

新型コロナウイルス感染症
治療に関する石川県内のコンセンサス

2022 年1月

新型コロナウイルス感染症にかかる

石川県医療調整本部会議

治療責任医による意見交換会

はじめに

- 石川県では、県(医療調整本部)が、県内の COVID-19 入院対応病院から DPC データ(E・F ファイル)の提供を受け、金沢大学の研究者の協力を得て分析をした結果、病院間で治療薬の使用方法などでばらつきがあることが確認された。
- このようなばらつきは、主として以下に示す4点について医療機関ごと、あるいは主治医ごとに COVID-19 診療についての考え方に幅があることを反映していることが示唆された。
 - ① 感染拡大時期による対応の変化
 - ② 重症化を見据えて、これを予防するための治療を行うか、現時点での重症度を踏まえて、「診療の手引き」に従った治療を行うかの選択
 - ③ 過去の治療経験を踏まえて、使い慣れた治療法を優先して選択
 - ④ 免疫抑制剤、抗凝固薬については、他疾患などでの使用経験
- そのような中、2021 年 12 月 23 日、基幹病院・連携病院のコアメンバーが集まり、第5波までの治療内容について詳細に検討を行い、治療についての考え方を整理する機会をもった。その過程で、標準的として推奨すべき治療法を確認すると同時に、医療機関の状況、感染者の臨床経過などを踏まえて主治医の裁量で許容できる診療の幅についても議論がなされ、コンセンサスがまとめられた。
- 本書は、以下の5章の構成となっている。
 - 1. 病態や重症度の把握、治療についての基本的な考え方
 - 2. 抗ウイルス薬・中和抗体薬
 - 3. ステロイド薬
 - 4. 免疫抑制薬
 - 5. 抗凝固薬
- それぞれの章ごとに、①サマリー、②エビデンス、③県内の病院の傾向、④今後の共通認識をまとめた。
- 特に、④を熟知していただき、今後の治療に役立たせてほしい。なお、本書は 2022 年1月時点のコンセンサスであり、各病院におかれては、今後のエビデンスや臨床経験に応じて、適宜、治療方法を見直してほしい。

- COVID-19 の診療は経験と臨床データの蓄積に基づいて、常に新しい知見が加わっている。また、治療法については必ずしもコンセンサスの得られにくいものもある。このような事情を考慮し、本書ではできるだけ多くの文献を引用すると共に、一部の見解は「コメント」として記載した。
- 本書に不明なことがあったら、以下の会議出席者は、協力の意を表明しており、連絡して相談してほしい。

(コアメンバーのリスト)(敬称略)

医療調整コーディネーター	谷内江 昭宏	医療調整コーディネーター	阪上 学
金沢大学附属病院	森下 英理子	金沢大学附属病院	岡島 正樹
金沢医科大学病院	飯沼 由嗣	県立中央病院	西 耕一
金沢市立病院	片山 伸幸	金沢医療センター	北 俊之
JCHO金沢病院	渡辺 和良	金沢赤十字病院	喜多 裕樹
済生会金沢病院	方堂 祐治	金沢大学	観音 隆幸

いしかわ予防戦隊
うつしませんジャー



1. 病態や重症度の把握、治療についての基本的な考え方

① サマリー

- 新型コロナウイルス感染症においては、病態の理解が重要であり、最初に、その概念が議論された。

② エビデンス

- 「診療の手引き・第 6.1 版」¹⁾、日本版敗血症治療ガイドライン 2020 特別編 COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living recommendation (以下、敗血症 COVID-GL) 第 4.1 版 (随時更新)²⁾。参照資料として NIH の COVID-19 Treatment Guidelines³⁾ を推奨。

③ 石川県内の傾向

- 多くの病院の見解
 - 診断時、あるいは入院時の重症度は必ずしも固定しておらず、入院後急速に悪化する症例をしばしば経験する。特に多くの病院では、中等症 I から中等症 II へ、急に悪化する症例を経験しており、重症化するか否かの見極めに苦労していた。
- 病院ごとに分かれる見解
 - 抗炎症マーカー (IL6, CRP) を使って、重症化を予測する病院もあった*。一方で重症化を客観的に予測できる汎用指標は明らかとなっていない。

*コロナの診療の手引きなどで、中等症 I (肺炎有り、低酸素無し) の範囲が広すぎると考えております。ほとんど無症状でも肺炎があれば中等症 I となり一方で、中等症 II への移行が懸念される多発性陰影+抗炎症状態でも低酸素が無ければ中等症 I となります。このため医科大のプロトコールでは、軽症肺炎を中等症 0 としてここまでは抗体製剤の適応と考えています。内服治療薬は、軽症または中等症 0 で適応となると思いますが、抗体製剤の投与の有無にかかわらず投与可能と考えておりますが、現時点で明確な基準は無いように思います。中等症 I は多葉性肺炎または肺炎+抗炎症 (CRP \geq 7.5、IL-6 \geq 25、LD \geq 300、フェリチン \geq 300、発熱 \geq 3 日) として、レムデシビル単独治療の適応としております。ここが難しいところでこのまま快方に向かう症例もあれば悪化する症例もあることです。このため毎日マーカーや胸部 XP のチェックなどの慎重フォローの上、重症化の兆候あれば中等症 II に相当する治療を開始しております。労作時の低酸素にも注意する必要があります。中等症 II 以上は低酸素状態 (労作時の低酸素を含む) であり、レムデシビル+パキシチニブ+ヘパリン+デキサメサゾンを基準にしております。パキシチニブ投与禁忌症例 (妊婦、腎不全) や重症例 (経口投与困難) ではトシリズマブ投与となります。なお NIH ガイドライン (p47 にサマリー図あり)³⁾ では、パキシチニブ、トシリズマブは進行する呼吸不全や抗炎症状態における option 扱いです (コアメンバー①コメント)。

④ 今後の共通認識

- 重症化防止が抗ウイルス薬治療の最大の目的であり、適応のある症例に対する機を逸しない投与が必要である。
- 急激な重症化の可能性を念頭におきつつ、「診療の手引き」を参照にして現時点での重症度に応じた治療介入を行う。同時に、呼吸状態や重症化を示唆する複数の指標をもとに重症化を予測して、適宜治療内容を修正する。あるいは、より高度の治療介入が可能な医療機関への転院を検討する。

2. 抗ウイルス薬・中和抗体薬

① サマリー

- 中和抗体薬と抗ウイルス薬レムデシビル(ベクルリー)の使用法について議論した。多くの病院では、中和抗体薬を第一選択とし、中和抗体の適応がなく、中等症Ⅰ以上の場合にレムデシビルとステロイドの併用が行われていた。レムデシビルを使用するとすれば、中等症Ⅰ以上で炎症を伴う症例ではできるだけ早期に用いることが推奨された。今後、オミクロン株の流行が予想されるなか、中和抗体薬はカシリビマブ/イムデビマブ(ロナプリーブ)ではなくソトロビマブ(ゼビュディ)が推奨される。

② エビデンス

- 「診療の手引き・第6.1版」において、中和抗体薬の使用については、適応を満たす軽症例からの使用が推奨されている¹⁾。抗ウイルス薬については、中等症Ⅰ以降でのレムデシビルの使用、重症化リスクのある軽症・中等症Ⅰでのモルヌピラビル(ラゲブリオ)の使用が推奨されている。
- 中和抗体薬ではロナプリーブ⁴⁾、⁵⁾ならびにゼビュディ⁶⁾の有効性が報告されている。
- オミクロン株に対して、ロナプリーブは無効だがゼビュディは有効である⁷⁾。
- 抗ウイルス薬:レムデシビルの一定の有用性は示唆されているが、明確な有効性は示されていない⁸⁾⁻¹¹⁾。一方、経口抗ウイルス薬であるモルヌピラビルの有効性が示されている¹²⁾。
- オミクロン株に対して、既存の抗ウイルス薬は有効性が維持される¹³⁾。

③ 石川県内の傾向

- 多くの病院の見解*
 - 中和抗体の適応(酸素投与の必要性または重症化リスク因子)がない場合、中等症Ⅰ以上でレムデシビル、中等症Ⅱ以上でレムデシビルと抗炎症薬(ステロイド±バリシチニブ or トシリズマブ)の併用が良い。
 - ファビピラビル(アビガン)は、2021年夏(第5波)時点では、あまり使われなくなった。
 - 中和抗体薬も抗ウイルス薬も、その併用を含めてできるだけ早期に導入することについて異論はないと考えられた。

*直接比較はないので現時点では使い分けの基準はないのではないか。抗体薬は重症化リスクのない患者は使えないが、レムデシビルは中等症Ⅰ以上で、重症化リスクの有無にかかわらず使用できるメリットもある。ファビピラビルについて、モルヌピラビルが承認されたことから、今後使用する機会は減るものと思われる。抗ウイルス薬の導入は発症後5日以内が望ましい(コアメンバー②コメント)。

- 病院ごとに分かれる見解
 - 「中和抗体薬で熱が下がらず臨床的改善を認めない症例に対して、レムデシビ

ルをつかう」とする病院があった。

- 「レムデシビルを使うならば、高炎症状態にある中等症Ⅰから開始する」という意見があった。
- 「抗ウイルス薬の効果を判定するのは困難で、薬が効いているのか、自然治癒かは判断が困難である。しかし、禁忌がなければ使ったらよいのではないかと」という意見があった。
特に、「高齢者は重症化リスクが高く、予後が予測できないので、早めに使う」とする病院があった。

④ 今後の共通認識

- 中和抗体薬；軽症～中等症Ⅰに対しては、重症化リスク因子があれば速やかに、中和抗体薬を投与。オミクロン株による感染の場合は、ロナプリーブではなく、ゼビュディを投与。
- (感染対策のために)点滴治療を避けたい医療機関においては、中和抗体薬のみ点滴投与し、経口抗ウイルス薬(モルヌピラビル、パクスロビド等)で対応するのがよい。
- 中等症Ⅱ(労作時の低酸素や呼吸困難も含む)に対しては、抗ウイルス薬＋ステロイド薬±バリシチニブ(禁忌あるいは投与困難な場合にはトシリズマブ)+低流量酸素を投与し、2～3日間加療して、さらに増悪し、高流量酸素投与または人工呼吸管理が必要になった時点で、重症対応病院に転院。
- 抗ウイルス薬がDOACの血中濃度を上げ得るので、出血傾向に注意。
- 腎機能が低下している場合、レムデシビル投与の際は注意する必要があるが、通常5日間の短期投与であり治療の有益性がリスクを上回る。
- 経口抗ウイルス薬、モルヌピラビルやパクスロビド(ファイザー社製治験薬)、が利用可能となるに伴い、早期からの投与機会が増えることが予測される*。

*モルヌピラビルは軽症COVID-19患者(ワクチン非接種、発症5日以内、58%デルタ株)において29日以内の入院または死亡：6.8% (MOL) vs9.7% (Placebo)、入院または死亡のリスクを31%減少する^{1,2)}。さらに、点滴を避けたい状況(外来治療、あるいは入院でも点滴ルート抜去の危険性がある場合など)においても使用する頻度が増えると思われる(コアメンバー③コメント)。

3. ステロイド薬

① サマリー

- 石川県内の病院では、ステロイドの利用に大きなばらつきがあった。そこで、ステロイドの対象となる患者の重症度毎の適応と、パルス療法の意義について議論した。

② エビデンス

- 「治療の手引き」(第6.1 版)においては、中等症 II 以降でのデキサメサゾンの使用が推奨されている*。
- デキサメタゾンよりも先に、または同時にレムデシビルを投与開始した方が、デキサメタゾンより後に投与開始または投与しなかった群よりも症状改善が早く病院内死亡が少なかったとする報告がある¹⁴⁾。
- 論文においては、発症早期のデキサメサゾン投与により死亡率が低下するという結果が示されている^{15)、16)} *。

*RECOVERY trial (NEJM2020、Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - preliminary report¹⁶⁾)において、「6425人の参加者を対象に行われ デキサメタゾン群2104人、対照群4321人が参加した。デキサメタゾン群の21.6%、対照群の24.6%が、試験登録後28日以内に死亡した。予後改善効果は、無作為化時に侵襲的人工呼吸管理を必要とした患者で最大であり、この集団の29.0%が試験登録後28日以内に死亡したのに対して、対照群では40.7%であった。また、登録時に酸素投与を必要としたデキサメタゾン投与群の21.5%が登録後28日以内に死亡したのに対し、対照群では25.0%であった。しかし、登録時に酸素投与を要しなかった集団では予後改善効果は見られなかった (RR1.22 ; 95%CI, 0.93-1.61, P=0.14)。中等症II以上で適応となっているが、SpO₂低下傾向のある中等症Iの患者さんでは使用を考慮 (コアメンバー④コメント)。

- 重症例においてパルス療法の有効性を支持するエビデンスも報告されている¹⁷⁾ *、¹⁸⁾。

*Edalatifard M らは、mPSL (250 mg/日、3日間)が重症 COVID の予後を改善したとしている¹⁷⁾ (コアメンバー⑤コメント)。

- 一方、「敗血症 COVID-GL」CQ4-2 ではステロイドパルス療法について、「現時点では推奨しない」としている²⁾。
- 用いるステロイドの種類について、「敗血症 COVID-GL」CQ4-1 では、デキサメサゾン、メチルプレドニゾン、ヒドロコルチゾン併記されており、その使用が推奨されている²⁾。

③ 石川県内の傾向

- 多くの病院の見解
 - 多くの病院では「中等症 II ならびに重症例ではステロイドを使用する」という見解であった。
 - 重症例ではメチルプレドニゾンをを用いたパルス療法を導入する。
- 病院ごとに分かれる見解
 - 「低酸素状態(中等症 II 以降)でなければ、ステロイド使うべきでない」とする、「診療の手引き」に従った意見と、「中等症 I へのステロイド使用のエビデンスはない

が、使ってはいけないのではなく、リスクファクターを加味して、使用してよいのではないか」とする意見があった。

- 「中等症Ⅰでも、高齢者ならばステロイドを使う」とする、病院もあった。
- 「中等症Ⅱで、症状が悪化する場合は、パルス療法」「重症の場合は、パルス療法(メチルプレドニゾン 500mg または 1,000mg)」とする病院もあった。
- 「一般にデキサメサゾンの使用例が多いが、重症例ではメチルプレドニゾン使用率が高くなる傾向が、認められた」。

④ 今後の共通認識

- 酸素投与を必要としない場合には原則ステロイドを投与しない。中等症Ⅱ以降で使うことが望ましい。ただし、労作時低酸素や呼吸困難がある場合(特に多発性肺炎や高炎症状態など)には中等症Ⅱへの増悪の可能性が高いと考え、ステロイドを含む中等症Ⅱ相当の治療を開始する。
- ステロイドを使う場合、抗ウイルス薬(レムデシビル)を先行投与あるいは同時投与する(ステロイド単独では使用しない)。
- 重症例ではデキサメサゾンではなく、メチルプレドニゾンを用いたパルス療法の導入も考慮する。
- ステロイドを使う場合は、糖尿病の悪化や(細菌性肺炎などの)合併症に留意する。

4. 免疫抑制薬

① サマリー

- 石川県内の病院では、免疫抑制剤の使用におおきなばらつきがあった。トシリズマブ（アクテムラ）とバリシチニブ（オルミエント）のエビデンスについて、整理した。

② エビデンス

- 「診療の手引き・第 6.1 版」においては、中等症 II 以降でのバリシチニブの使用が推奨されている。
- バリシチニブは強い炎症制御によって臨床症状を改善することが示されている¹⁹⁾。さらに、レミデシビル使用時のバリシチニブ併用の有用性も報告されている²⁰⁾。トシリズマブについては、明確な重症化抑制効果は示されていない。一方で、その抗炎症効果が病態に及ぼす影響については否定するものではないと報告されている²¹⁾。さらにその早期投与により重症患者の死亡率を抑制したとの報告もある^{22)、23)}＊。

* トシリズマブは、国内外で企業治験を含めた臨床試験が実施された。英国の RECOVERY 試験では、対象患者 4116 人（14%に侵襲的人工呼吸管理、41%に非侵襲的人工呼吸管理、45%に酸素投与、82%に全身ステロイド投与）のうち、トシリズマブ投与群（2002 人）の 31%、対照群（2094 人）の 35%が 28 日以内に死亡し、トシリズマブ群で有意に死亡率がひくかった²³⁾（コアメンバー⑥コメント）。

- 「敗血症 COVID-GL」では両者の投与効果についてのエビデンスは同等と考えられている²⁾。
- 免疫抑制剤の使用は、中等症 II 以上であり、中等症 I 使用は推奨されない²⁾。
- バリシチニブ使用時には、ヘパリンの併用は必須であり、トシリズマブ使用時には、ヘパリンの併用は推奨される^{1)、2)、24)}。

③ 石川県内の傾向

- 多くの病院の見解
 - 多くの病院では、中等症 II 以降で免疫抑制薬の導入が検討されていた。
- 病院ごとに分かれる見解
 - 「第 1 選択はバリシチニブ、第 2 選択はトシリズマブである」とする意見があった。
 - 治療が経口薬主体か、点滴投与可能かによって、バリシチニブとトシリズマブの使い分けを行っている病院があった。経口摂取が可能か、（気管挿管のため）経口摂取が困難かによって使い分けがなされていた。
 - より軽症例からの開始という意味で経口薬のバリシチニブが投与しやすい。バリシチニブ禁忌例や高流量酸素や人工呼吸管理を要する重症例では、内服薬より点滴薬であるトシリズマブが優先される。
 - 「中等症 I の患者は、免疫抑制剤の適応がない場合でも炎症制御を目的にトシリズマブを使う」とする病院もあった。

④ 今後の共通認識

- 「診療の手引き:第6.1版」においては、中等症Ⅱ以降での使用が推奨される。中等症Ⅰでの積極的適応はなし。
- 連携病院では、中等症Ⅱ相当(労作時の低酸素や呼吸困難も含む)の症例に対するステロイドと免疫抑制薬の併用開始により重症化防止の治療を期待する(石川県版フローチャート参照)。
- バリシチニブ使用時には、ヘパリンの併用は必須であり、トシリズマブ使用時には、ヘパリンの併用は強く推奨される^{1)、2)、24)}。
- 免疫抑制剤の使用時は、免疫抑制過剰による感染症の合併に留意する必要がある。特に、人工呼吸器関連肺炎(VAP)に注意が必要。

5. 抗凝固薬

① サマリー

- 新型コロナウイルス感染症の病態は、血栓形成が主体であり、応答性の線溶系の亢進に伴うD-dimerの上昇が観察される。D-dimerの増加は血栓形成の重要な指標となる。
- 病院ごとに抗凝固薬の使用法、特に、血栓症予防のためのヘパリンの投与量を予防用量とするか治療用量とするか、ばらつきがあった。
- また、抗凝固薬を止めるタイミングについて、いくつかの病院の事例が共有された。

② エビデンス

- 「診療の手引き・第6.1版」においては、中等症Ⅱ以降において血栓症の予防としてヘパリン投与(低用量:1万単位/日程度)が推奨されている。
- 軽・中等症入院患者では、D-dimerの値に関係なく治療用量のヘパリンの方が通常の予防用量と比較して、予後の改善が認められた²⁵⁾。
- 一方、重症例では治療用量のヘパリンは転帰の改善を認めず、有害である可能性が高い。その理由の一つとして、治療用量では大出血のイベントが高かったことが考えられ、抗凝固療法の開始時期、さらには増量のタイミングが極めて重要であることが示された²⁶⁾。
- 治療用量のリバーロキサバン(入院中及び退院後)は、予防用量ヘパリン(主に入院中のみ)に対する優位性はなく、出血のリスクがより高いことが示された(ACTION 試験)²⁷⁾。
- VTE リスクが高く出血リスクが低いと推定される患者において、退院後の低用量リバーロキサバンが血栓イベントおよび血栓関連死亡を抑制し、出血リスクも低いことが示された(MICHELLE 試験)²⁸⁾。ただし、試験の規模が小さいので、退院後の血栓予防に関しては、現在進行中の他の試験結果を待つ必要がある。
- ナファモスタットの併用が患者の転帰をより改善するといったエビデンスは得られていない²⁹⁾。

③ 石川県内の傾向

- 多くの病院の見解
 - 多くの連携型病院では、3日に1回 D-dimer を測定していた。
 - 症状が改善したら、または、D-dimer が正常化したら、抗凝固薬の投与を中止する病院が多かった。
- 病院ごとに分かれる見解
 - 退院時に D-dimer が下がらない患者が、退院後に DVT を発生したことがわかった事例が共有された。
 - 退院時に D-dimer が下がりきらない人に対して、DOAC を処方する事例が共有された(DOAC は予防投与の適応がないので注意が必要)*。

* 日本では入院患者に DOAC を使用しているところが多いが、2021 年 12 月の ASH の教育講演では DOAC は心房細動を合併していない限り使用を推奨しないとしている³⁰⁾。さらに、退院後の抗凝固療法について ASH のガイドラインでは、実際に退院後に VTE を発症する症例はさほど多くないという疫学的データがあることから、VTE リスクの低い患者では DOAC を推奨しないとしている³¹⁾ (コメンター⑦コメント)。

- 「単に、呼吸状態や中等症Ⅱだからという理由で、抗凝固薬を使うのではなく、病態と検査値をみながらつかう」とする意見もあった。
- 「重症例のときは、血栓傾向の病態が一日で出血傾向へと急変することがあるので、毎日、凝固能をみるべき」とする、意見もあった。
- 低分子ヘパリンは出血の合併症が少ないが、本邦では血栓予防としての保険適応がないのに留意されたい(DIC の治療薬としては保険適応あり)。

④ 今後の共通認識

- 血栓予防として、基本的には中等症Ⅱ以降の症例に使用。中等症Ⅰであっても、D-dimer が正常上限の 3~4 倍以上を超えるような場合には、使用しても良い。
- 抗凝固薬の投与量やその使い分けは、病院における使いやすさ(治療量か予防量)や、経口薬、静脈投与、皮下注射を好むかの臨床状況によって、選択されてよい。
- ヘパリンをキードラッグとしたほうがよく、DOAC は代替薬の位置づけとする。
- 重症患者には、血栓予防としてヘパリン投与を推奨する(10,000 単位/日でも、肺塞栓を発症した事例あるので、留意が必要)。

(以上)

6. 参考文献

- 1) 令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金「新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業」一類感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・第6.1版
<https://www.mhlw.go.jp/content/000875189.pdf>
- 2) 日本版敗血症治療ガイドライン 2020 特別委員会 COVID-19 対策タスクフォース. 日本版敗血症治療ガイドライン 2020 特別編 COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living recommendation 第4.1版
https://www.jsicm.org/news/upload/J-SSCG2020_COVID-19_1_ver.4.1.0.pdf
- 3) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. NIAID-RML.
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>
- 4) Weinreich DM, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 238-251.
- 5) Weinreich DM, et al. REGN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021; 385: e81.
- 6) Gupta A, et al. Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med* 2021; 385: 1941-1950.
- 7) Ikemura N, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant escapes neutralization by vaccinated and convalescent sera and therapeutic monoclonal antibodies.
medRxiv <https://doi.org/10.1101/2021.12.13.21267761>.
- 8) Spinner CD, 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.
- 9) Lin HXJ, et al. Remdesivir in coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment: a review of evidence. *Infection* 2021; 49: 401-410.
- 10) Young B, et al. The place for remdesivir in COVID-19 treatment. *Lancet* 2021; 21: 20-21
- 11) Beigel JH, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 – Final report. *N Engl J Med* 2020; 383: 1813-1826.
- 12) Bernal AJ, et al. Molnupiravir for oral treatment of COVID-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med* 2021; online ahead of print. Oa2116044.
- 13) Dabrowska A, et al. Efficacy of antiviral drugs against the omicron variant of SARS-CoV-2.
bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2021.12.21.473268>.
- 14) Wong CKH, et al. Optimal timing of remdesivir initiation in hospitalized COVID-19 patients administered with dexamethasone. *Clin Infect Dis* 2021 Aug.22;ciab728. doi: 10.1093/cid/ciab728. Online ahead of print.
- 15) Berlin DA, et al. Severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 2451-2460.

- 16) RECOVERY collaborative group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 693-704.
- 17) Edalatifard M, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalized severe COVID-19 patients results from a randomized controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2020; 56: 2002808.
- 18) Pinzon MA, et al. Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for COVID-19 pneumonia. *PLoS One*. 2021; 16: e0252057.
- 19) Bronte V, et al. Baricitinib restrains the immune dysregulation in patients with severe COVID-19. *J Clin Invest* 2020; 130: 6409-6416.
- 20) Kalil AC, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 795-807.
- 21) Stone JH, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 2333-2344.
- 22) Gupta S, et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med* 2021; 181: 1-12.
- 23) RECOVERY collaborative group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; 397: 1637-1645.
- 24) バリシチニブ添付文書
https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00066989
- 25) Lawler PR, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 385: 790-802
- 26) Goligher EC, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 385: 777-789
- 27) Lopes RD, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021; 397: 2253-2263
- 28) Ramacciotti E, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. Dec 15, 2021.
- 29) Zhuravel SV, et al. Nafamostat in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia: a randomised Phase II clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2021 Nov;41:101169.
- 30) Thilagar B, et al. COVID-19 and thrombosis: searching for evidence. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021 Dec 10; 2021(1): 621-627.
doi:10.1182/hematology.2021000298.

- 31) Cuker A, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: July 2021 update on post-discharge thromboprophylaxis. *Blood Adv* 2021; doi: 10.1182.bloodadvances.2021005945. Online ahead of print.