

中間報告

COVID-19 ナファモスタット観察研究中間報告

藤田医科大学抗ウイルス薬観察研究事務局

はじめに

ナファモスタットメチル酸塩（フサン®；以下ナファモスタット）は1986年に急性膵炎、1989年に播種性血管内凝固症候群(DIC)に対し適応承認されたプロテアーゼ阻害薬で、わが国の臨床現場で広く用いられてきた薬剤である。重症急性呼吸器症候群ウイルス(SARS-CoV)、中東呼吸器症候群ウイルス(MERS-CoV)および新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のスパイク蛋白は細胞表面のtransmembrane protease serine 2 (TMPRSS2)により活性化され感染に寄与する¹⁻³⁾。ナファモスタットはこのTMPRSS2を阻害することで肺由来細胞へのSARS-CoV-2の感染を効率的に阻害することが明らかになっている^{4,5)}。ナファモスタットによるCOVID-19の治療についての知見はまだ限られるが、集中治療を要した患者11名（内人工呼吸を要した患者8名、ECMOを要した患者3名）にナファモスタットとファビピラビルの併用療法を行ったところ、7名が人工呼吸を離脱し、7名が退院に至ったとの報告があるほか⁶⁾、複数の症例報告が発表されている。

藤田医科大学を中心に行っている抗ウイルス薬観察研究では、全国の医療施設からCOVID-19に対しファビピラビルまたはシクレソニドを投与した症例を中心にご入力いただいている。本稿では、このうちナファモスタットの投与が行われた症例につき、その患者背景と転帰につき報告する。

方 法

COVID-19の確定診断が得られている患者で、抗ウイルス薬観察研究に登録されている症例（主にファビピラビルまたはシクレソニドが投与され、かつナファモスタットも投与された症例）につき、患者背景、合併疾患、重症度、入院約1か月後までの転帰、薬剤の投与量と投与期間、併用薬を収集した。重症度については、ファビピラビルまたはシクレソニドの投与日に記録された評価のうちナファモスタットの投与開始日に近いものを採用した。本研究は藤田医科大学および東邦大学の医学研究倫理審査委員会の許可を得て行われた。

結 果

2020年10月29日時点で、全国171の医療施設からナファモスタット投与症例699例が登録された。このうち患者背景まで入力されている症例が690例、入院から約1か月後までに生じた転帰が入力されている症例が515例であった。

本コホートでは男性が66.7%、60歳以上が64.4%を占め、57.4%が糖尿病などの基礎疾患を有していた（Table 1）。また、酸素飽和度が90%以下の患者が50.6%と、呼吸不全を呈する患者が過半数だった。ファビピラビルまたはシクレソニドの投与開始時に記録された重症度に基づく肺炎の重症度を示すA-DROPスコアを用いると、31.5%が軽症、53.2%が中等症、12%が重症、3.3%が超重症に分類された。COVID-19の治療としては、ナファモスタットに加え、患者の85.1%がファビピラビル、51.6%がシクレソニド、18.9%がデキサメタゾン、10.9%がメチルプレドニゾン、9.3%がレムデシビルを投与されていた。これら併用薬のほとんどは、ナファモスタットの投与開始前に投与が開始されていた（Table 2）。

ナファモスタットの投与状況をTable 3に示す。計513例の投与状況が入力され、その中で76%は持続投与、24%は間歇投与が行われていた。投与期間の中央値は6日間だった。陽性確認日および入院日から投与開始日までの中央値はそれぞれ2日と1日だった。

抗ウイルス薬観察研究ではファビピラビルまたはシクレソニドの投与開始時の重症度につき、酸素投与を必要としていなかった患者を軽症、自発呼吸だが酸素投与を必要としていた患者を中等症、機械換気（人工呼吸）や体外式膜型人工肺(ECMO)を必要としていた患者を重症と定義している。ナファモスタット投与開始時の重症度は収集されなかったことから、ナファモスタット投与開始日に最も近い重症度判定日を採用した。これによると、軽症が43%、中等症が42.5%、重症が14.5%となり、全体として重症度が高いコホートであることが示唆された。

Table 1. COVID-19 に対しナファモスタットを投与された患者の背景因子

項目	N	N = 699	項目	N	N = 699
年代	699		ファビピラビル投与	698	
10代未満		1 (0.1%)	あり		594 (85.1%)
10代		0 (0%)	なし		104 (14.9%)
20代		19 (2.7%)	シクレソニド投与	684	
30代		25 (3.6%)	あり		353 (51.6%)
40代		89 (12.7%)	なし		331 (48.4%)
50代		115 (16.5%)	ロピナビル・リトナビル投与	699	
60代		158 (22.6%)	あり		22 (3.1%)
70代		157 (22.5%)	なし		677 (96.9%)
80代		101 (14.4%)	メチルプレドニゾロン投与	699	
90代以上		34 (4.9%)	あり		76 (10.9%)
年齢 60歳以上	699		なし		623 (89.1%)
60歳以上		450 (64.4%)	デキサメタゾン投与	699	
60歳未満		249 (35.6%)	あり		132 (18.9%)
性別	699		なし		567 (81.1%)
女性		233 (33.3%)	カモスタット投与	699	
男性		466 (66.7%)	あり		24 (3.4%)
糖尿病	694		なし		675 (96.6%)
あり		207 (29.8%)	ヒドロキシクロロキン投与	699	
なし		487 (70.2%)	あり		40 (5.7%)
心血管疾患	696		なし		659 (94.3%)
あり		211 (30.3%)	レムデシビル投与	699	
なし		485 (69.7%)	あり		65 (9.3%)
糖尿病もしくは心血管疾患	695		なし		634 (90.7%)
あり		333 (47.9%)	男性 70歳以上または		
なし		362 (52.1%)	女性 75歳以上	699	255 (36.5%)
慢性の肺疾患	694		BUN 21 mg/dL 以上または脱水あり	594	141 (23.7%)
あり		77 (11.1%)	酸素飽和度 90% 以下	589	298 (50.6%)
なし		617 (88.9%)	意識障害あり	591	62 (10.5%)
免疫抑制状態	691		収縮期血圧 90 mmHg 以下	586	16 (2.7%)
あり		57 (8.2%)	A-DROP スコア	575	
なし		634 (91.8%)	軽症(0)		181 (31.5%)
合併症	692		中等症(1)		185 (32.2%)
あり		397 (57.4%)	中等症(2)		121 (21.0%)
なし		295 (42.6%)	重症(3)		69 (12.0%)
			超重症(4)		15 (2.6%)
			超重症(5)		4 (0.7%)

Table 2. COVID-19 治療に関連する併用薬の投与タイミング

(a) ナファモスタットの投与前または同時の投与		(b) ナファモスタット投与後の投与	
	N=699		N=699
ファビピラビル	489 (70.0%)	ファビピラビル	90 (12.9%)
シクレソニド	311 (44.5%)	シクレソニド	34 (4.9%)
ロピナビル・リトナビル	16 (2.3%)	ロピナビル・リトナビル	3 (0.4%)
カモスタット	10 (1.4%)	カモスタット	10 (1.4%)
ヒドロキシクロロキン	30 (4.3%)	ヒドロキシクロロキン	7 (1.0%)
レムデシビル	26 (3.7%)	レムデシビル	36 (5.2%)
デキサメタゾン	101 (14.4%)	デキサメタゾン	28 (4.0%)
メチルプレドニゾロン	52 (7.4%)	メチルプレドニゾロン	23 (3.3%)
トシリズマブ	31 (4.4%)	トシリズマブ	39 (5.6%)

投与日未記載の症例があったため、Table 1 とは一致しない。

Table 3. ナファモスタットの投与状況

(a) ナファモスタットの投与量					
n	投与量		n (%)		
513	1回 10 mg 1日 1回		16	(3.1%)	
	1回 10 mg 1日 2回		14	(2.7%)	
	その他間歇投与		93	(18.1%)	
	持続投与		390	(76.0%)	
(b) ナファモスタットの投与期間					
n	平均値	SD	中央値	Q1	Q3
643	8	9.3	6	4	9
(c) 陽性確認日から投与開始までの日数					
n	平均値	SD	中央値	Q1	Q3
678	3.5	4.3	2	1	5
(d) 入院日から投与開始までの日数					
n	平均値	SD	中央値	Q1	Q3
682	3.8	8.8	1	0	4

転帰は入院から1か月後までを目途に生存退院、死亡退院、軽快転院、増悪転院、入院中で評価した。転帰入力時点での死亡率は軽症例で6.3%、中等症例で19.9%、重症例で42.1%であり、全体の死亡率は17.3%だった (Table 4a)。年代別の死亡率は60歳代から急速に上昇しており、60歳代で15%、70歳代で18.8%、80歳代で44.9%、90歳代で50%だった (Table 4b)。

ナファモスタットの投与は肺炎では間歇投与、DICでは持続投与が承認されている。本研究の症例ではどちらの投与方法も見られたため、投与方法別に患者背景をまとめた (Table 5)。間歇投与に比べ持続投与では60歳以上、糖尿病、抗ウイルス薬併用 (ファビピラビル、シクレソニド、デキサメタゾン、レムデシビル) の患者が多い傾向が見られたが、入院約1か月後の転帰に特筆すべき差は見られなかった (Table 6)。

Table 4. ナファモスタットを投与された患者の入院約1か月後の転帰

(a) 重症度別											
		死亡退院		転院 (増悪)		入院中 (生存)		転院 (軽快)		退院 (生存)	
転帰(n=515)	軽症	14	(6.3%)	14	(6.3%)	10	(4.5%)	18	(8.1%)	167	(74.9%)
	中等症	43	(19.9%)	19	(8.8%)	19	(8.8%)	22	(10.2%)	113	(52.3%)
	重症	32	(42.1%)	2	(2.6%)	9	(11.8%)	14	(18.4%)	19	(25.0%)
	計	89	(17.3%)	35	(6.8%)	38	(7.4%)	54	(10.5%)	299	(58.1%)
(b) 年代別											
		死亡退院		転院 (増悪)		入院中 (生存)		転院 (軽快)		退院 (生存)	
転帰(n=515)	10代未満	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)
	10代	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)
	20代	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	7	(100%)
	30代	0	(0%)	1	(7.1%)	1	(7.1%)	0	(0%)	12	(85.7%)
	40代	1	(1.5%)	6	(9.1%)	4	(6.1%)	7	(10.6%)	48	(72.7%)
	50代	2	(2.2%)	9	(9.9%)	4	(4.4%)	7	(7.7%)	69	(75.8%)
	60代	18	(15.0%)	7	(5.8%)	11	(9.2%)	16	(13.3%)	68	(56.7%)
	70代	22	(18.8%)	9	(7.7%)	8	(6.8%)	12	(10.3%)	66	(56.4%)
	80代	35	(44.9%)	3	(3.8%)	8	(10.3%)	6	(7.7%)	26	(33.3%)
	90代以上	11	(50.0%)	0	(0%)	2	(9.1%)	6	(27.3%)	3	(13.6%)
	計	89	(17.3%)	35	(6.8%)	38	(7.4%)	54	(10.5%)	299	(58.1%)

Table 5. COVID-19 に対しナファモスタットを投与された患者の背景因子（投与法別）

項目	N	間歇投与, N = 93	持続投与, N = 420	項目	N	間歇投与, N = 93	持続投与, N = 420
年代	513			ファビピラビル投与	512		
10代未満		0 (0%)	0 (0%)	あり		43 (46.2%)	373 (89.0%)
10代		0 (0%)	0 (0%)	なし		50 (53.8%)	46 (11.0%)
20代		9 (9.7%)	6 (1.4%)	シクレソニド投与	508		
30代		8 (8.6%)	9 (2.1%)	あり		23 (24.7%)	236 (56.9%)
40代		14 (15.1%)	48 (11.4%)	なし		70 (75.3%)	179 (43.1%)
50代		19 (20.4%)	65 (15.5%)	ロピナビル・リトナビル投与	513		
60代		14 (15.1%)	98 (23.3%)	あり		4 (4.3%)	8 (1.9%)
70代		14 (15.1%)	107 (25.5%)	なし		89 (95.7%)	412 (98.1%)
80代		10 (10.8%)	65 (15.5%)	メチルプレドニゾン投与	513		
90代以上		5 (5.4%)	22 (5.2%)	あり		7 (7.5%)	51 (12.1%)
年齢 60 歳以上	513			なし		86 (92.5%)	369 (87.9%)
60 歳以上		43 (46.2%)	292 (69.5%)	デキサメタゾン投与	513		
60 歳未満		50 (53.8%)	128 (30.5%)	あり		4 (4.3%)	127 (30.2%)
性別	513			なし		89 (95.7%)	293 (69.8%)
女性		35 (37.6%)	143 (34.0%)	カモスタット投与	513		
男性		58 (62.4%)	277 (66.0%)	あり		0 (0%)	13 (3.1%)
糖尿病	509			なし		93 (100%)	407 (96.9%)
あり		20 (21.7%)	134 (32.1%)	ヒドロキシクロロキン投与	513		
なし		72 (78.3%)	283 (67.9%)	あり		2 (2.2%)	10 (2.4%)
心血管疾患	511			なし		91 (97.8%)	410 (97.6%)
あり		27 (29.0%)	115 (27.5%)	レムデシビル投与	513		
なし		66 (71.0%)	303 (72.5%)	あり		2 (2.2%)	60 (14.3%)
糖尿病もしくは心 血管疾患	510			なし		91 (97.8%)	360 (85.7%)
あり		40 (43.0%)	196 (47.0%)	男性 70 歳以上または 女性 75 歳以上	513	27 (29.0%)	165 (39.3%)
なし		53 (57.0%)	221 (53.0%)	BUN 21 mg/dL 以上または 脱水あり	432	13 (32.5%)	89 (22.7%)
慢性の肺疾患	509			酸素飽和度 90% 以下	425	22 (56.4%)	166 (43.0%)
あり		7 (7.6%)	46 (11.0%)	意識障害あり	428	5 (12.5%)	36 (9.3%)
なし		85 (92.4%)	371 (89.0%)	収縮期血圧 90 mmHg 以下	424	0 (0%)	9 (2.3%)
免疫抑制状態	506			A-DROP スコア	417		
あり		6 (6.5%)	37 (8.9%)	軽症(0)		11 (28.9%)	131 (34.6%)
なし		86 (93.5%)	377 (91.1%)	中等症(1)		12 (31.6%)	119 (31.4%)
合併症	507			中等症(2)		7 (18.4%)	75 (19.8%)
あり		49 (52.7%)	236 (57.0%)	重症(3)		6 (15.8%)	45 (11.9%)
なし		44 (47.3%)	178 (43.0%)	超重症(4)		2 (5.3%)	9 (2.4%)

Table 6. COVID-19 に対しナファモスタットを投与された患者の入院約 1 か月後の転帰（投与法別）

		死亡退院	転院（増悪）	入院中（生存）	転院（軽快）	退院（生存）
退院時転帰(n=374)	間歇投与	7 (17.5%)	0 (0%)	4 (10.0%)	12 (30.0%)	17 (42.5%)
	持続投与	51 (15.3%)	27 (8.1%)	25 (7.5%)	22 (6.6%)	209 (62.6%)

考 察

本研究では、本邦の医療施設でナファモスタットが投与された COVID-19 患者 700 名近くにおける臨床背景および入院後の転帰を報告した。典型像としては、高齢かつ基礎疾患を有し、呼吸不全が進行しつつある COVID-19 患者であるが、ナファモスタットが持続点滴を必要とすること、また従来より集中治療で頻用されている薬剤であることを考慮すると、予想される範囲内であると考えられる。抗ウイルス薬との併用例が

大半を占めた点については、本観察研究がファビピラビルおよびシクレソニド投与例を主対象とした抗ウイルス薬観察研究を基盤としている点でバイアスがある。ただし、少なくとも現時点でナファモスタット投与が考慮される COVID-19 症例でファビピラビル、レムデシビルなどを含む抗ウイルス薬が投与されないことは比較的少ないのではないかと推測される。

本研究での COVID-19 患者の 1 か月死亡率は 17.3% で、重症例では 40% を越えた。また、年齢層

の上昇とともに顕著に死亡率が上昇する点は、ファビピラビル観察研究と同様の傾向を示している⁷⁾。

ナファモスタットは本邦で開発された薬剤であり、既に30年以上にわたり急性膵炎、DIC、血液体外循環時の凝固防止などに用いられてきた。セリンプロテアーゼ阻害薬である本剤は、直接ウイルスには作用しないものの、ヒト肺由来細胞に豊富に存在するTMPRSS2を阻害する。TMPRSS2がコロナウイルスの受容体であるACE2のリガンドとなるスパイク蛋白を活性化させることから、本剤はSARS-CoV、MERS-CoVおよびSARS-CoV-2に対し*in vitro*でヒト肺由来細胞に対する感染阻害効果を示す^{2,4,5)}。また、ナファモスタットはCOVID-19の重症例の病態として問題となる血栓形成や過剰炎症を抑制する可能性も指摘されている⁵⁾。

ナファモスタットの肺由来細胞に対するSARS-CoV-2感染阻害の50%有効濃度(EC₅₀)は5-10 nMと報告されている^{4,5)}。DIC患者にナファモスタットを毎時0.1 mg/kg又は0.2 mg/kgの速度で点滴静注したときに維持される血中濃度14~130 ng/mLはこれを十分に上回っている⁸⁾。ただし、ナファモスタットは投与終了後速やかに血中から消失するため、COVID-19の治療に用いる際には間歇投与ではなく、持続投与を行うことが抗ウイルス効果を期待する観点からは適切と考えられる。

ナファモスタットの投与に伴う一般的な副作用としては高カリウム血症、低ナトリウム血症、血小板減少、肝機能障害などが知られている。本研究は後ろ向き観察研究であることから、ナファモスタット投与に伴い生じた有害事象は収集していないが、COVID-19の治療に用いる際にも血算、電解質、肝機能を定期的に測定することが望ましいと考えられる。

謝 辞

本研究に対し症例情報をご提供いただいている全国の医療施設、医療従事者の皆様に深く感謝申し上げます。

土井洋平、近藤征史（藤田医科大学医学部）

安藤昌彦、鯨塚八千代（名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部）

石原拓磨（岐阜大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究推進センター）

本研究は、AMEDの課題番号JP19fk0108150の支援を受けた。

文 献

- 1) Matsuyama S, Nagata N, Shirato K, Kawase M, Takeda M, Taguchi F. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol.* 2010;84(24):12658-12664.
- 2) Yamamoto M, Matsuyama S, Li X, *et al.* Identification of Nafamostat as a Potent Inhibitor of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus S Protein-Mediated Membrane Fusion Using the Split-Protein-Based Cell-Cell Fusion Assay. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(11):6532-6539.
- 3) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280 e278.
- 4) Hoffmann M, Schroeder S, Kleine-Weber H, Muller MA, Drosten C, Pohlmann S. Nafamostat Mesylate Blocks Activation of SARS-CoV-2: New Treatment Option for COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(6) : e00754-20.
- 5) Yamamoto M, Kiso M, Sakai-Tagawa Y, *et al.* The Anticoagulant Nafamostat Potently Inhibits SARS-CoV-2 S Protein-Mediated Fusion in a Cell Fusion Assay System and Viral Infection In Vitro in a Cell-Type-Dependent Manner. *Viruses.* 2020;12(6).
- 6) Doi K, Ikeda M, Hayase N, Moriya K, Morimura N, Group C-US. Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series. *Crit Care.* 2020;24(1):392.
- 7) 藤田医科大学ファビピラビル観察研究事務局. ファビピラビル観察研究中間報告（第2報）. https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_favip_0928.pdf. Published 2020. Accessed.
- 8) 日医工株式会社. 医薬品インタビューフォーム. https://www.nichiiko.co.jp/medicine/file/31050/interview/31050_interview.pdf. Published 2020. Accessed.