



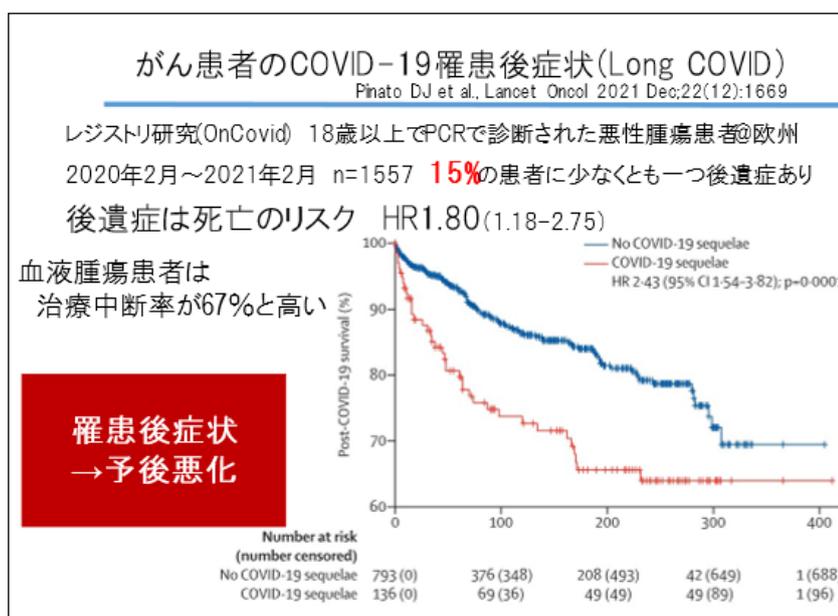
2023年8月21日放送

「がん患者における新型コロナウイルス感染症」

国立がん研究センター東病院 感染症科科長 冲中 敬二

COVID-19 ががん患者に与える影響

がん患者が新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に罹患した場合の問題点として、予後が悪化することが知られています。悪性腫瘍の中でも血液腫瘍患者や肺癌患者において特に予後が悪いことが知られています。肺癌患者7.4万人のメタ解析によると、非がん患者と比較した死亡率の調整オッズ比が4.67(95%信頼区間[CI]:3.61-6.05)、他の固形腫瘍患者との調整オッズ比は1.82(95%CI:1.61-2.06)と有意に高いことが報告されていますが、肺癌と血液腫瘍患者の間に差はありませんでした(調整オッズ比1.07、95%CI:0.85-1.33)(1)。また、直近の殺細胞性化学療法も死亡のリスクとなることいくつかの報告で示されていますので(2)、COVID-19流行期に抗がん剤治療を行う際には、患者へのCOVID-19罹患時の重症化リスクに関する説明が必要と思われます。健常人でもCOVID-19罹患後症状(Long COVID)が問題となりますが、がん患者が罹患後症状を合併した場合死亡のリスクが有意に増加する(ハザード比1.80、95%CI:1.18-2.75)ことが示されています。罹患後症状によってがん治療が中断されてしまうことがその原因の一つとしてあげられ、特に血液腫瘍患者において治療中断率が高いことが報告



されています(3)。流行の中心がオミクロン株に変わり、罹患後症状の有病率は下がったものの(アルファ株～デルタ株の時期 16.8%、オミクロン株の時期 6.2%)、罹患後症状を合併した場合、治療中断割合が 12.1%から 18.4%へと約 1.5 倍増加し、死亡のハザード比が 1.39 (95%CI: 1.10-1.74) と有意なリスクであることが報告されています。

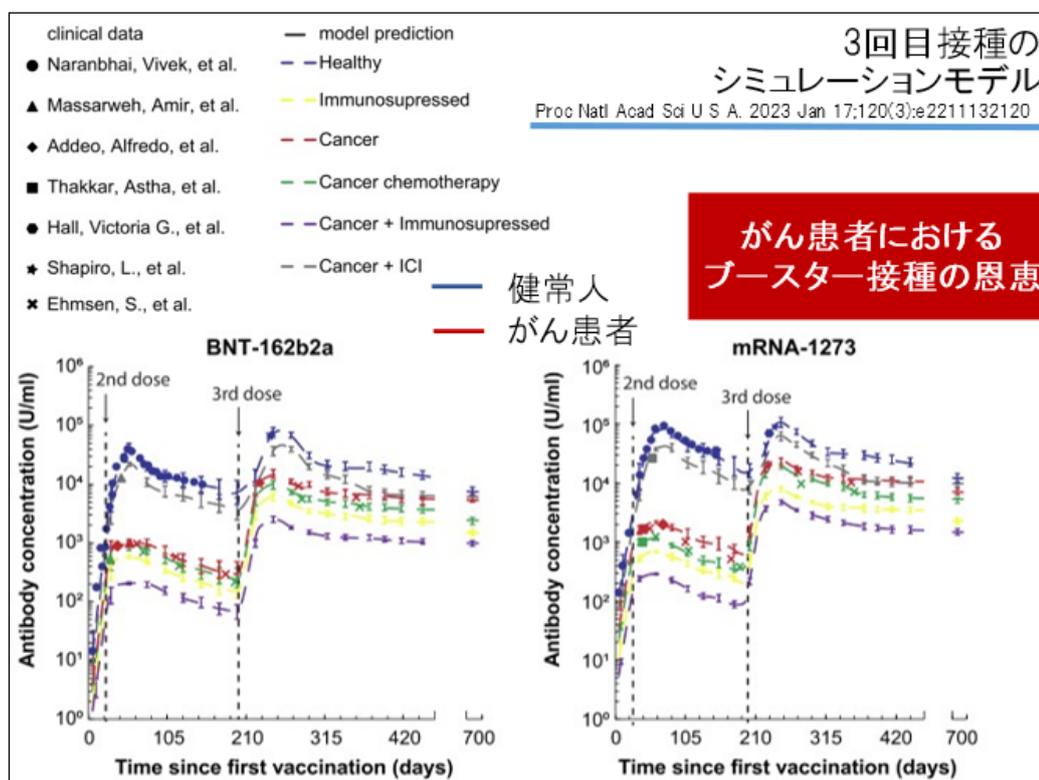
感染管理の視点では、免疫不全患者、特に血液腫瘍患者においてウイルス排泄期間が延長することが知られ、病院内の感染管理上の大きな問題となります。なかでもリンパ系腫瘍患者でウイルス排泄期間が延長することが知られ(4)、ウイルス長期排泄患者では COVID-19 の再燃例が多いことも報告されています(5)。

がん患者におけるワクチンの効果

このようにがん患者に大きな影響を与える COVID-19 感染を予防するためにワクチンの接種が推奨されています。ワクチン登場当初は、がん患者でも有効抗体価獲得割合が固形腫瘍で 98%、血液腫瘍でも 77%と高いことが報告されました(6)。しかし、実際に獲得できる抗体価は健常人と比較して、固形腫瘍患者で 1/4～1/10、血液腫瘍患者では約 1/20 と健常人を大きく下回ることが報告されています(7)。ワクチン接種後に抗体価は徐々に減衰するため、抗体価のピークが低いがん患者ではワクチン効果の持続期間が短くなってしまうことが危惧されます。実際に英国のデータベース研究(主にデルタ株の流行時期)では非がん患者の接種 3～6 か月後のワクチン効果が 61.4%だったのに対し、がん患者では 50%を下回ったことが報告されています(8)。しかし、入院や死亡に対するワクチン効果は 3～6 か月後でもそれぞれ 74.6%、90.3%と高い水準で保たれていることが示されており、重症化リスクのあるがん患者へのワクチン接種が推奨されています。また、がん患者の罹患後症状に対してもワクチン効果が示されていて、罹患後症状全般におけるオッズ比が 0.41 (95%CI: 0.24-0.69)、呼吸器症状では 0.52 (95%CI: 0.28-0.95)、長期疲労 0.49 (95%CI: 0.25-0.97) と有意な減少を示しています(9)。加えて、がん患者におけるデータではないものの、COVID-19 に感染した場合の感染性を有する期間をワクチン接種が短縮させることや(10)、感染性ウイルス量を減少させることなども示されています(11)。このようにワクチン接種は COVID-19 罹患時に問題となる、予後や罹患後後遺症、ウイルス排泄期間のいずれも改善・軽減させてくれる可能性が指摘されており、接種が推奨されます。

また、初回接種後の抗体価は健常人とがん患者の間に数十倍の差があることに触れましたが、ブースター接種後健常人よりもがん患者の抗体価の方がより大きく増加し、その差が縮まる可能性を示したモデル研究が報告されています(12)。ワクチンによる重症化リスク低下に関連する因子として 2 回接種ではハザード比が 0.734(95%CI: 0.325-1.659)と有意差がなかったものの、3 回接種では 0.286(95%CI: 0.127-0.644)と有意差を示したという欧州における血液腫瘍患者のレジストリ研究報告があります(13)。また、初回のブースター接種でも十分な反応がなかった血液腫瘍患者でも 5 か月

後に2度目のブースター接種を行うと、2/3の症例で有効な抗体価を獲得できたという報告もあり(14)、ブースター接種の有効性が示されています。これらの結果からは、がん患者にブースター接種を行うことの利点が見て取れます。



COVID-19 治療の効果

現在 COVID-19 への治療薬として主に抗ウイルス薬と抗体薬の2種類があります。しかしがん患者に限定した治療効果の報告は乏しく、ここではがん患者を含む COVID-19 重症化リスク因子を有する患者における治療効果について説明します。

レムデシビル (ベクルリー®)

コロナ禍の最初の治療薬として登場したレムデシビルを用いた9つのランダム化比較試験のメタ解析では死亡における調整オッズ比は 0.88 (95%CI: 0.78-1.00) と報告されました(15)。この報告のサブ解析では人工呼吸器や高流量酸素を必要とするような重症患者では有意な効果を認めず、酸素なしもしくは低流量酸素を有する重症度の低い患者において死亡における調整オッズ比が 0.80 (95%CI: 0.70-0.93) と効果を認めるという結果でした。

モルヌピラビル (ラゲブリオ®)

英国における50歳以上もしくは18歳以上で並存疾患を有する患者を対象とし、理由を問わない入院もしくは28日以内全死亡を Primary endpoint とした2.6万人を対象とした大規模ランダム化比較試験では、両群に差は見られませんでした(16)。しかし重症化リスク因子を有する8.6万人(うち8千人に投与)を対象とした米国退役軍人医療施

設における後方視的検討（傾向スコアマッチング）では、30 日以内の入院もしくは死亡という Primary endpoint において相対リスクが 0.72 (95%CI: 0.64-0.79) と有意な効果を示しました。この結果はワクチン接種の回数に関係ありませんでした(17)。また、23 万人を対象とした同様の後方視的検討で、感染 30 日以降に残存する罹患後症状も相対リスク 0.86 (95%CI、0.83-0.89) と有意に減少させました(18)。加えて、30 日以降の死亡の相対リスクが 0.62 (95%CI: 0.52-0.74)、同様に 30 日以降の入院の相対リスクが 0.86 (95%CI: 0.80-0.93) といずれも有意な効果を示しています(18)。

ニルマトレルビル・リトナビル（パキロビット®）

モルヌピラビルと同様の大規模ランダム化試験が現在英国で進行中であり、この結果が待たれるところです。一方、モルヌピラビルと同じ研究グループが米国退役軍人医療施設 26 万人を対象として実施した同様の後方視的検討では相対リスクがワクチン未接種者で 0.60 (95%CI: 0.50-0.71)、1-2 回接種 0.65 (95%CI: 0.57-0.74)、ブースター接種 0.64 (95%CI: 0.58-0.71) とモルヌピラビルと同等以上の効果が示されています(19)。加えて 30 日後に残存する罹患後症状の相対リスクが 0.74 (95%CI: 0.72-0.77)、30 日以降の死亡が 0.53 (95%CI: 0.46-0.61)、入院 0.76 (95%CI: 0.73-0.80) と報告されています(20)。

抗体薬

現在米国 NIH の治療ガイドライン（2023 年 3 月 6 日版）では、オミクロン株に対して感受性を有する抗体薬はないとされ、投与は推奨・認可されていません。ところが、血液悪性腫瘍患者の検体を用いた *in vitro* の研究で、現在国内で流行の主流となっているオミクロン株の亜種 XBB に対しソトロビマブ（セビュディ®）が中和能を示す可能性が報告されており(21) 今後有効性に関する臨床データの報告が待たれます。

血液腫瘍患者への治療

上記で述べたように血液腫瘍患者は重症化リスクが高く、再発・再燃のリスクがあることが知られています。血液腫瘍患者の中でも酸素が不要な軽症患者コホート（死亡率 3.4%）を対象とした後方視的検討ではソトロビマブを中心とした抗体薬は、ニルマトレルビル・リトナビルを中心とした抗ウイルス薬よりも治療効果が劣ることが示されています(4)。その一方で死亡率が 9%の血液腫瘍患者コホートを対象とした欧州のデータベース研究では逆に抗ウイルス薬よりも抗体薬の方が効果が高いという相反する結果が報告されています(22)。加えて、血液腫瘍患者を中心とした持続・再燃をきたした患者への治療として、抗ウイルス薬と抗体薬を併用することでより良い治療効果や(23)、ウイルス排出期間が短縮したという報告もあり(24)、難治が予測されるような症例では抗ウイルス薬とソトロビマブなどの抗体薬の併用は選択肢となる可能性があります。

以上、がん患者が COVID-19 に罹患すると、予後への悪影響、罹患後症状、ウイルス

の長期排泄という問題が起こり、ワクチン接種はこれらのリスクを減らしてくれる可能性について解説いたしました。また、今年になり抗ウイルス薬を中心とした治療薬のデータも報告され、より良い効果をもたらす治療法が検討されていることを併せて解説いたしました。本内容が少しでも皆様の日常診療のお役に立てますと幸いです。

1. Wang L, Wang Y, Cheng X, Li X, Li J. Impact of coronavirus disease 2019 on lung cancer patients: A meta-analysis. *Transl Oncol.* 2023;28:101605.
2. Chavez-MacGregor M, Lei X, Zhao H, Scheet P, Giordano SH. Evaluation of COVID-19 Mortality and Adverse Outcomes in US Patients With or Without Cancer. *JAMA Oncol.* 2022;8(1):69-78.
3. Pinato DJ, Tabernero J, Bower M, Scotti L, Patel M, Colomba E, et al. Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):1669-80.
4. Mikulska M, Testi D, Russo C, Balletto E, Sepulcri C, Bussini L, et al. Outcome of early treatment of SARS-CoV-2 infection in patients with haematological disorders. *Br J Haematol.* 2023;201(4):628-39.
5. Lee CY, Shah MK, Hoyos D, Solovyov A, Douglas M, Taur Y, et al. Prolonged SARS-CoV-2 Infection in Patients with Lymphoid Malignancies. *Cancer Discov.* 2022;12(1):62-73.
6. Addeo A, Shah PK, Bordry N, Hudson RD, Albracht B, Di Marco M, et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in patients with cancer. *Cancer Cell.* 2021;39(8):1091-8 e2.
7. Barriere J, Carles M, Audigier-Valette C, Re D, Adjtoutah Z, Seitz-Polski B, et al. Third dose of anti-SARS-CoV-2 vaccine for patients with cancer: Should humoral responses be monitored? A position article. *Eur J Cancer.* 2022;162:182-93.
8. Lee LYW, Starkey T, Ionescu MC, Little M, Tilby M, Tripathy AR, et al. Vaccine effectiveness against COVID-19 breakthrough infections in patients with cancer (UKCCEP): a population-based test-negative case-control study. *Lancet Oncol.* 2022;23(6):748-57.
9. Cortellini A, Tabernero J, Mukherjee U, Salazar R, Sureda A, Maluquer C, et al. SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529)-related COVID-19 sequelae in vaccinated and unvaccinated patients with cancer: results from the OnCovid registry. *Lancet Oncol.* 2023;24(4):335-46.
10. Sararat C, Wangkanai J, Wilasang C, Chantanasaro T, Modchang C. Individual-based modeling reveals that the COVID-19 isolation period can be shortened by

community vaccination. *Sci Rep.* 2022;12(1):17543.

11. Puhach O, Meyer B, Eckerle I. SARS-CoV-2 viral load and shedding kinetics. *Nat Rev Microbiol.* 2022.
12. Voutouri C, Hardin CC, Naranbhai V, Nikmaneshi MR, Khandekar MJ, Gainor JF, et al. Mechanistic model for booster doses effectiveness in healthy, cancer, and immunosuppressed patients infected with SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023;120(3):e2211132120.
13. Blennow O, Salmanton-Garcia J, Nowak P, Itri F, Van Doesum J, Lopez-Garcia A, et al. Outcome of infection with omicron SARS-CoV-2 variant in patients with hematological malignancies: An EPICOVIDEHA survey report. *Am J Hematol.* 2022;97(8):E312-E7.
14. Thakkar A, Pradhan K, Duva B, Carreno JM, Sahu S, Thiruthuvanathan V, et al. Study of efficacy and longevity of immune response to 3(rd) and 4(th) doses of COVID-19 vaccines in patients with cancer: a single arm clinical trial. *Elife.* 2023;12.
15. Amstutz A, Speich B, Mentre F, Rueegg CS, Belhadi D, Assoumou L, et al. Effects of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2023.
16. Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, Rahman NM, Hayward G, Richards DB, et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet.* 2023;401(10373):281-93.
17. Xie Y, Bowe B, Al-Aly Z. Molnupiravir and risk of hospital admission or death in adults with covid-19: emulation of a randomized target trial using electronic health records. *BMJ.* 2023;380:e072705.
18. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Molnupiravir and risk of post-acute sequelae of covid-19: cohort study. *BMJ.* 2023;381:e074572.
19. Xie Y, Bowe B, Al-Aly Z. Nirmatrelvir and risk of hospital admission or death in adults with covid-19: emulation of a randomized target trial using electronic health records. *BMJ.* 2023;381:e073312.
20. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Association of Treatment With Nirmatrelvir and the Risk of Post-COVID-19 Condition. *JAMA Intern Med.* 2023;183(6):554-64.
21. Wu MY, Shepherd STC, Fendler A, Carr EJ, Au L, Harvey R, et al. Sotrovimab restores neutralization against current Omicron subvariants in patients with blood cancer. *Cancer Cell.* 2023;41(5):821-3.
22. Pagano L, Salmanton-Garcia J, Marchesi F, Blennow O, Gomes da Silva M, Glenthøj A, et al. Breakthrough COVID-19 in vaccinated patients with hematologic malignancies: results from the EPICOVIDEHA survey. *Blood.* 2022;140(26):2773-87.

23. Mikulska M, Sepulcri C, Dentone C, Magne F, Balletto E, Baldi F, et al. Triple combination therapy with two antivirals and monoclonal antibodies for persistent or relapsed SARS-CoV-2 infection in immunocompromised patients. Clin Infect Dis. 2023.
24. Aiello TF, Puerta-Alcalde P, Chumbita M, Lopera C, Monzo P, Cortes A, et al. Current outcomes of SARS-CoV-2 Omicron variant infection in high-risk haematological patients treated early with antivirals. J Antimicrob Chemother. 2023;78(6):1454-9.

番組ホームページは <https://www.radionikkei.jp/kansenshotoday/> です。
感染症に関するコンテンツを数多くそろえております。