

COS-COVIDの日本語での紹介

— 新型コロナウイルス感染症に対する臨床研究の コア・アウトカム・セットのコンセンサス会議 —

津谷 喜一郎^{1,2)} 元雄 良治^{3,4)}

1. はじめに

本稿は、2020年3月18日に“in press”の free access article として Elsevier 社の *Engineering* 誌に掲載された以下の、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する臨床試験でのコア・アウトカム・セット (core outcome set: COS) 開発論文の、解説付き抄訳である。なお、一般的な outcome measure (アウトカム評価項目) の用語は、原論文では用いられていない。

[Xinyao Jin, Bo Pang, Junhua Zhang, et al. Core outcome set for clinical trials on coronavirus disease 2019 \(COS-COVID\). *Engineering*. 2020; Vol. 未定, No. 未定, Page 未定.](#)

新型コロナウイルス感染症 (Coronavirus disease 2019: COVID-19) は中国に始まり世界に広まった。それに対し、対症療法以外にこれまで他の疾患への有効性が立証されたとされる抗ウイルス薬などが使われている。

本論文の著者は中国・天津中医薬大学の Jin Xinyao (金鑫瑶) を筆頭著者とする全 22 人である。本プロジェクトの運営委員会 (steering committee) は 20 人からなり、領域として、西洋医学、中医学 (Traditional Chinese Medicine: TCM), EBM, 臨床薬理学, 統計学, 医学雑誌の専門家, なお臨床医学では、呼吸器, 救命医学 (critical medicine), また COVID-19 の診療経験のある者, が選ばれている。著者の所属先からは、武漢, 北京, 南京, 広州, 上海, 四川など, 中国外では、英国, イタリア, 韓国,

の 3 カ国である。

コンセンサス会議の方法は、日本ではあまり使われないこともあり、ここではその具体的方法をやや詳しく述べながら stepwise の形で具体的に示す。

Table はその作成の推移を示すもので全部で 5 つあり、最後の 2 つの Table 4 と Table 5 は重要だが、ここでは著作権と紙幅の関係で Table 5 のみをナラティブな形で紹介した。直接、[原論文のリンク](#)で確認されることをお勧めする。

また参考文献は全部で 9 編ある。このうち最後の 9 番目を除き、1 から 8 番目は[原論文](#)からリンクされて見ることができる。9 番目は中華人民共和国国家衛生健康委員会発行の中国語の[診療ガイドライン 試行第 6 版 \(2020.2.19\)](#) である。[英語訳](#), [日本語訳](#)がある。[同試行第 7 版 \(2020.3.3\)](#) も、[英語訳](#), [日本語訳](#)があり、それぞれアクセス可能である。日本語訳は[日本感染症学会](#)によれば北京の日中友好病院の関係者の訳とのことである。

事態の緊急性に応じ、本稿では抄訳と訳注、また簡単な解説のみを付して「薬理と治療」の選択的フリーアクセス論文のオンライン版である“[JPT Online](#)”にショート・バージョンとして掲載されることとなった。主たる関連文献は hyperlink をつけて読者にとってアクセスが容易となるようにした。Table 4 と Table 5 は著作権の許諾が得られた時点で、本 PDF を Table 形式のものに update する予定である。

本論文が世界と日本にとって意味することの詳しい解説を含めたフル・バージョンは、本 2020 年 4

¹⁾ 東京有明医療大学保健医療学部 ²⁾ 東京大学大学院薬学系研究科 ³⁾ 金沢医科大学腫瘍内科学 ⁴⁾ 日本東洋医学会 EBM 委員会担当理事

月末日発行の「薬理と治療」第48巻第4号に掲載される予定である。

2. 抄 訳

Step 1：データ検索とプロトコールの整理

データ検索には2つのデータベースが使われた。中国の臨床試験登録システムの Chictr.org.cn (英語と中国語) と米国の ClinicalTrials.gov (英語のみ) である。

COVID-19 に対する治療の種々の介入について、ランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT), 非ランダム化試験, ケースシリーズ, コホート研究, のみ組み入れられた。このうち臨床試験については, 採択基準 (inclusion criteria)・除外基準 (exclusion criteria) を用いて2人のレビューアによって独立してスクリーニングされた。それらが異なる場合は議論して解決された。アウトカムは2人のレビューアによって独立してスクリーニングされた。その結果, Chictr.org.cn からは84件, ClinicalTrials.gov からは23件, 全107件のプロトコールを得た。

このスクリーニング後, 78件の臨床研究プロトコールが選択基準を満たした。そのうち, 52件は化学医薬品と生物学的製剤, 26件は標準治療と中医学の併用療法の介入であった (中医学のみはなし)。つまり全体の1/3が中医学関連である。

Step 2：アウトカムの整理

全部で259件のアウトカムがあった (使用数としては596回)。アウトカムはその類似性によりソートされ, 重なるものは除外, 標準的でないものは標準化 (standardize), 同義 (synonym) は統合 (merge) され, 132件となった。この後, 1) 臨床症状, 2) 物理化学検査, 3) ウイルス核酸検査, 4) QOL, 5) 意味ある事象 (significant event, 例: 死亡など), 6) 病状の経過 (disease process), 7) 安全性指標, の7つに分類された (Table 1)。

次のstepのデルファイ調査のアウトカムとして使うには数が多すぎるため, 運営委員会の5名による投票が行われた。75%以上が反対したものについては除外された。全部で58が選ばれ, COVID-19の5つの段階の重症度 [訳者注: 原文ではタイプ (type)

と称している。日本語では「ステージ」が一般的と思われる。] における分布は以下のようであった (重複あり): mild: 17, ordinary: 32, severe: 35, critical: 22, rehabilitation: 6 (Table 2)。

Step 3：第1回デルファイ調査

第1回デルファイ調査の参加者も多様な領域から選ばれた。中国以外に, イタリア, 韓国, 英国, 米国からである。調査にはスマートフォンが使われ各アウトカムに1から9までのスコアをつけ, また, ほかに追加すべきアウトカムを含めて24時間以内に回答が求められた。全体で60名中57名から回答があった。スコア7以上が75%以上であったものはアウトカムとして選ばれ, さらに運営委員会で追加・除去・統合が議論された。追加はなく, 以下に絞られた: mild: 5, ordinary: 15, severe: 20, critical: 15, rehabilitation: 5 (Table 3)。

Step 4：第2回デルファイ調査

第2回デルファイ調査は, 第一線の臨床家22名に対してなされ, 20名が回答した。胸部CT検査, 呼吸数, 血液ガス分析, APACHE IIスコア, 乳酸値, 心理テストの追加の希望があった。運営委員会は電話会議で, severe typeでのAPACHE IIスコアの追加, また他のtypeでのいくつかの除外と統合を決め, 以下となった: mild: 4, ordinary: 8, severe: 16, critical: 12, rehabilitation: 4 (Table 4)。

Step 5：最終的なアウトカムの決定

2020年2月24日に20名の各専門分野のエキスパートによる電話でのコンセンサス会議が開催された。臨床的意義・実現可能性・安定性などを総合的に考慮して無記名の投票を行い, 最終的なアウトカムを決定した。その内訳は以下であった: mild: 1, ordinary: 4, severe: 5, critical: 1, rehabilitation: 1。

本プロジェクトの成果であるTable 5の内容は以下である。軽症, 中等度, 重症, 重篤, 回復期, の5タイプそれぞれにつき,

軽症 (mild) のアウトカムは1つで,

・2019-nCoV RT-PCR法でのウイルス陰性^{a)}までの時間 (日数)。

中等症 (ordinary) のアウトカムは4つで,

- ・在院日数^{b)}、・複合 (composite) イベント (重症、重篤、原因を問わない死亡) の累計数、・臨床症状のスコア^{d)}、・2019-nCoV RT-PCR 法でのウイルス陰性化達成時間。

重症 (severe) のアウトカムは 5 つで、

- ・複合イベント (重篤、原因を問わない死亡) の累計数、・在院日数、・PaO₂/FiO₂、・人工呼吸器使用日数、・2019-nCoV RT-PCR 法でのウイルス陰性化達成時間。

重篤 (critical) のアウトカムは 1 つで、

- ・原因を問わない死亡

回復期 (rehabilitation period) のアウトカムは 1 つで、

- ・肺機能

Table 5 の脚注として、

- ウイルス陰性 (Negativity): 呼吸器検体での (サンプリング間隔は最低 24 時間以上) 2 回以上の陰性
- 退院基準: ① 3 日以上の上昇体温, ② 呼吸器症状の十分な回復, ③ 肺の画像診断における急性滲出性病変の吸収と消退, ④ PCR 法でのウイルス陰性を 2 回確認
- 臨床症状スコア: よく見られる重要な 6 つの症状 (発熱・咳嗽・倦怠感・息切れ・下痢・疼痛) の各症状を 0 (無症状), 1 (軽度), 2 (中等度), 3 (高度) でスコア化した総スコア。

[訳者注: 上記の, 軽症, 中等度, 重症, 重篤, の定義のうち重症と重篤の定義は原論文中に記載がない。本論文の連絡著者 (corresponding author の Zhang) によれば, 参考文献 9 の中国語の, 中国政府による診療ガイドライン試行第 6 版 page 5-6 に相当するとのことである。だが, ここではより新しく重症で, 成人と小児を別途定義している [試行第 7 版](#) page 5-6 の「六. 臨床分類」にある, 軽症, 中等症, 重症, 重篤の定義をご覧いただきたい。脚注の c) は先の 5 つのタイプに対応するのでここでは記載しない。なお, 各タイプ間の推移の概要は, 2020.2.28 に発行 (2020.3.11 に update) された [Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 \(COVID-19\)](#) の, p.13 “Figure 5. Pattern of disease of progression for COVID-19 in China” をご覧になると把握できるであろう。この報告書では, “type” ではなく “disease” と称している。またこのグラフは入院し報告され

た限定された患者のデータによる, とされていることにも留意されたい。なお, p.16 には, 中国政府の取った行動を「誉めすぎ」ではないか, と世界的に話題になった Assessment (評価) の記述がある。]

考察は下記である。

これは特別な必要性と特殊な状況下におけるコア・アウトカム・セット (COS) の迅速な研究であった。だが研究は COS-STAD と COS-STAR に基づき, 厳密に実施され報告されたものである。COS-COVID は時宜を得た臨床的に重要なものである。今後, COVID-19 関連のすべての臨床試験や臨床研究はそのプロトコル作成の際にこの COS-COVID を引用していただくよう期待している。

COS-COVID の合理的な応用 (rational application) のポイントは 3 つである。

- COS は最低 (minimum) 条件であり各臨床試験の目的に応じてアウトカムは適宜, 追加できる。
- COS は主要 (primary) アウトカムと同義ではなく, 各試験の目的に応じて COS の中から 1 つまたは複数の主要アウトカムを主要アウトカムとして選ぶことができる。
- 治療計画や測定時期に関する制約はないが, COVID-19 では 2 週間以上の治療期間を提案したい。そして各治療薬のすべての有害事象 (adverse event) を報告していただきたい。

本研究の限界としては 5 つある。

- アウトカム選択は 2 つの臨床試験登録システムにリストされたプロトコルに限定されたものであり, 他の医師や患者には別のアウトカムがあるかもしれない。
- COVID-19 は新たな伝染病であり, 調査に患者が参加できておらず患者の意見が反映されていない。
- 関係する専門家の分布が必ずしも適切でなく地域別では中国が多数である。
- コンセンサス会議が対面会議でなかったために議論が不十分であった可能性がある。
- COVID-19 についての理解はまだ完全なものでなく, 今回の COS は将来, アップデートされるべきである。

今後とも関係する国際的学術団体との交流を強化し、COS-COVID の利用と改訂を促進していきたい。

コンセンサス会議の参加者には開示すべき利益相反 (Conflict of Interest: COI) はない。著者らには、開示すべき利益相反や金銭的相反はない。本研究は国家科学技術緊急プロジェクト (COVID-19 制圧中西医結合, 2020yfc0841600) の支援を受けている。

3. 解説

—本論文の COS-COVID 作成プロジェクトの全体的特徴—

日本に住む日本人のわれわれから見たこのプロジェクトの特徴を挙げる。

- (1) COVID-19 に対する臨床試験・臨床研究のコア・アウトカム・セット (COS) の国際的な開発を目的としたユニークな研究である。これによって各治療法間の比較やシステマティック・レビューの基盤の 1 つができた。
- (2) 通常の新薬開発, 効能追加, 再評価, さらに中医学を含む種々の伝統医学, 相補代替医療にも使われる可能性が高い。
- (3) 中国の研究者が主だが, 他の 4 カ国からも参加

している。内訳は, 韓国・KIOM (国立韓医学研究所), 英国・Oxford 大学 (氏名から中国人), イタリア・Insituti Superior di Sanità, 米国 (著者リストにはなくデルファイ調査の回答者か)。

- (4) 中国内では, 中医学の大学や研究所やその部門の関係者が多い。著者のうち中医学関係に所属する者は 16/22 (72%) で約 3/4 である。
- (5) 調査の対象となった研究プロトコル 107 件から, 初期のスクリーニング後の 78 件のうち, 52 件 (2/3) は化学医薬品と生物学的製剤の近代薬, 26 件 (1/3) は標準治療と中医学の併用療法であった (中医学のみはなかった)。
- (6) 中国における臨床試験・臨床登録は相当なされている。
- (7) 中国の国費を使った国際的な研究であり, 日本人にはなじみのない *Engineering* 誌に掲載された。

【謝辞】 今回の抄訳作成にあたって協力を得た, 著者の 1 人である KIOM の Lee Myeong Soo (李明洙) に謝意を表す。