JSEPTIC Journal Club

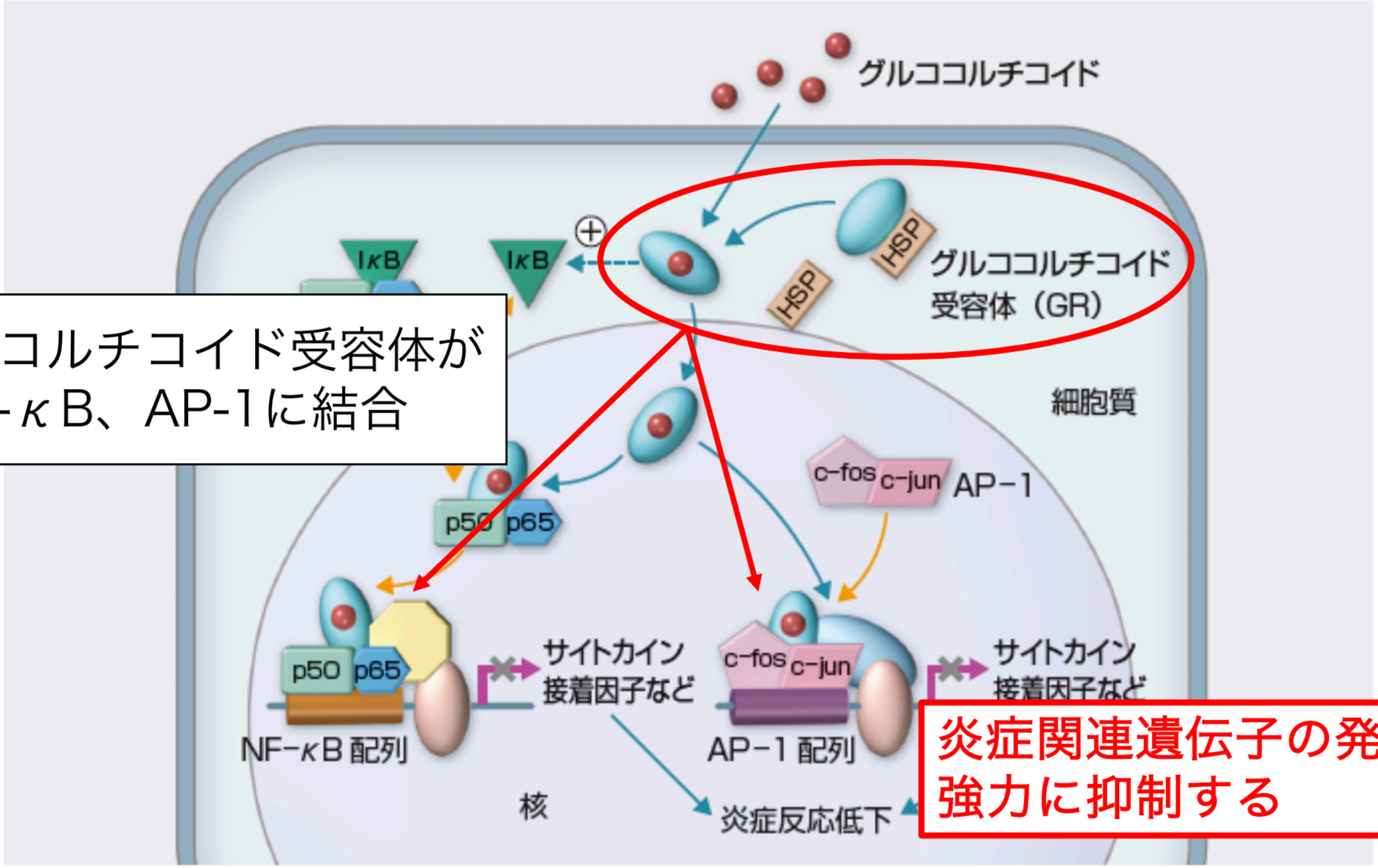
COVID-19 Hot Topics ～治療薬 ステロイドその後～

練馬光が丘病院
総合救急診療科 集中治療部門
稲田 崇志 / 片岡 惇

TOKYO BAY MEDICAL CENTER

ER ICU GIM
PROUD OF GENERALIST

ステロイドの抗炎症作用



2020/6/20 JC 山中先生のスライドより引用

RECOVERY
Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy

UNIVERSITY OF OXFORD

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report

The RECOVERY Collaborative Group*

『デキサメサゾンによる死亡率低下を示した
大規模非盲検化RCT』

多施設 非盲検 無作為化	
P	イギリス, 成人COVID-19入院患者*1
I	Corticosteroid投与*2群
C	標準療法群
O	28日死亡率

*1 イギリス内の176施設, 6425例を1：2にランダム割付
Corticosteroid群：2104例, 標準療法群：4321例

*2 デキサメサゾン6mg/d q24h 合計10日間
妊婦，授乳婦：PSL40mgもしくはヒドロコルチゾン80mg q12hr

Recovery trialのランダム化について

Part A
Usual care, Lopinavir-Ritonavir, Corticosteroid, Hydroxychloroquine, Azithromycinに、2:1:1:1:1にランダムに割付
Part B
Usual care, Convalescent plasmaに、1:1にランダムに割付
Second randomisation for patients with progressive COVID-19
上記に21日以内に組み込まれた患者で、低酸素血症および高CRP血症（≧75mg/L）がある場合に、Tocilizumab, No additional treatmentに1:1にランダムに割付

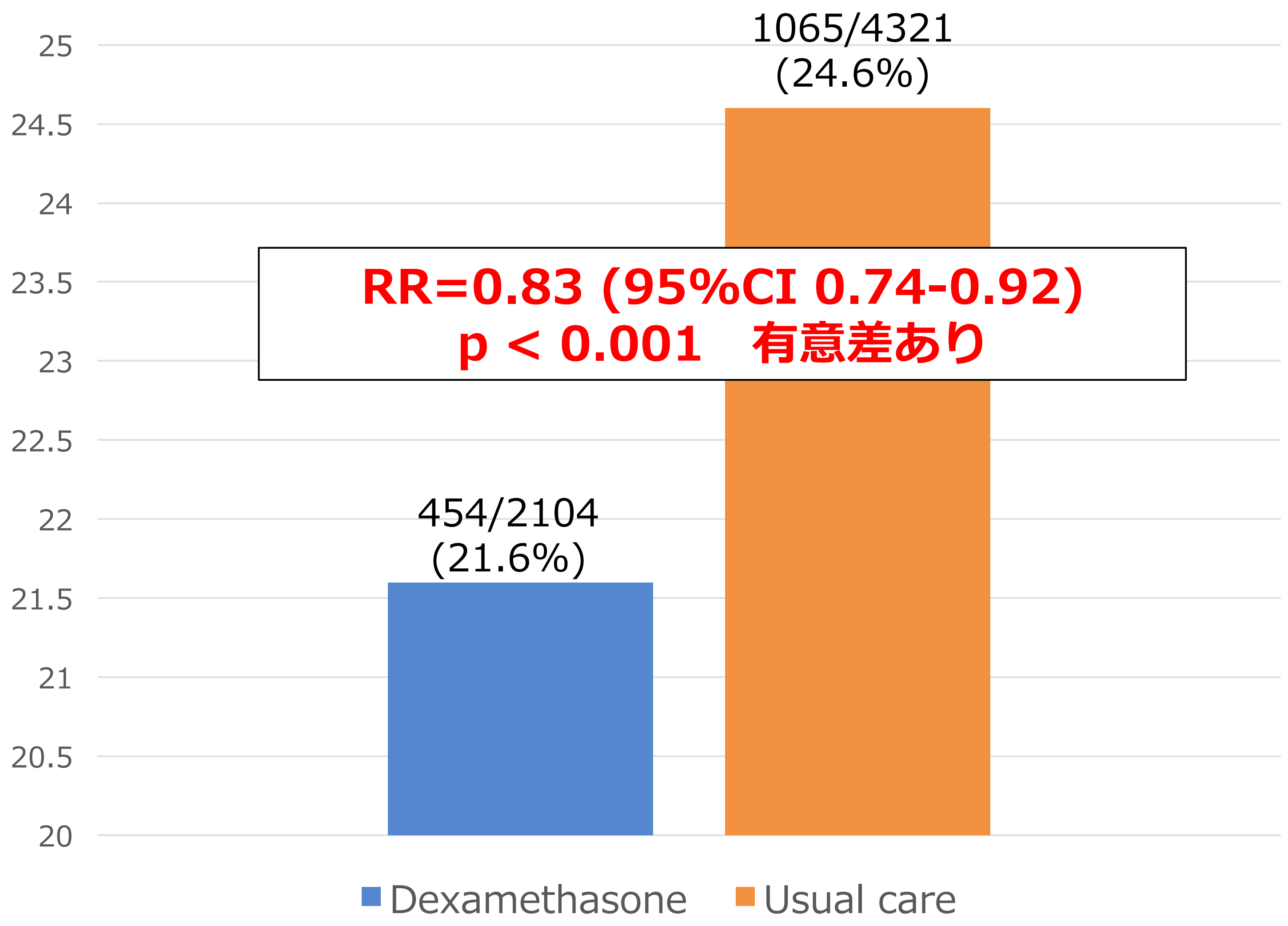
患者背景

	Corticosteroid （N=2104）	Standard Care （N=4321）
年齢	66.9	65.8
男性	1338 (64%)	2506 (58%)
発症から薬剤投与まで	8 (5-13)	9 (5-13)
糖尿病	521 (25%)	1025 (24%)
心疾患	586 (28%)	1171 (27%)
慢性閉塞性肺疾患	415 (20%)	931 (22%)
併存疾患なし	1174 (56%)	2417 (56%)

患者背景

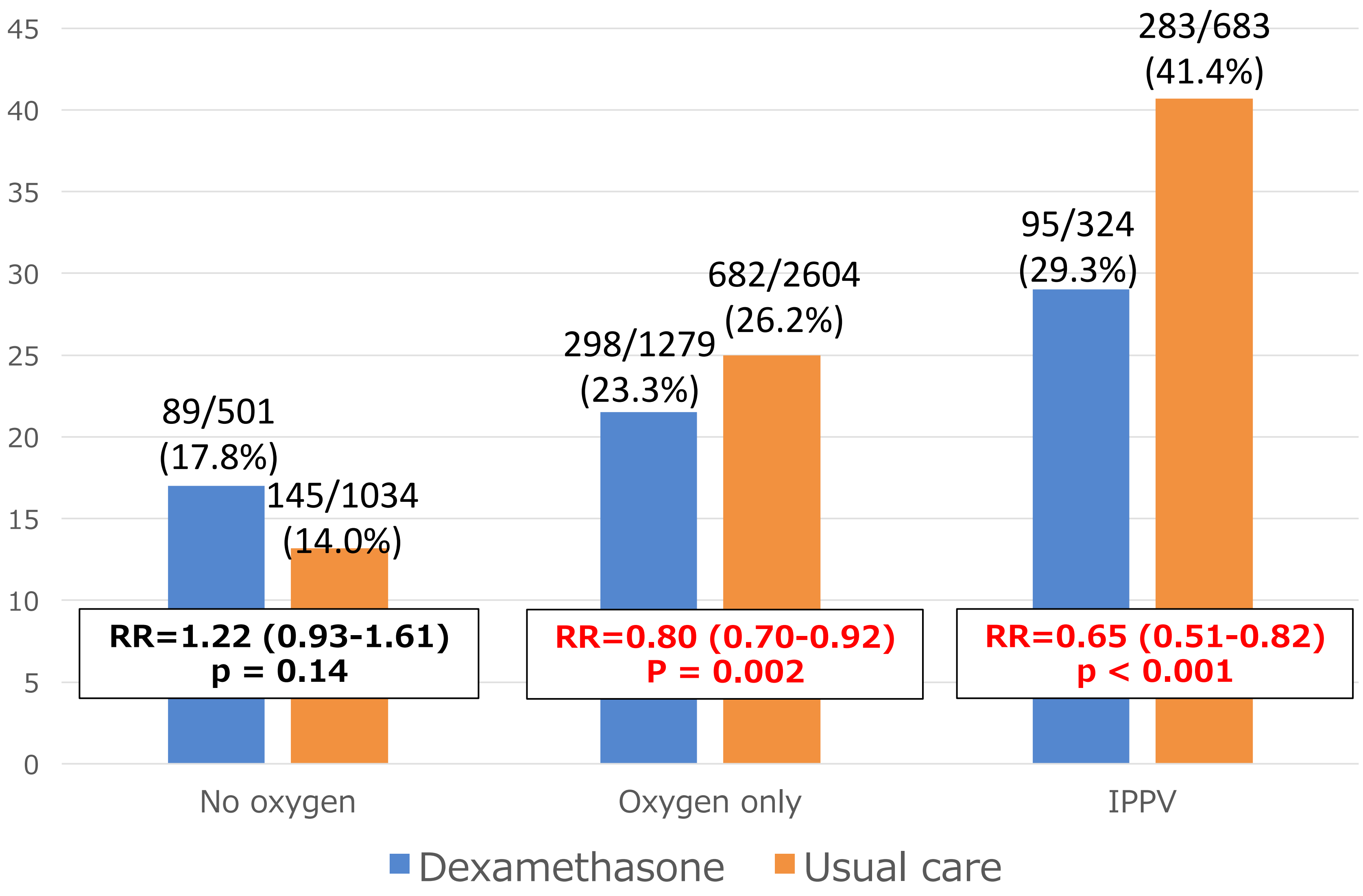
	Corticosteroid （N=2104）	Standard Care （N=4321）
酸素需要なし	501 (24%)	1034 (24%)
酸素需要あり	1279 (61%)	2604 (60%)
挿管 人工呼吸器管理	324 (15%)	683 (16%)

28日死亡率　全患者

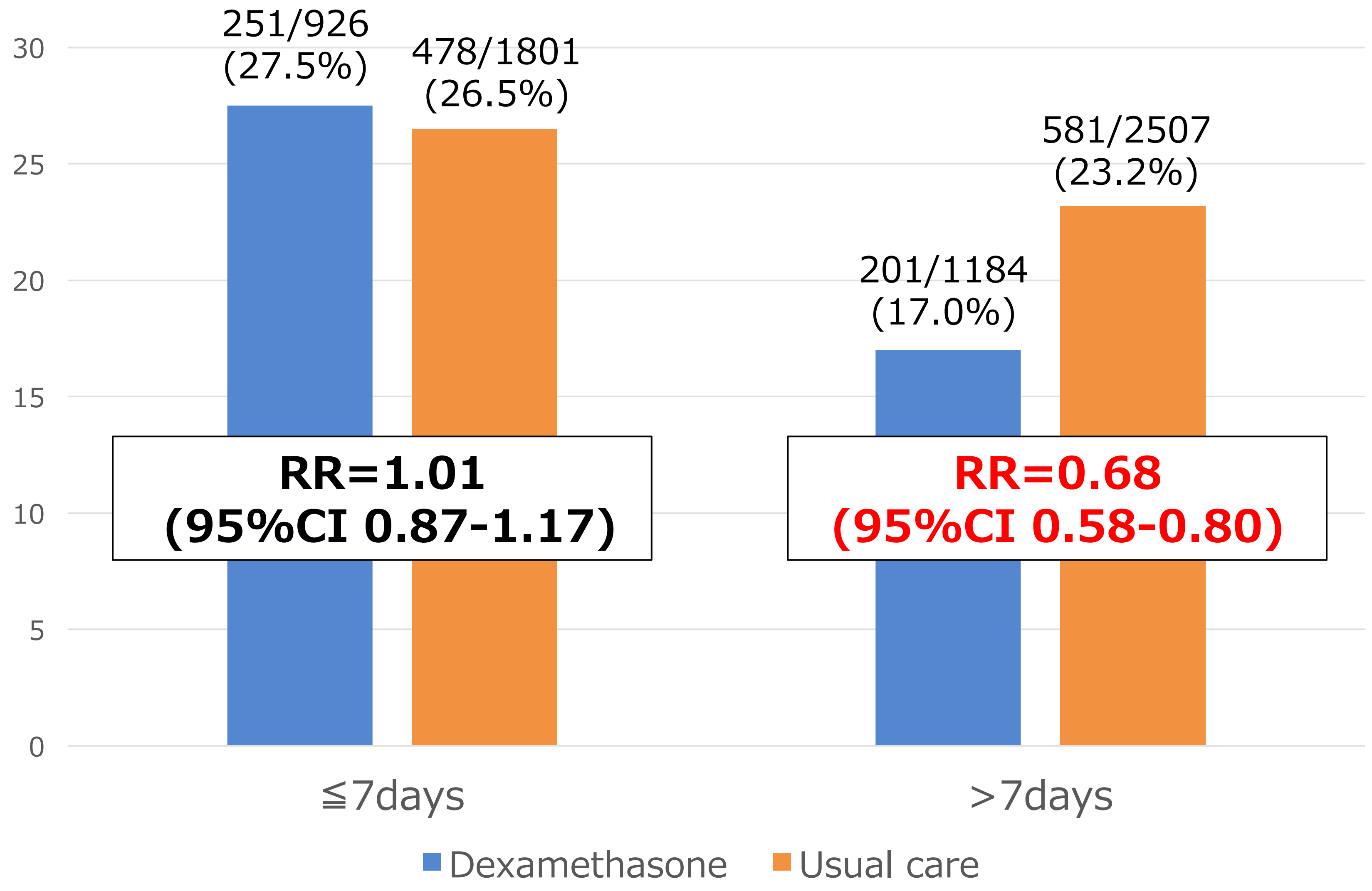


1065/4321
(24.6%)
454/2104
(21.6%)
RR=0.83 (95%CI 0.74-0.92)
p < 0.001　有意差あり
25
24.5
24
23.5
23
22.5
22
21.5
21
20.5
20
Dexamethasone
Usual care

28日死亡率　呼吸器サポート別



28日死亡率　症状発現からの日数別



サマリー

- 非盲検化 adaptive RCT
- デキサメタゾン6mg/dayの投与により28日死亡率を改善（21.6% vs 24.6%, NNT=33）
- サブグループ解析にて、酸素投与または人工呼吸器装着患者、発症から7日経過している患者で効果あり

NIH COVID-19 Treatment Guidelines

Recovery trialの結果を受けて、NIHはデキサメタゾンの使用を推奨

The National Institutes of Health COVID-19 Treatment Guidelines Panel Provides Recommendations for Dexamethasone in Patients with COVID-19

Last Updated: June 25, 2020

人工呼吸器患者においてはデキサメタゾンの投与を推奨（A1）
酸素投与患者においてはデキサメタゾンの投与を推奨（B1）
酸素を投与していない患者においては投与を推奨しない（A1）

さらに、2020/9/2 ステロイドに関するRCT×3と
WHOによるメタ解析がJAMA誌に発表された

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT PMID：32876689

Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19

A Randomized Clinical Trial

ヒドロコルチゾン RCT

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT PMID：32876697

Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19

The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial

ヒドロコルチゾン RCT

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT PMID：32876695

Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19

The CoDEX Randomized Clinical Trial

デキサメサゾン RCT

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT PMID：32876694

Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19

A Meta-analysis

全身ステロイド メタ解析

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19

A Randomized Clinical Trial

『 CAPE COVID trial』

『重症COVID-19患者におけるヒドロコルチゾンの効果』

本来は、市中肺炎に対するヒドロコルチゾンの効果を検討する
CAPE COD trialであったが、COVID-19パンデミックに伴い
同様のデザインでCAPE COVID trialとして施行

多施設 二重盲検 無作為化 フランス9施設	
P	重症COVID-19 ICU入院患者　149例
I	ヒドロコルチゾン投与*1
C	Placebo(生理食塩水)投与
O	21日目時点での治療失敗*2

*1：day1-7 200mg/d, day8-11 100mg/d, day12-14 50mg/d

（※4日目時点で呼吸状態が改善した場合はday8で終了するレジメン）

*2：死亡、機械的換気または高流量酸素療法への依存持続

Criteria	
Inclusion	• 18歳以上 • PCR陽性もしくは画像上COVID-19肺炎が疑われる • 以下のうち一つを満たす 　• 機械的換気で5cmH2O以上のPEEPを要する 　• FiO2≧50%のHFNCでP/F≦300 　• リザーバーマスクを受けている状態でP/F≦300 　• PSI score≧130
Exclusion	• 敗血症性ショック • Code statusがDNI

予定サンプルサイズは290名であったが、

Recovery trialの発表により149名を組み込んだところで早期中断

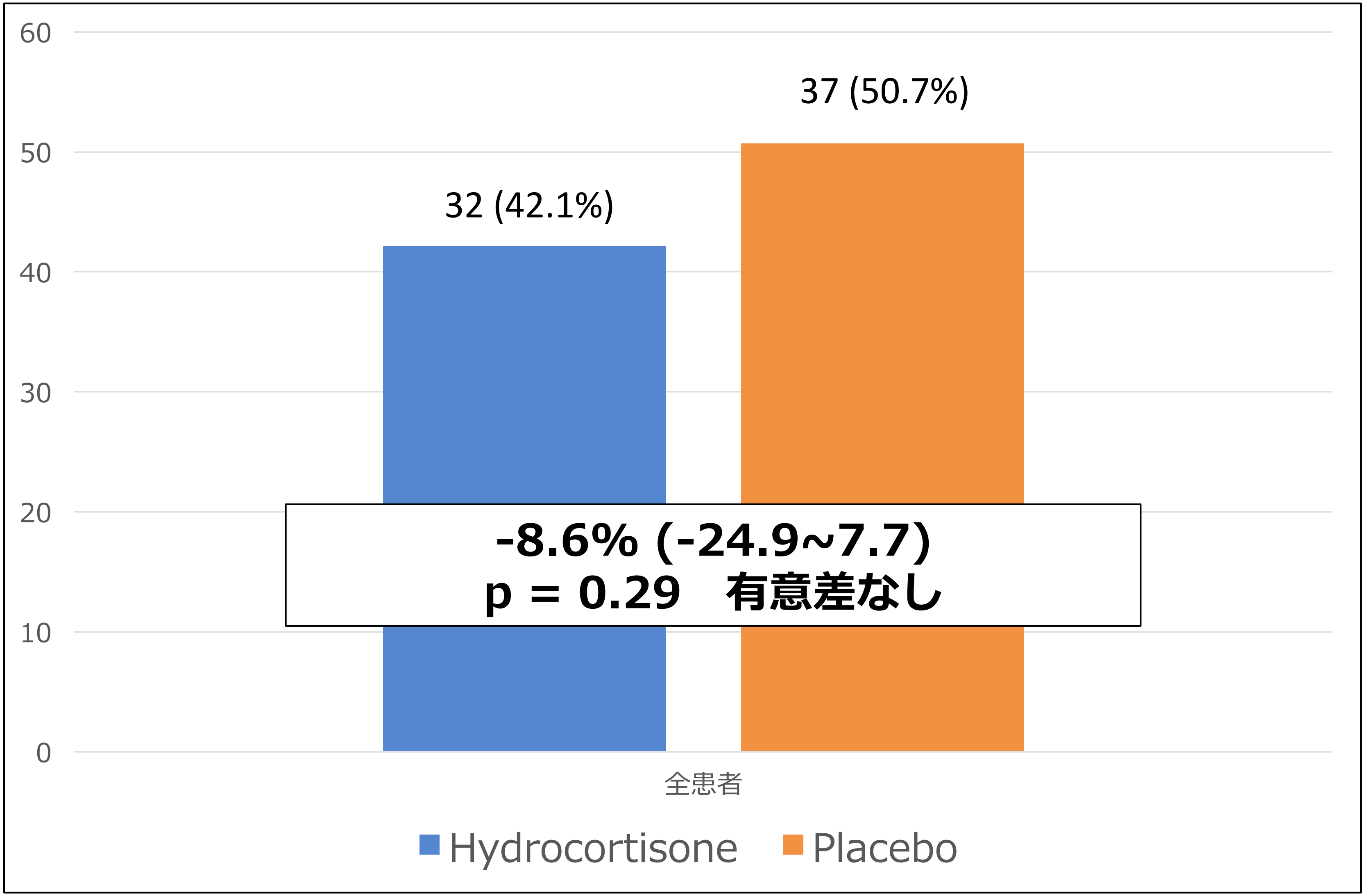
患者背景

	ヒドロコルチゾン（N=76）	プラセボ（N=73）
年齢	63.1	66.3
男性	54 (71.1%)	50 (68.5%)
発症からの期間	9 (7-11.5)	10 (8-12)
PCR陽性	72 (94.7%)	72 (98.6%)
P/F比	130 (96.7-188)	133 (89.8-174.8)
PSI score	101 (82-121)	102 (80-120)

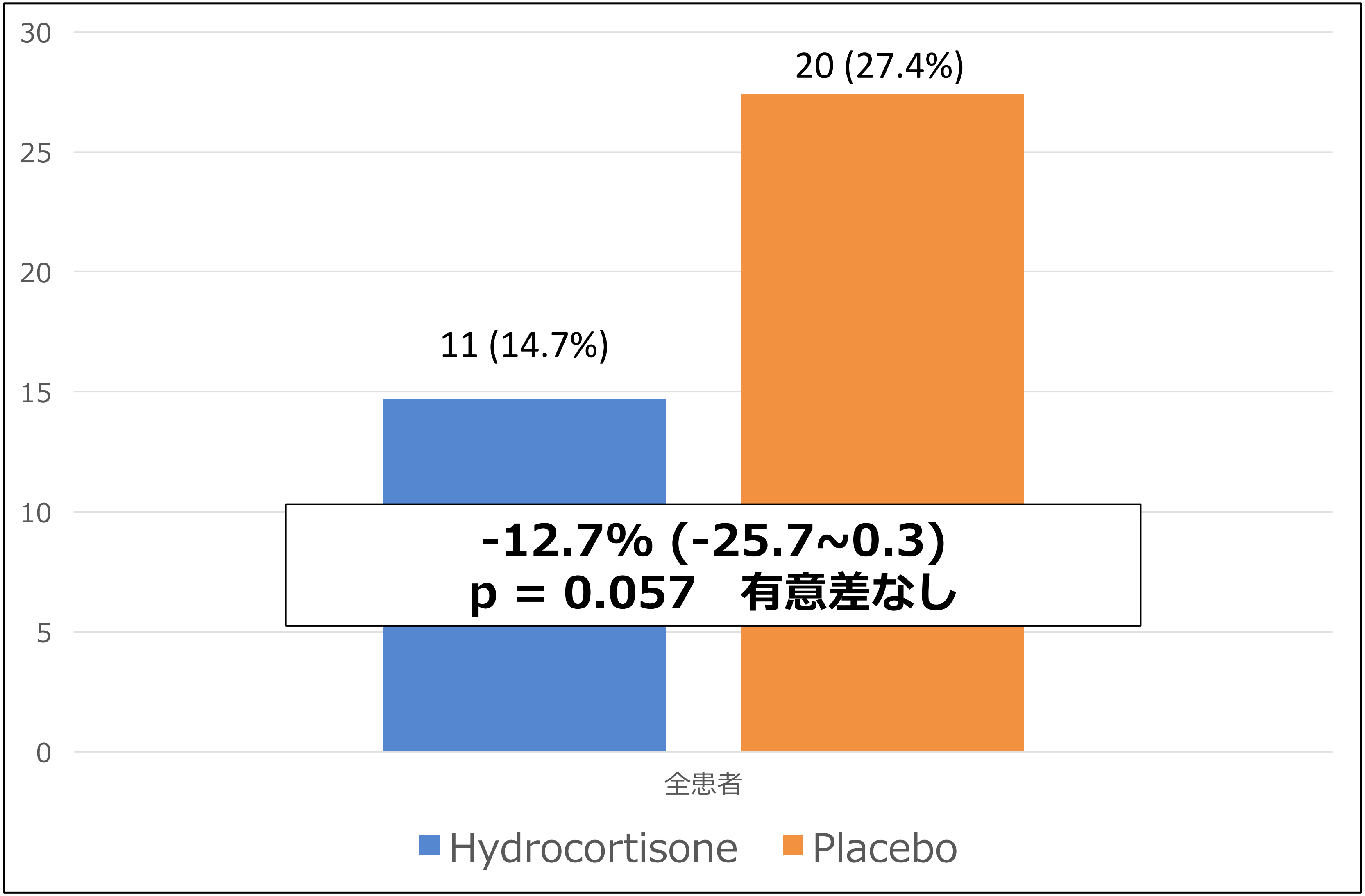
患者背景

	ヒドロコルチゾン（N=76）	プラセボ（N=73）
機械的換気	62 (81.6%)	59 (80.8%)
NIV	2/62 (3.2%)	2/59 (3.4%)
PEEP中央値	10 (8-12)	10 (8-12)
FiO2中央値	95 (60-100)	90 (60-100)
HFNC	10 (13.2%)	9 (12.3%)
リザーバーマスク	4 (5.3%)	5 (6.8%)

Primary outcome：21日目時点での治療失敗（死亡, MVもしくはHFNCへの依存）



Post hoc outcome：21日死亡率



サマリー

- 二重盲検RCTで、8割がMV患者で重症を対象
- 21日目時点での治療失敗は減少せず
- 21日死亡率はヒドロコルチゾン群で低い傾向
- 早期中断となりサンプルサイズが足りていない
- 既存の試験に組み込まれる形で開始されており、併存症などのデータ収集が不足している

REMAP-CAP

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19

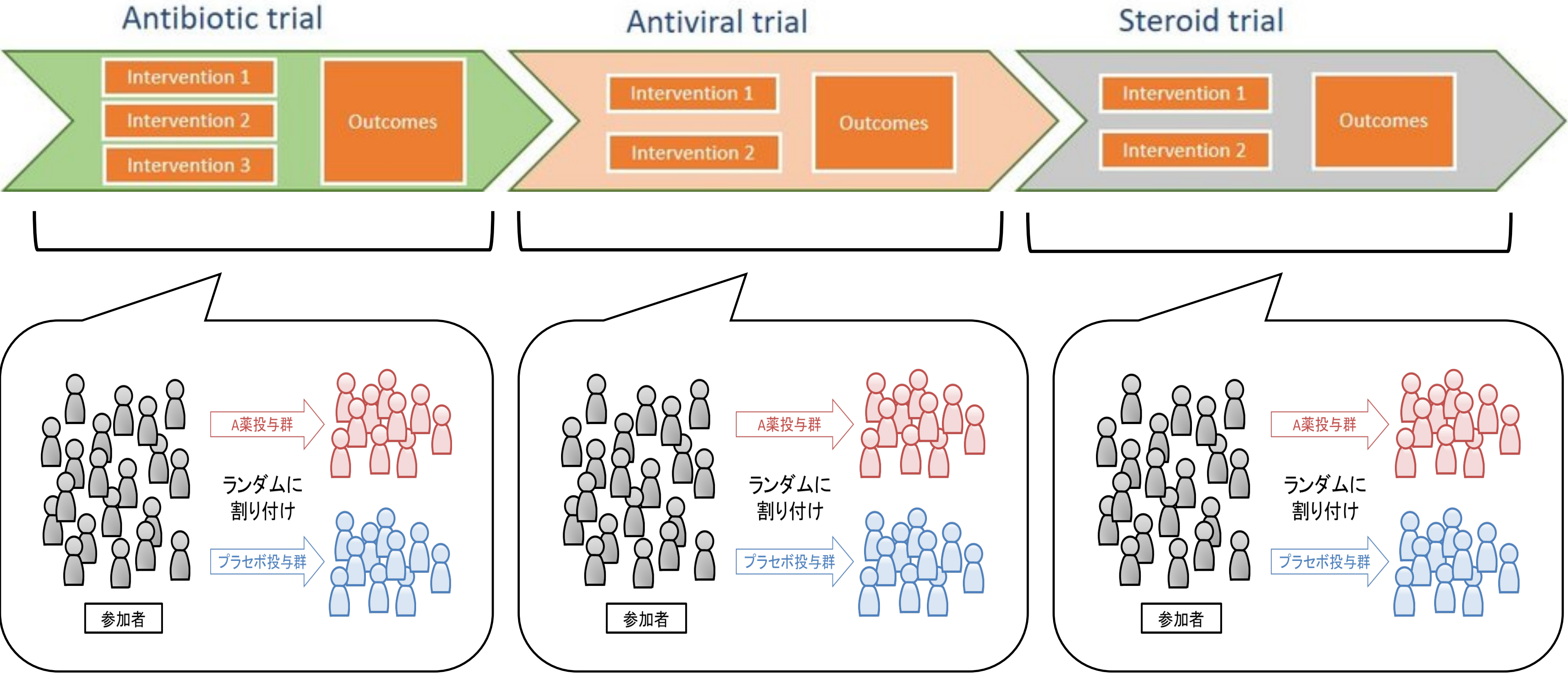
The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial

『REMAP-CAP trial』

『重症COVID-19患者におけるヒドロコルチゾンの効果』

市中肺炎に対するAdaptive platform clinical trialであり、
すでに開始されていたREMAP-CAP trialにおいて、
パンデミックに伴いCOVID-19患者を対象とするドメインを追加

Adaptive Platform Clinical trial
（適応型プラットフォーム臨床試験）



それぞれのドメインで一つの介入を受けるように無作為化
同一の参加者で複数のRCTが可能

Adaptive Platform Clinical trial
（適応型プラットフォーム臨床試験）

メリット	• サンプルサイズに縛られない • 複数のドメインを同時に（同患者で）評価できる • 異なるドメインでの介入間の相互作用を評価できる
デメリット	• 薬剤の相互作用があった場合に偽陽性、偽陰性の可能性

Adaptive Platform Clinical trial
（適応型プラットフォーム臨床試験）

COVID-19において以下のドメインを施行中、もしくは施行予定

- 抗ウイルス薬（lopinavir-ritonavir, hydroxychloroquine）
- ステロイド（ヒドロコルチゾン）
- マクロライド
- 免疫調整薬（Interferon-β1a, IL-1抗体, IL-6抗体）
- Convalescent plasma
- 抗凝固薬
- ビタミン C

多施設 非盲検 無作為化 8か国121施設	
P	重症COVID-19 ICU入院患者　384例
I	固定用量ヒドロコルチゾン投与*1 または ショック依存性ヒドロコルチゾン投与*2
C	標準治療
O	21日以内の呼吸・循環サポートなしの日数 Bayesian cumulative logistic modelによる解析

*1：50mg q6hr（d1-7）

*2：50mg q6hr（ショックが持続する限り最大day28まで継続）

それぞれの施設の研究者は、3つのうちランダム化する2つ以上を選択できる

つまり、標準治療に割り当てられないようにすることもできる

Criteria	
Inclusion	• 18歳以上 • COVID-19感染が確定または推定される • 呼吸器系または心血管系臓器サポートを要する • 呼吸器系サポート：IPPV, NIPPV もしくはHFNC（Flow≧30L/min, FiO2≧0.4） • 心血管系サポート：血管作動薬もしくは強心薬投与

Exclusion	• 過去90日の別の治験参加
	• 終末期
	• ヒドロコルチゾン群における除外
	  • 過敏症
	  • ステロイド常用者
	  • ICU入室から36時間以上経過

予定解析ポイントは500/1000名であったが、

Recovery trialの発表により384名を組み込んだところで解析

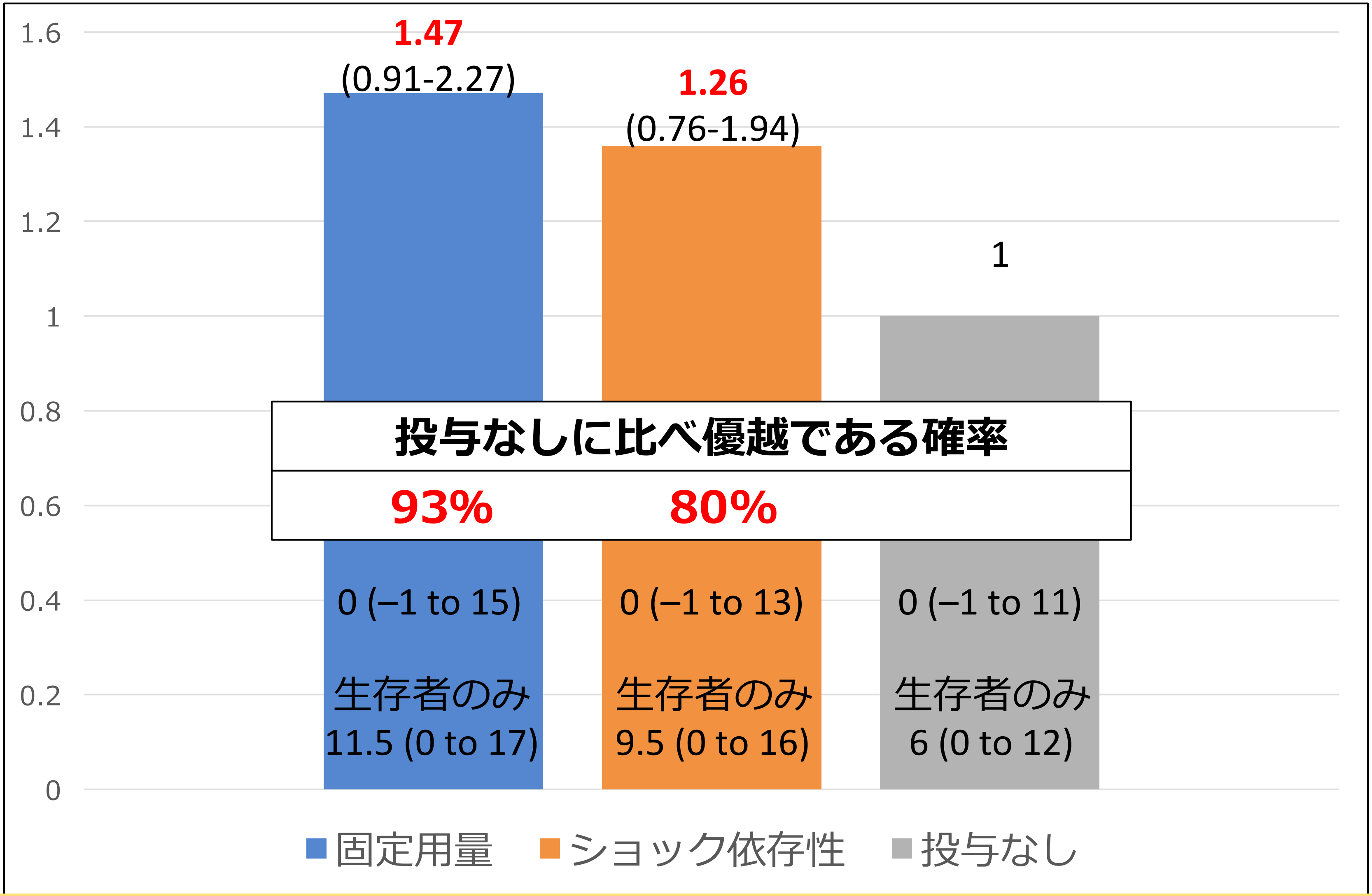
患者背景

	固定用量（N=137）	ショック依存性（N=146）	投与なし（N=101）
年齢	60.4	59.5	59.9
男性	98 (71.5%)	103 (70.6%)	72 (71.3%)
白人	79 (71.2%)	80 (76.2%)	45 (57.0%)
COVID-19確定	109 (81.3%)	87 (69.6%)	79 (79.0%)
糖尿病	50 (38.8%)	39 (27.1%)	30 (30.6%)
慢性肺疾患	27 (21.3%)	28 (29.4%)	20 (20.4%)
重症心血管疾患	9 (6.6%)	13 (9.3%)	6 (6.1%)

患者背景

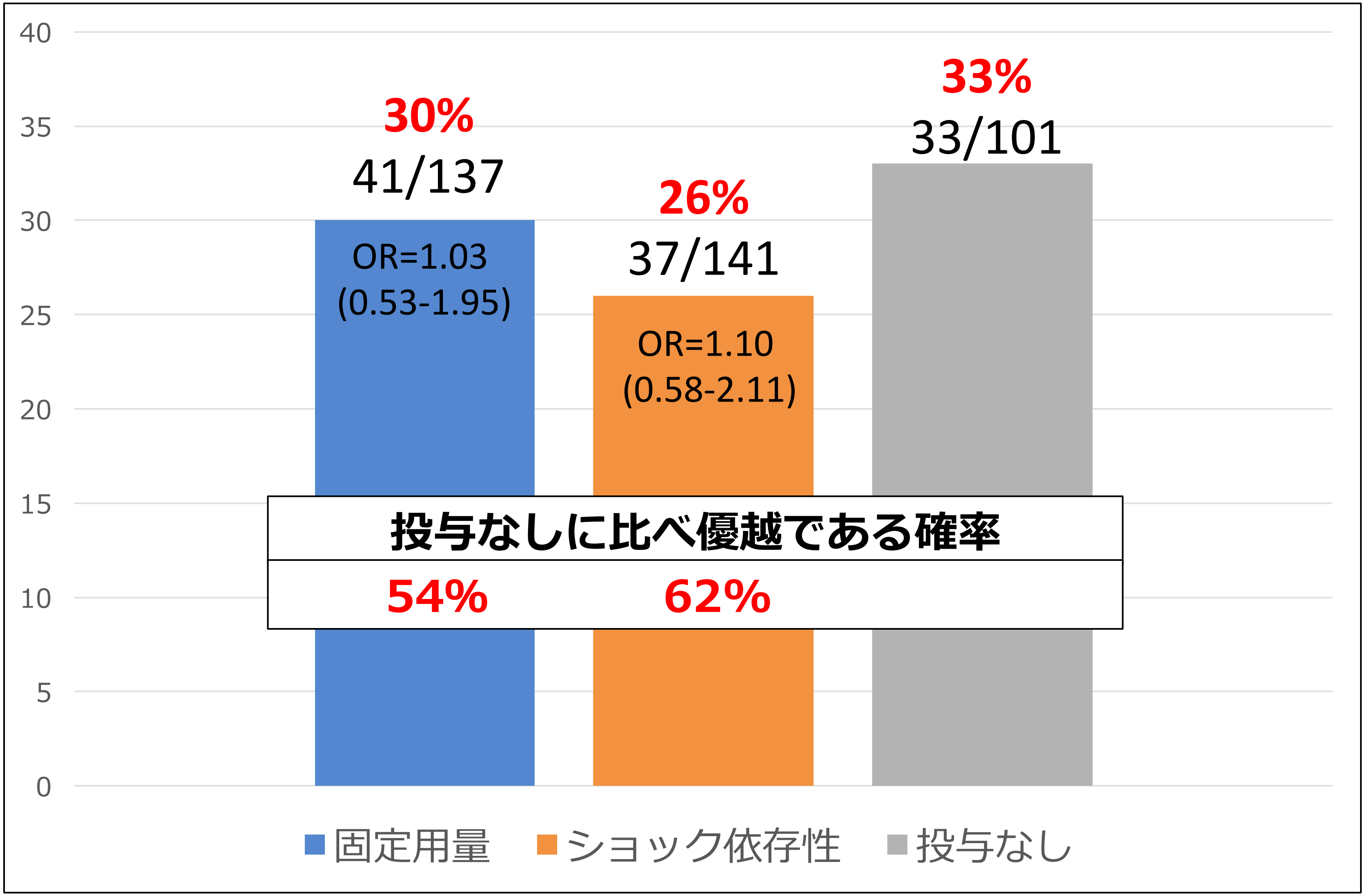
	固定用量 （N=137）	ショック依存性 （N=146）	投与なし （N=101）
P/F比	149	137	138
呼吸, 循環サポート			
HFNC	17 (12.4%)	23 (15.8%)	16 (15.8%)
NIPPV	33 (24.1%)	49 (33.6%)	32 (31.7%)
IPPV	87 (63.5%)	73 (50.0%)	53 (52.5%)
ECMO	1 (0.7%)	0 (0%)	2 (2.0%)
Vasopressor	56 (40.9%)	47 (32.2%)	30 (29.7%)

Primary outcome：21日以内の臓器サポートのない日数（ヒドロコルチゾン投与なしとの調整オッズ比）



ショック依存性群では投与されたのは43%のみ

Secondary outcome：院内死亡率



サマリー

- 非盲検RCT、挿管患者5-6割のpopulation
- 標準治療を選択しないこともでき、ベースラインにややばらつきあり。
  （固定用量群で、MV患者、循環サポート患者が多い）
- 標準治療群でも15名（15%）の患者でステロイド使用
- Recovery trialの結果発表を受け、予定より早い解析
- 21日以内の臓器サポートフリー日数は、従来の解析では有意差はないが、優越な可能性は93%
- 死亡率については有意な差はなし

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19

The CoDEX Randomized Clinical Trial

『 CoDEX trial』

『中等～重症COVID-19患者におけるデキサメサゾンの効果』

多施設 非盲検 無作為化 ブラジル41施設

P	人工呼吸器管理を受ける中等症～重症のARDSを伴うCOVID-19患者　299例
I	デキサメタゾン投与*1
C	標準療法
O	28日間の人工呼吸器離脱期間*2

*1：d1-5 DEX20mg/d, d6-10 or –ICU退室 DEX10mg/d

*2：MVがない状態で48時間以上経過したものを定義とした

予定サンプルサイズは350名であったが、

Recovery trialの発表により299名を組み込んだところで早期中断

Criteria	
Inclusion	• 18歳以上 • COVID-19感染が確診、疑診 • P/F≦200, 中等症-重症ARDSの基準を満たす • 挿管人工呼吸器管理を受けている
Exclusion	• 妊婦、授乳婦 • DEXに過敏症、終末期 • 非入院患者で過去15日間のコルチコステロイドの使用 • 入院患者で現行のコルチコステロイドの使用 • 他の臨床症状に対するステロイドの適応 （例：敗血症性ショック） • 免疫抑制薬の使用、過去21日間の化学療法 • 血液、固形悪性腫瘍による好中球減少症

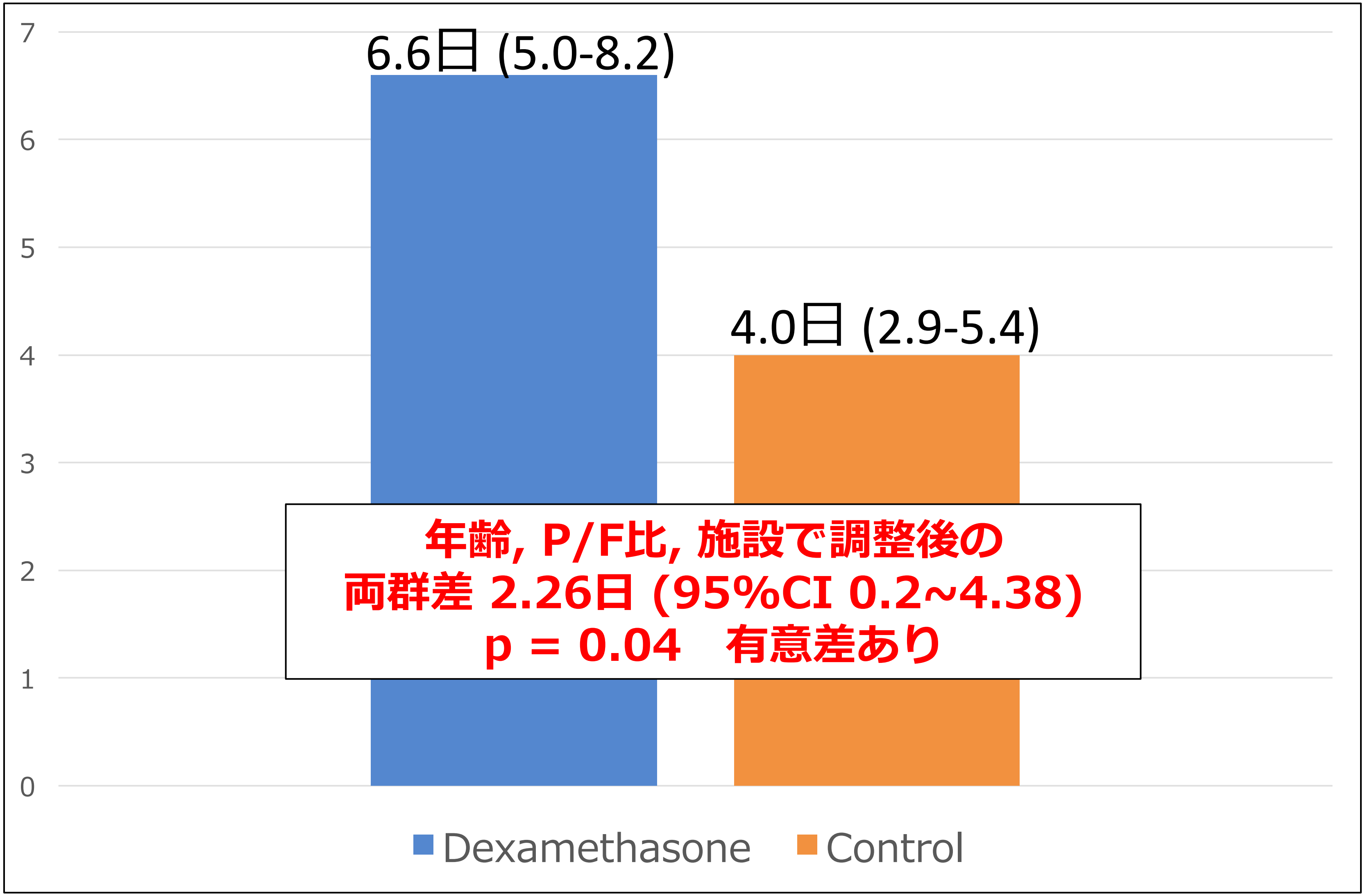
患者背景

	デキサメサゾン（N=151）	標準療法（N=148）
年齢	60.1	62.7
男性	90 (59.6%)	97 (65.6%)
発症からの期間	9 (7-11)	10 (6-12)
COVID-19確診	144 (95.4%)	142 (95.9%)
糖尿病	57 (37.8%)	69 (46.6%)
高血圧	91 (60.3%)	107 (72.3%)
肥満	46 (30.5%)	35 (23.7%)

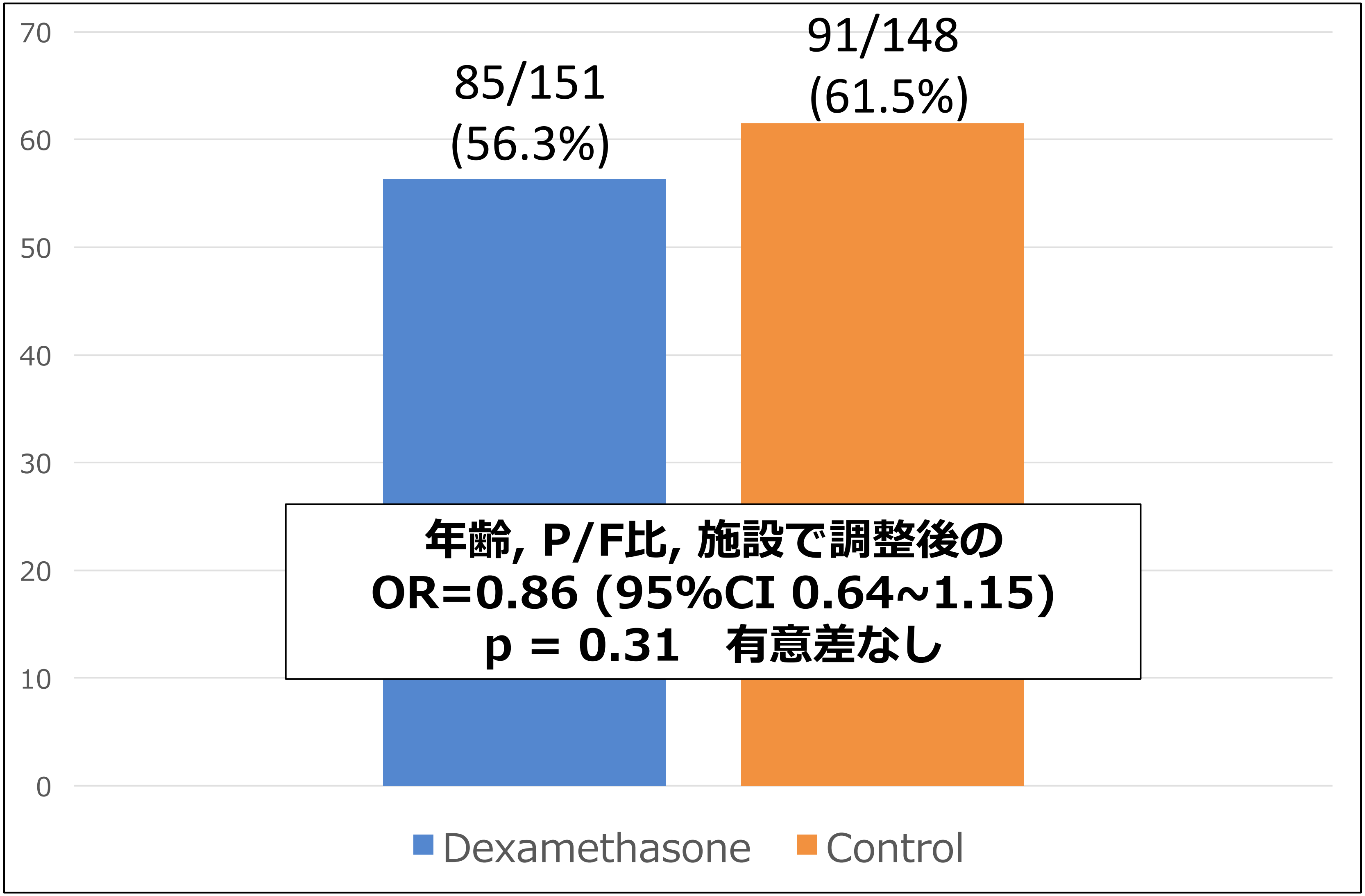
患者背景

	デキサメサゾン（N=151）	標準療法（N=148）
ランダム化前のARDS status	136 (90.1%)	138 (93.9%)
血管作動薬使用	99 (65.6%)	101 (68.2%)
筋弛緩使用	87 (57.6%)	94 (63.5%)
腹臥位療法	33 (21.8%)	33 (22%)
PEEP設定	11.6	11.8
駆動圧	12.5	12.6
P/F比	131.1	132.6

Primary outcome：28日間の人工呼吸器離脱期間



Secondary outcome : 28日死亡率



サマリー

- 非盲検RCT
- 全例MV患者で重症を対象
- ブラジルでの研究、死亡率は非常に高い
- DEX投与量がRecovery trialよりも多い
- 28日目人工呼吸器離脱期間は有意に減少
- 28日死亡率は低下せずも、早期中断となりサンプルサイズが足りていない可能性

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19

A Meta-analysis

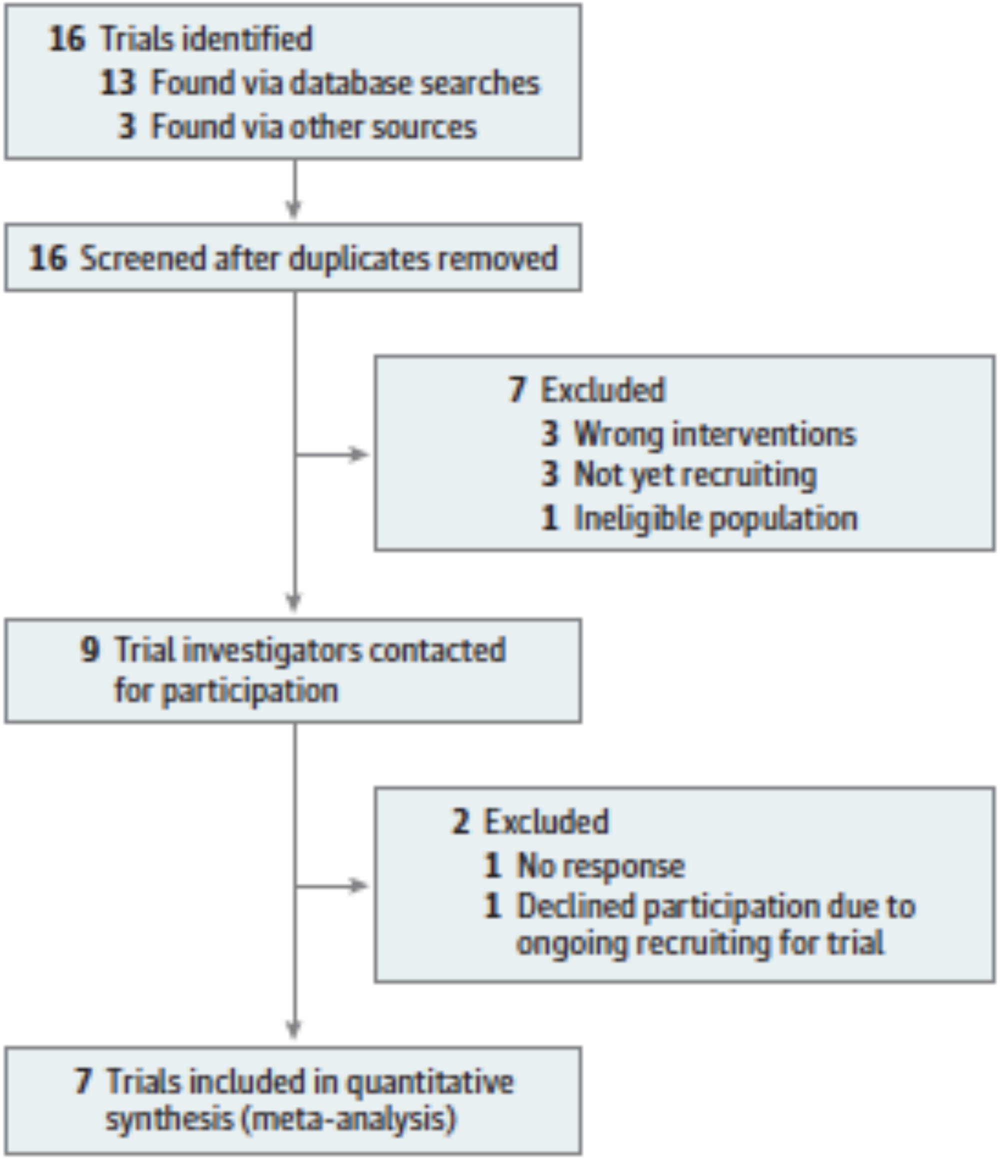
『重症COVID-19患者における全身ステロイドの効果』

WHOによるメタ解析

2020年2月26日～6月9日の研究を以下より調査

Clinical Trials gov., Chinese clinical trial registry, EU trials register

Flow Diagram 7つのRCTを組み込み



前向きメタ解析　12カ国７つのRCT*[1]	
P	重症COVID-19患者　1703例
I	コルチコステロイド投与*[2]
C	プラセボ投与
O	28日死亡率

*: デキサメサゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン

Table 1. Characteristics of Included Trials

	DEXA-COVID 19	CoDEX	RECOVERY	CAPE COVID	COVID STEROID	REMAP-CAP	Steroids-SARI[a]
ClinicalTrials.gov identifier	NCT04325061	NCT04327401	NCT04381936	NCT02517489	NCT04348305	NCT02735707	NCT04244591
Planned sample size	200	350	NA	290	1000	NA[b]	80
Eligibility criteria	• Intubation • Mechanical ventilation • Moderate to severe ARDS per Berlin criteria[9] • Confirmed COVID-19	• Intubation • Mechanical ventilation • Moderate to severe ARDS per Berlin criteria[9] • Onset of ARDS <48 h before randomization • Probable or confirmed COVID-19	Criteria[c] used for this meta-analysis: Intubation Suspected or confirmed COVID-19	• Minimal severity • Admitted to ICU or intermediate care unit • Oxygen (≥6 L/min) • Probable or confirmed COVID-19	• Oxygen (≥10 L/min) • Confirmed COVID-19	• Admitted to ICU receiving high-flow nasal oxygen with F_{IO_2} ≥0.4 at ≥30 L/min, noninvasive or invasive ventilatory support, or receiving vasopressors • Probable or confirmed COVID-19	• Admitted to ICU with Pa_{O_2}:F_{IO_2} <200 mm Hg on positive pressure ventilation (invasive or noninvasive) or high-flow nasal canulae >45 L/min • Confirmed COVID-19
	デキサメタゾン			ヒドロコルチゾン			mPSL
Corticosteroid							
Drug name	Dexamethasone	Dexamethasone	Dexamethasone	Hydrocortisone	Hydrocortisone	Hydrocortisone	Methylprednisolone
Dosage and administration	20 mg/d intravenously × 5 d and then 10 mg/d intravenously × 5 d	20 mg/d intravenously × 5 d and then 10 mg/d intravenously × 5 d	6 mg/d orally or intravenously	Continuous intravenous infusion × 8 d or 14 d (200 mg/d × 4 d or 7 d; 100 mg/d × 2 d or 4 d; 50 mg/d × 2 d or 3 d)	200 mg/d intravenously × 7 d (continuous or bolus dosing every 6 h)	50 mg intravenously every 6 h × 7 d[d]	40 mg intravenously every 12 h × 5 d
ステロイドdose							
Dose classification	High	High	Low	Low	Low	Low	High
Control intervention	Usual care	Usual care	Usual care	Placebo	Placebo	Usual care	Usual care
Primary outcome	60-d mortality	Ventilator-free days	28-d mortality	21-d treatment failure (death or persistent requirement for mechanical ventilation or high-flow oxygen therapy)	Days alive without life support at 28 d	Composite of hospital mortality and ICU organ support-free days to 21 d	Lower lung injury score at 7 d and 14 d
Mortality outcome, d	28	28	28	21	28	28	30
Serious adverse event definitions	• Secondary infections of pneumonia, sepsis, or other similar • Pulmonary embolism	• Mortality • Infections • Insulin use	• Cause-specific mortality • Ventilation • Dialysis • Cardiac arrhythmia (in a subset) • Other that were believed to be related to study treatment	• Any • Excluded some listed in protocol • Excluded expected adverse events related to the patient's disease or comorbidity	• New episodes of septic shock (Sepsis-3 criteria) • Invasive fungal infection • Clinically important gastrointestinal bleeding • Anaphylaxis	• Per ICH good clinical practice guidelines (events not already captured as a trial end point; eg, mortality) • When the event may reasonably have occurred because of study participation	• Secondary bacterial infections • Barotrauma • Severe hyperglycemia • Gastrointestinal bleeding requiring transfusion • Acquired weakness
Location	Spain	Brazil	UK	France	Denmark	Australia, Canada, European Union, New Zealand, UK, US	China

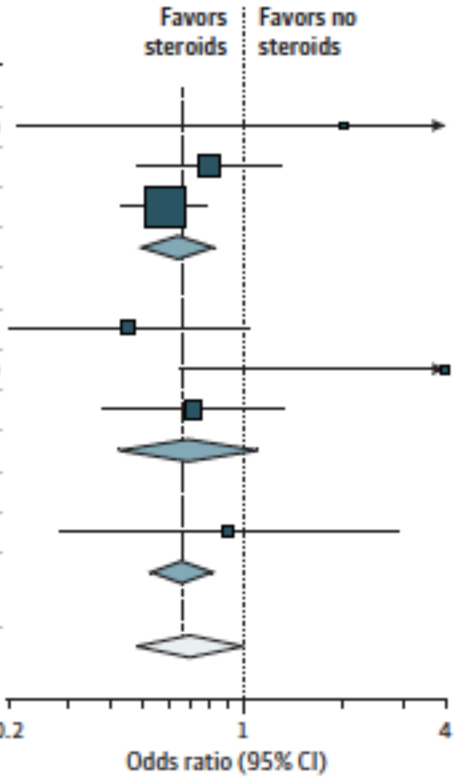
	DEXA-COVID 19		CoDEX		RECOVERY		CAPE COVID		COVID STEROID		REMAP-CAP[a]		Steroids-SARI[b]	
	Steroid	No steroid	Steroid	No steroid	Steroid	No steroid	Steroid	No steroid	Steroid	No steroid	Steroid	No steroid	Steroid	No steroid
Patients randomized by June 9, 2020	7	12	128	128	324	683	76	73	15	14	105	92	24	23
Age, median (IQR), y	62 (48-68)	60 (52-69)	62 (50-70)	64 (57-73)	59 (52-66)	60 (52-68)	63 (52-71)	66 (54-73)	57 (52-75)	62 (55-71)	59 (53-68)	62 (50-72)	67 (61-74)	62 (54-68)
Female sex, No. (%)	3 (42.9)	3 (25)	47 (36.7)	44 (34.4)	91 (28.1)	182 (26.6)	22 (28.9)	23 (31.5)	2 (13.3)	4 (28.6)	30 (28.6)	25 (27.2)	7 (29)	5 (22)
PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection, No. (%)	7 (100)	12 (100)	120 (93.8)	122 (95.3)	301 (92.9)	647 (94.7)	72 (94.7)	72 (98.6)	15 (100)	14 (100)	80 (76.2)	75 (81.5)	24 (100)	23 (100)
Treatments at randomization, No. (%)														
Mechanical ventilation	7 (100)	12 (100)	128 (100)	128 (100)	324 (100)	683 (100)	62 (81.6)	59 (80.8)	7 (46.7)	8 (57.1)	68 (64.8)	49 (53.3)	13 (54)	14 (61)
Vasoactive	3 (42.9)	7 (58.3)	83 (65.4)	88 (68.8)	Not recorded	Not recorded	18 (23.7)	13 (17.8)	5 (33.3)	5 (35.7)	46 (43.8)	27 (29.3)	14 (58)	18 (78)
Any antiviral[c]	6 (86)	10 (83)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	24 (100)	23 (100)
Remdesivir	Not recorded	Not recorded	0	0	1 (0.3)	0	1 (1.3)	0	0	4 (28.6)	1 (1.0)	0	Not recorded	Not recorded
Lopinavir or ritonavir	Not recorded	Not recorded	0	1 (0.8)	0	0	8 (10.5)	9 (12.3)	0	0	0	2 (2.2)	Not recorded	Not recorded
Favipravir	Not recorded	Not recorded	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Not recorded	Not recorded
Hydroxychloroquine	7 (100)	12 (100)	30 (23.4)	22 (17.2)	0	0	29 (38.2)	32 (43.8)	1 (6.7)	0	5 (4.8)	2 (2.2)	0	0
Azithromycin	0	0	83 (64.8)	81 (63.3)	59 (18.2)	81 (11.9)	19 (25.0)	24 (32.9)	Not recorded	Not recorded	9 (8.6)	6 (6.5)	Not recorded	Not recorded
Convalescent plasma	0	0	Not recorded	Not recorded	0	0	0	0	0	2 (14.3)	0	0	Not recorded	Not recorded

Recovery trialは、ランダム化時に挿管・人工呼吸管理が必要であった患者のみ組み込み

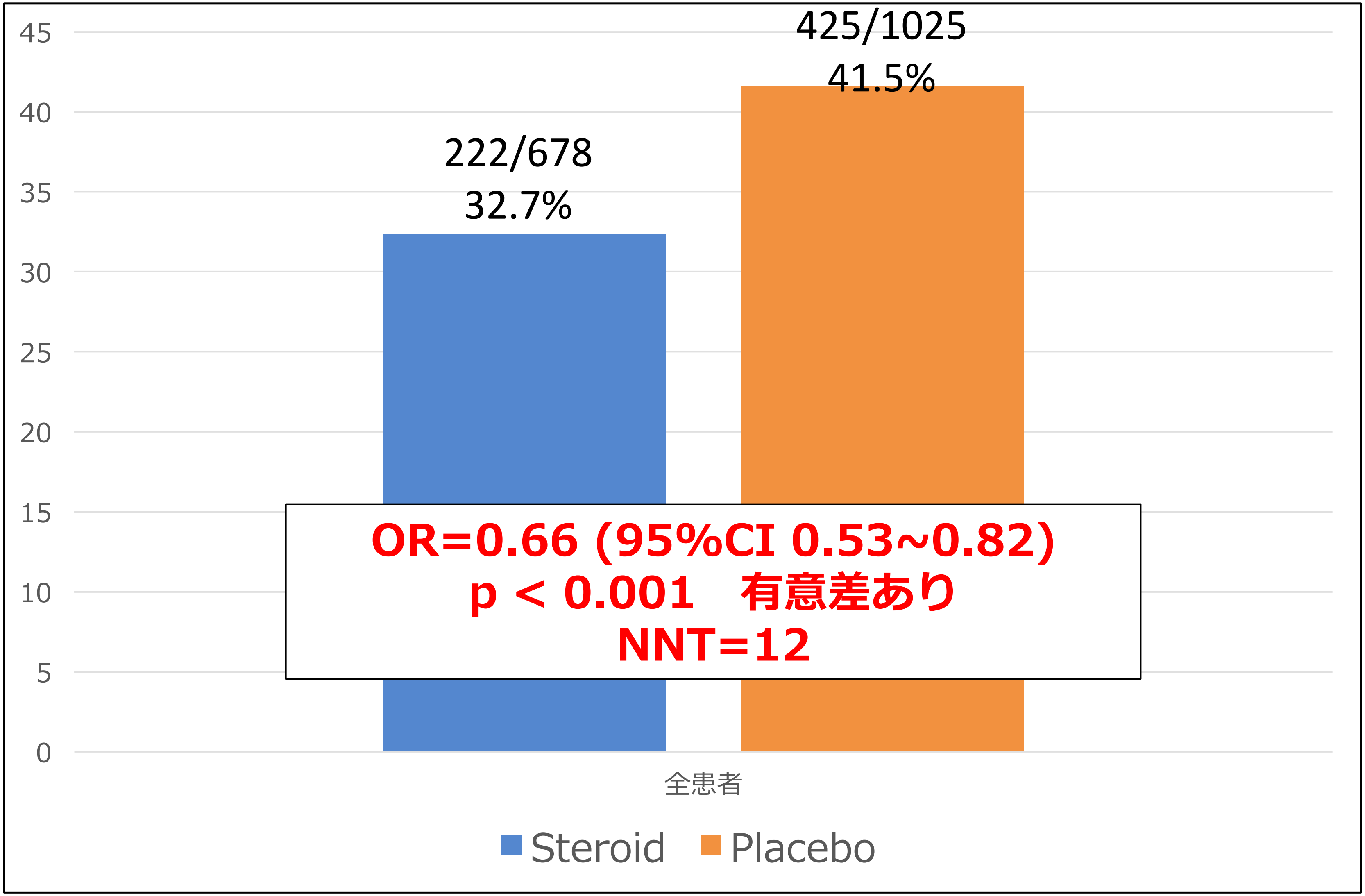
それ以外のtrialは、それぞれの研究の重症定義に応じた

コルチコステロイドと28日死亡率

Drug and trial	ClinicalTrials.gov identifier	Initial dose and administration	No. of deaths/total No. of patients: Steroids	No. of deaths/total No. of patients: No steroids	Odds ratio (95% CI)	Weight, %
Dexamethasone						
DEXA-COVID 19	NCT04325061	High: 20 mg/d intravenously	2/7	2/12	2.00 (0.21-18.69)	0.92
CoDEX	NCT04327401	High: 20 mg/d intravenously	69/128	76/128	0.80 (0.49-1.31)	18.69
RECOVERY	NCT04381936	Low: 6 mg/d orally or intravenously	95/324	283/683	0.59 (0.44-0.78)	57.00
Subgroup fixed effect			166/459	361/823	0.64 (0.50-0.82)	76.60
Hydrocortisone						
CAPE COVID	NCT02517489	Low: 200 mg/d intravenously	11/75	20/73	0.46 (0.20-1.04)	6.80
COVID STEROID	NCT04348305	Low: 200 mg/d intravenously	6/15	2/14	4.00 (0.65-24.66)	1.39
REMAP-CAP	NCT02735707	Low: 50 mg every 6 h intravenously	26/105	29/92	0.71 (0.38-1.33)	11.75
Subgroup fixed effect			43/195	51/179	0.69 (0.43-1.12)	19.94
Methylprednisolone						
Steroids-SARI	NCT04244591	High: 40 mg every 12 h intravenously	13/24	13/23	0.91 (0.29-2.87)	3.46
Overall (fixed effect)			222/678	425/1025	0.66 (0.53-0.82)	100.0
$P = .31$ for heterogeneity; $I^2 = 15.6\%$						
Overall (random effects[a])			222/678	425/1025	0.70 (0.48-1.01)	

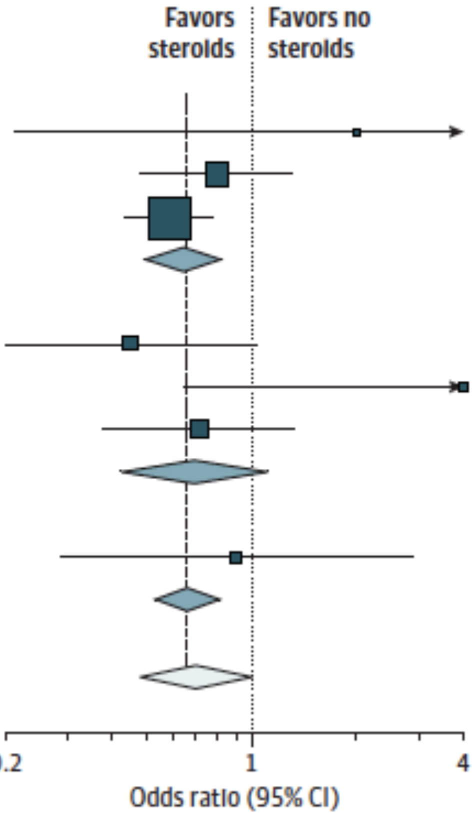


コルチコステロイドと28日死亡率
Fixed effects model

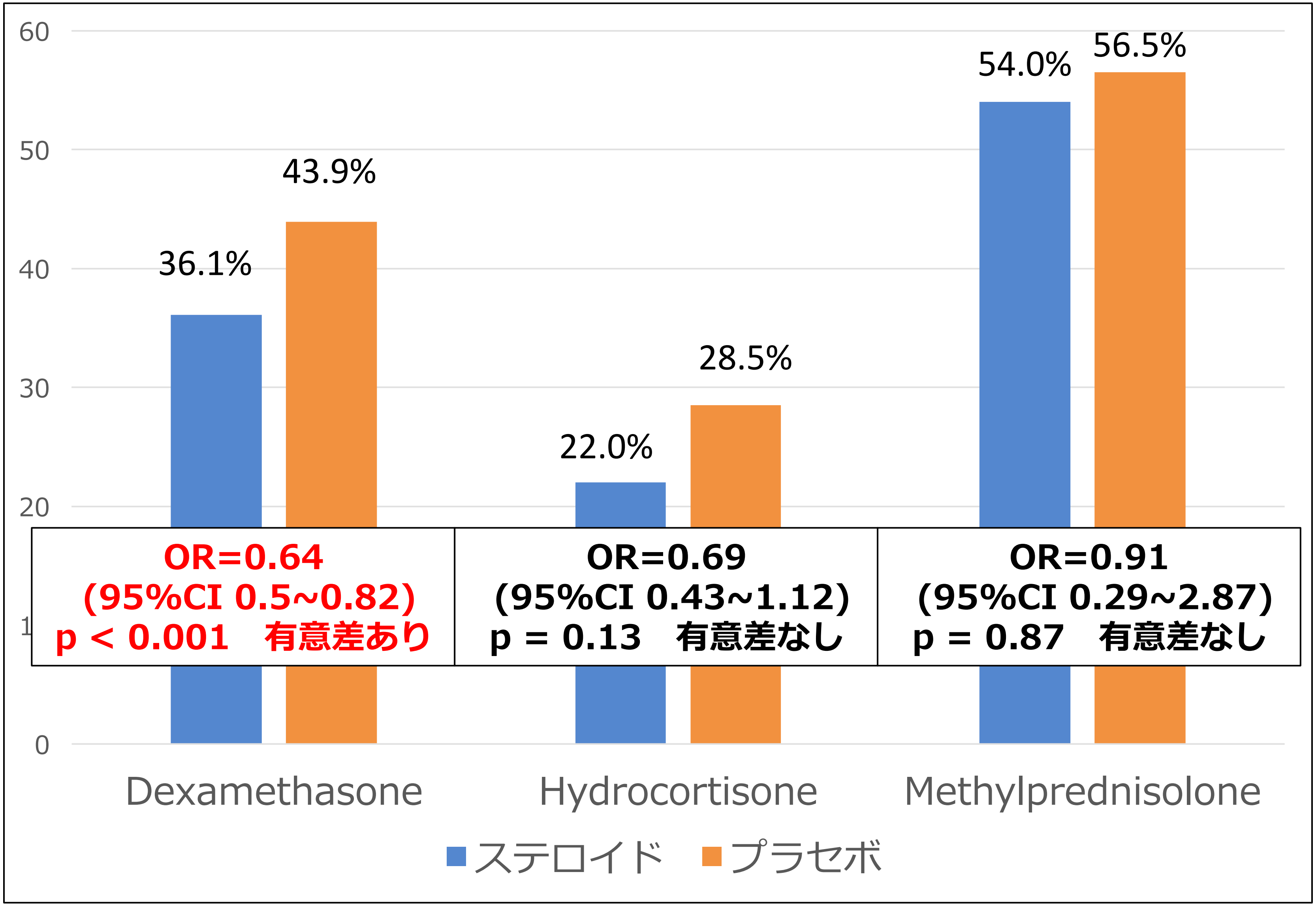


ステロイド別の28日死亡率

Drug and trial	ClinicalTrials.gov identifier	Initial dose and administration	No. of deaths/total No. of patients: Steroids	No. of deaths/total No. of patients: No steroids	Odds ratio (95% CI)	Weight, %
Dexamethasone						
DEXA-COVID 19	NCT04325061	High: 20 mg/d intravenously	2/7	2/12	2.00 (0.21-18.69)	0.92
CoDEX	NCT04327401	High: 20 mg/d intravenously	69/128	76/128	0.80 (0.49-1.31)	18.69
RECOVERY	NCT04381936	Low: 6 mg/d orally or intravenously	95/324	283/683	0.59 (0.44-0.78)	57.00
Subgroup fixed effect			166/459	361/823	0.64 (0.50-0.82)	76.60
Hydrocortisone						
CAPE COVID	NCT02517489	Low: 200 mg/d intravenously	11/75	20/73	0.46 (0.20-1.04)	6.80
COVID STEROID	NCT04348305	Low: 200 mg/d intravenously	6/15	2/14	4.00 (0.65-24.66)	1.39
REMAP-CAP	NCT02735707	Low: 50 mg every 6 h intravenously	26/105	29/92	0.71 (0.38-1.33)	11.75
Subgroup fixed effect			43/195	51/179	0.69 (0.43-1.12)	19.94
Methylprednisolone						
Steroids-SARI	NCT04244591	High: 40 mg every 12 h intravenously	13/24	13/23	0.91 (0.29-2.87)	3.46
Overall (fixed effect) *P* = .31 for heterogeneity; I^2 = 15.6%			222/678	425/1025	0.66 (0.53-0.82)	100.0
Overall (random effects[a])			222/678	425/1025	0.70 (0.48-1.01)	

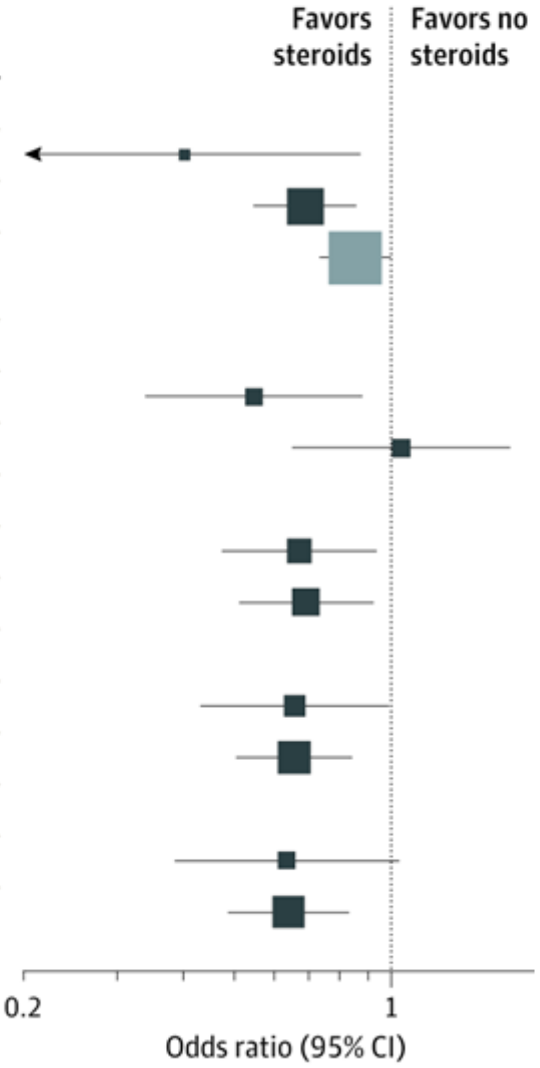


ステロイド別の28日死亡率



サブグループ解析
患者背景と28日死亡率

	No. of deaths/total No. of patients		
Subgroup	Steroids	No steroids	Odds ratio (95% CI)
Invasive mechanical ventilation (IMV)			
No (I^2 = 0%)	14/70	28/74	0.41 (0.19-0.88)
Yes (I^2 = 44.1%)	208/608	397/951	0.69 (0.55-0.86)
Oxygen treatment without IMV (RECOVERY)	298/1279	682/2604	0.86 (0.73-1.00)
Taking vasoactive medication			
No (I^2 = 0%)	51/184	68/184	0.55 (0.34-0.88)
Yes (I^2 = 0%)	76/169	74/158	1.05 (0.65-1.69)
Age, y			
≤60 (I^2 = 0%)	72/338	141/483	0.67 (0.48-0.94)
>60 (I^2 = 49.7%)	150/339	284/541	0.69 (0.51-0.93)
Sex			
Female (I^2 = 0%)	60/202	106/286	0.66 (0.43-0.99)
Male (I^2 = 14.7%)	162/476	319/739	0.66 (0.51-0.84)
Symptomatic, d			
≤7 (I^2 = 69.1%)	51/130	99/211	0.63 (0.39-1.04)
>7 (I^2 = 0%)	139/418	293/693	0.64 (0.49-0.83)



サマリー

- 重症患者に絞ったWHO主導のメタ解析
- デキサメサゾンを主として死亡率低下に関連
- 適切な投与量は不明
- Recovery trialで示唆された症状発現からの期間は本メタ解析では示されなかった
- サブグループ解析にて血管作動薬投与下の患者は唯一死亡率低下傾向が示されなかったが、Recovery trialのデータがなく組み込まれていない

これらを受けてWHOが推奨を発表

Corticosteroids for COVID-19

LIVING GUIDANCE
2 SEPTEMBER 2020

World Health Organization

Recommendations: The panel made two recommendations: a strong recommendation for systemic (i.e. intravenous or oral) corticosteroid therapy (e.g. 6 mg of dexamethasone orally or intravenously daily or 50 mg of hydrocortisone intravenously every 8 hours) for 7 to 10 days in patients with severe and critical COVID-19, and a conditional recommendation not to use corticosteroid therapy in patients with non-severe COVID-19.

重症もしくは重篤なCOVID-19患者に
デキサメタゾン6mg/dayもしくはヒドロコルチゾン50mg 8hおきの
投与を7-10日間行うことを強く推奨
非重症患者には投与しない

WHOの重症、重篤定義

Critical COVID-19	Defined by the criteria for acute respiratory distress syndrome (ARDS), sepsis, septic shock or other conditions that would normally require the provision of life-sustaining therapies, such as mechanical ventilation (invasive or non-invasive) or vasopressor therapy.
Severe COVID-19	Defined by any of: • oxygen saturation < 90% on room air. • respiratory rate > 30 breaths per minute in adults and children > 5 years old; ≥ 60 in children less than 2 months; ≥ 50 in children 2–11 months; and ≥ 40 in children 1–5 years old. • signs of severe respiratory distress (i.e. accessory muscle use, inability to complete full sentences; and in children, very severe chest wall indrawing, grunting, central cyanosis, or presence of any other general danger signs).
Non-severe COVID-19	Defined as absence of any signs of severe or critical COVID-19.

プラクティスは？（私見）

酸素需要なし	• 対症療法
酸素需要あり	• レムデシビル 5日間投与 • デキサメサゾン6.6mg div 7～10日間投与
人工呼吸器管理	• レムデシビル 5～10日間投与 • デキサメサゾン6.6mg div 10日間投与 • （治療量の抗凝固療法を考慮）