) 白木公康. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)治療候補薬アビガンの特徴 日本医事新報 2020;5005:25-31.
- 8) 白木公康. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対するアビガン承認に向けて 日本医事新報 2020;5036:30-37.
- 9) 日本臨床ウイルス学会. COVID-19の治療法に関する臨床ウイルス学会からの提言(2020年5月1日).
<https://clvirol.org/docs/covid19.pdf> (2025年2月1日閲覧)
- 10) 中山哲夫. ファビピラビル（アビガン®）を使いたいけど、使えないのは何故？—早期投与の評価を. 日本医事新報2020;5013:60-61.
- 11) 菅谷憲夫. COVID-19の早期診断と早期治療を実現可能にする二手（後編）. m3.com臨床ニュース, 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）関連情報（2021年5月17日）
<https://www.m3.com/clinical/news/914938> (2025年2月1日閲覧)
- 12) The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020[J]. *China CDC Weekly* 2020, 2: 113-122.
<https://weekly.chinacdc.cn/fileCCDCW/journal/article/ccdcw/2020/8/PDF/COVID-19.pdf> (2025年2月10日閲覧)
- 13) WHO. Clinical management of COVID-19: interim guidance. 27 May 2020.
<https://iris.who.int/handle/10665/332196> (2025年2月1日閲覧)
- 14) Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 (Version 1.0.4). April 21, 2020.
<https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v1.0.4.pdf> (2025年2月1日閲覧)
- 15) Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 (Version 2.0.0). June 22, 2020.
<https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v2.0.0.pdf> (2025年2月1日閲覧)
- 16) 日本感染症学会. COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第3版 (2020年5月8日)
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_200514.pdf (2025年2月1日閲覧)
- 17) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症COVID-19診療の手引き 第2版 (2020年5月18日)

- <https://www.mhlw.go.jp/content/000631552.pdf> (2025年2月1日閲覧)
- 18) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症に関する検査体制の拡充に向けた指針 (2020年9月16日)
<https://www.mhlw.go.jp/content/000672623.pdf>(2025年3月6日閲覧)
- 19) 日本感染症学会. COVID-19に対する薬物治療の考え方第7版 (2021年2月1日)
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_210201.pdf (2025年2月10日閲覧)
- 20) 日本感染症学会. COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第8版 (2021年7月31日)
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_210731.pdf (2025年2月2日閲覧)
- 21) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症COVID-19 診療の手引き 第6版 (2020年5月18日)
<https://www.mhlw.go.jp/content/000851077.pdf> (2025年2月2日閲覧)
- 22) 日本感染症学会. COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第12版 (2022年1月21日)
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_220125_2.pdf (2025年2月10日閲覧)
- 23) 日本感染症学会. COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第13版 (2022年2月10日)
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_220210.pdf (2025年2月10日閲覧)
- 24) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症COVID-19 診療の手引き 第7.0版 (2022年2月28日)
<https://www.mhlw.go.jp/content/000904136.pdf> (2025年2月10日閲覧)
- 25) 日本感染症学会. COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第15版 (2022年11月22日)
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_221122.pdf (2025年2月10日閲覧)
- 26) CDC. Types of COVID-19 Treatment. December 20, 2024.
<https://www.cdc.gov/covid/treatment/index.html> (2025年2月5日閲覧)
- 27) 高島謙, 押海裕之. 新型コロナウイルスと自然免疫応答, 特集 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19). ウイルス2021 ; 71 : 33-40.
- 28) 立川愛. ウイルス-宿主相互作用から見たCOVID-19, 武見基金COVID-19有識者会議 (2021年10月19日)
<https://www.covid19-jma-medical-expert-meeting.jp/topic/7045> (2025年2月11日閲覧)
- 29) Shiraki K, Sato N, Sakai K, et al. Antiviral therapy for COVID-19: Derivation of optimal strategy based on past antiviral and favipiravir experiences. *Pharmacol Ther* 2022;235:108-121.
- 30) 広川勝昱. 老化と免疫, 化学と生物 1998 ; 36 : 297-305.
- 31) 真鍋 一郎. 慢性炎症と加齢関連疾患. 日本老年医学会雑誌 2017 ; 54 : 105-113.
- 32) 高橋公太. 移植医の視点から見た新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) ~初歩的な誤りがパンデミックと重症化を招いた~. *Organ Biology* 2022 ; 29 : 90-106.
- 33) 高橋 公太. 一移植医の立場からみた新型コロナウイルス感染症(COVID-19) ~なぜ重篤化するのか? ~. 腎と透析 2020 ; 89 : 735-743.
- 34) 高橋公太. 新型コロナウイルス間質性肺炎の本態は免疫介在性炎症性疾患である. 日本医事新報 2021 ; 5064 : 26-32.
- 35) Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, et al. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ* 2020;371:m3862.
- 36) Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:1757-1766.
- 37) Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 (Version 1.0.4). August 30, 2022.
<https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v10.0.0.pdf> (2025年2月10日閲覧)
- 38) 高橋公太. COVID-19における薬剤治験のあり方—移植感染症学の視点からみたCOVID-19. 日本医事新報 2021 ; 5077 : 29-37.
<https://www.jmedj.co.jp/journal/paper/detail.php?id=17992> (2025年2月10日閲覧)
- 39) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020 ;383:1813-1826.
- 40) Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2030-2040.
- 41) Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324:1048-1057.
- 42) Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med* 2022;386:305-315.
- 43) Doi Y, Ishihara T, Banno S, et al. Favipiravir Observational Study. Favipiravir for symptomatic COVID-19: A nationwide observational cohort study. *J Infect Chemother* 2023;29:150-156.

- 44) Tsuzuki S, Hayakawa K, Doi Y, et al. Effectiveness of Favipiravir on Nonsevere, Early-Stage COVID-19 in Japan: A Large Observational Study Using the COVID-19 Registry Japan. *Infect Dis Ther* 2022;11:1075-1087.
- 45) Doi Y, Hibino M, Hase R, et al. A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:1-9.
- 46) Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, Patil S, Barkate H. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis* 2021;102:501-508.
- 47) Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther* 2020;209:1-15.
- 48) Mikamo H, Takahashi S, Yamagishi Y, et al. Efficacy and safety of ivermectin in patients with mild COVID-19 in Japan and Thailand. *J Infect Chemother* 2024;30:536-543.
- 49) Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Doi Y, et al. Efficacy and Safety of 5-Day Oral Ensitrelvir for Patients With Mild to Moderate COVID-19: The SCORPIO-SR Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2024;7:1-14.
- 50) Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med* 2022;386:509-520.
- 51) Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022;386:1397-1408.
- 52) Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med* 2022;387:790-798.