

## 1 8 重症 COVID-19 患者では免疫が功を奏さない

イエール大学免疫学・ハワードヒューズ研究所の岩崎明子教授らの COVID-19 患者の長期的な免疫機構の解析により、その特徴が明らかにされました<sup>1)</sup>。

イエール大学 IMPACT 研究では、COVID-19 入院患者(重症 33 例、中等度 80 例)および対照群として健常者 108 例 (ヘルスケア従事者) を対象として、鼻咽頭スワブによる定量的 RT-PCR、末梢血リンパ球分画、サイトカイン・ケモカインの血中濃度などを入院後 3-51 日にわたって追跡した。

その結果、これまでも報告されているように、重症患者では T 細胞が減少し、単核球や好中球の増加が見られた。また、奇妙なことに好酸球の増加もみられた。血中サイトカインの検討では、IL-18, IL-1b, IL-6 などが増加し、インフラマソームの活性化が示唆された。ヒトの体内では、それぞれの CD4T 細胞が作られ外敵と戦う。例えば、Th1 は INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  を出してウイルスや細胞内の細菌を、Th2 は IL-4,5,13 により寄生虫を、Th17 は IL-17, 22 を出して真菌や細胞外の細菌を攻撃する。重症 COVID-19 患者では、すべてのタイプのサイトカインの上昇が全経過にわたってみられ、好酸球や IgE などウイルス感染とは関係ないものまで上昇していた。このような免疫系の暴走の原因の一つとして、鼻咽頭のウイルス量が重症例では減少しないことがわかった。しかし、重症患者でのインターフェロン産生はむしろ増加しており、これらのインターフェロンやサイトカイン(TNF- $\alpha$ , TRAIL)は SARS-Cov-2 ウイルスをコントロールできないことを示している。さらに、最初の 12 日の IFN- $\alpha$ 2 や IL-1RA の値は死亡率や長期入院と相関していた。これらの結果は他の研究者からも示されているように<sup>2)</sup>後期 IFN は有害であることを示している。

次に、教師なしのクラスタリングを用いて最初の 12 日以内のサイトカインレベルをもとにグループ分けをした。そして、4つの免疫指標により 3つのクラスターに別れることがわかった。次に、すべての患者のすべてのポイントでクラスタリングを行った結果、同じような分類が可能であった。これら 3つのクラスターにより病状の経過に差が見られた。すなわち、クラスター 1 (組織修復の成長因子に富む) はほぼ全例が回復したのに対し、クラスター 2 や 3 (ケモカインやサイトカインの混合) では臨床スコアの上昇があり、3 では凝固異常を認め、2,3 の死亡率が高かった。これらの結果をどのように臨床に還元すれば良いか? 一つには、死亡に至るバイオマーカーが明らかになったことである。たと

えば予後良好なものとして、CD4TCR-activated(% of live) (Incidence rate ratio, IRR 0.1 95%CI 0.0,0.3), PDGF-AB/BB (0.1,0.0,2.9), CXCL5 (0.4,0.1,1.5)があり、予後不良因子としては、Total neutrophil (% of live) (3.0,0.7,13.9), IL-10(3.5,1.6,7.6), IFN- $\alpha$ (4.5,2.1,10.0), IL-18(7.0,1.7,29.1)である。また、われわれの経過解析によれば、予後不良マーカーを早い段階で標的にする方が後期出現のサイトカインを標的にするより効果的である。

#### 文献

- 1) Lucas C, et, al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. Nature. 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2588-y(2020).
- 2) Broggi A, et,al. TypeIII interferons disrupt the lung epithelial barrier upon viral recognition. Science. 2020. doi:10.1126/science.abc3545.