

1 9 SARS-CoV-2 感染で入院した小児と成人の免疫応答

小児の SARS-CoV-2 での免疫応答の特徴を検討した、米国マウント・サイナイ医科大学の Herold らのグループの報告¹⁾を紹介します。

小児や若年者では COVID-19 の症状は軽度で、ARDS のような重篤な肺障害を起こすことが成人に比べて少ないことがわかっている。中国における 2,143 名の小児の検討によれば、感染者 731 名のうち半数は軽症例であり、重篤な病状のものは 1%未満であった。したがって、COVID-19 の病状には年齢に依存した宿主の特徴が関与していると考えられる。しかし、小児であっても小児多臓器炎症症候群(MIS-C)と呼ばれる重篤例が 21 歳未満の若年層の一部で発症している。小児では軽症例が多いことやまれに MIS-C を起こす原因は明らかではないが、これまでの報告で、SARS-CoV で死亡した患者では血清 IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1 などが高値であることがわかっており、これらは ARDS の進行に伴っていた。また、中和抗体の反応は、回復者に比べてむしろ高値であった。これは、H1N12009 新型インフルエンザウイルスでも指摘されている。また、マカクを用いた研究では、SARS-CoV 感染において、S 蛋白に対する抗体は、炎症反応、すなわち単核球・マクロファージを肺に動員し、創傷治癒を妨げた。SARS により死亡した患者の血清により、単核球から IL-8 の産生が増加した。マクロファージの活性化は Fc γ R 抗体の投与で阻害された。これらの免疫反応の仕組みを解明するために、今回 SARS-CoV-2 に感染し入院した小児と成人の免疫反応を検討した。

結 果

1) 臨床経過は成人と小児とで異なる

2020 年 3 月 13 日から 5 月 17 日にニューヨーク・ブロンクス・モンテフィオーレ医療センターに入院した COVID-19 の患者で小児・若年者(年齢<24 歳, n=65)と成人例(年齢>24 歳, n=60)の背景と臨床所見、経過を比較した。成人では、より多くの糖尿病、高血圧患者が含まれた。成人例はより多くの例でヒドロキシクロロキンを投与されていたが、小児例では免疫グロブリン注射を受けていた。後者は、MIS-C 症例(n=10/20)で投与された。入院期間(LOS)は小児例 (MIS-C を含む) が成人例に比べて有意に(p<0.0001)短期間であった。22 例(37%)の成人例では人工呼吸器が必要だったが、小児では 5 例(8%)のみであった(p<0.0001)。

入院死亡は成人例 17 例(28%)に対し、小児では 2 例 (3%) であった($p<0.0001$)。死亡例の多く(86%)は 60-80 歳であった。

2) 患者グループ別の臨床所見と血清サイトカインの濃度

患者を以下の 5 群に分類した。 1) 小児例で急性症状(発熱、呼吸器・消化器症状)あるが人工呼吸器を必要としない(G1, $n=41$, $LOS=4.84\pm 5.36$ 日, $mean\pm SD$); 2) 小児の MIS-C 症例(G2, $n=20$, $LOS=8.1\pm 4.05$ 日); 3) 成人で回復し人工呼吸器を必要としない(G3, $n=33$, $LOS=7.88\pm 6.84$ 日); 4) 成人で人工呼吸器を装着ないしは死亡(G4, $n=27$, $LOS=37.50\pm 19.60$ 日、ただし死亡例を除く); 5) MIS-C 例で人工呼吸器を使用(G5, $n=4$, 年齢 14, 18, 19, 22 歳, 2 例は死亡, 生存例の LOS は 21.0 ± 9.90 日)。Group2 は他の群と比べると有意に BMI が低かったが 1,3,4,5 群間では差がなかった。

白血球数をみると G1 は G2 と比較して有意に多かった($p<0.01$)。G1 はまた、CRP と D-dimer が G2 と比べて低かった。これはまた、成人と比較してもそうだった。D-dimer は人工呼吸器例で高かった($p<0.05$, G4 vs. G3)。LDH は G4 と比較して G1, G3 で高値であった。他の指標はグループ間で差がなかった。

ARDS に進展する成人の COVID-19 例では、血中の IL-17A や INF- γ の値が高いことが報告されているが、小児での検討例はない。それを検討した結果、G1 は G2 と比較して、IL-6, TNF α , IP-10 の値が低かった(それぞれ $p<0.01$, $p<0.05$, $P<0.0001$)。G4 と比べても同様であった($p<0.0001$, $p<0.05$, $p<0.01$)。G3 の IL-6 は G4 と比べると有意に低値であった($p<0.001$)。逆に、IL-17A の値は、G3 と比べると G1 で高かった($p<0.05$)。また、G2 と G3, 4 と比べても同様であった($p<0.0001$, $p<0.01$)。同様に、INF- γ の値は、他の成人群と比べて G2 で高かった($p<0.001$, $p<0.01$)。また、G1 と比べても同様であった($p<0.001$)。これらの結果は、年齢が血中 IL-17A, INF- γ 高値と関連があることを示唆するので血中サイトカインと年齢との相関を検討した。その結果、年齢と血中 IL-17A($r=-0.50$, $p<0.0001$)および INF- γ ($r=-0.44$, $p=0.0003$)は負の相関を示した。しかし、IL-6, TNF, IP-10 にはそのような傾向はなかった。IL-17A の年齢との負の相関は、MIS-C 患者を除外しても見られた($r=-0.38$, $p<0.01$)。

3) COVID-19 患者におけるウイルス S 蛋白に対する T 細胞の反応

末梢血単核細胞(PBMC)をウイルス S 蛋白で 24 時間刺激後に、細胞内のサイ

トカインおよび CD4+T 細胞上の CD25 の発現を検討した。PBMC は 22 名の患者より入院後 40 ± 9.6 日で処理された (G1, n=6; G2, n=5; G3, n=8; G4, n=3 ; 健常者, n=6)。その結果、各群間で CD4+T 細胞の $\text{INF-}\gamma$ の誘導率は異なった ($p=0.04$)。しかし、IL-17A+, $\text{TNF}\alpha$ +, CD4+T 細胞ではそのようなことはなかった。また、CD25 の誘導でも違いが見られた ($p=0.04$)。CD4+T 細胞上の CD25 の発現は、G3 ($p=0.0002$) と G4 ($p=0.0059$) で見られたが、G1, G2 (小児例) では見られなかった。これらの結果から、成人例では小児例に比べて急峻な T 細胞反応が起こると考えられた。

4) COVID-19 患者の免疫グロブリン反応

SARS-CoV-2 の S 蛋白に対する IgA と IgG 抗体を測定した (n=90)。全体的には、入院時からの時間と血中抗体価には相関が見られた (IgA: $r=0.35$, $p=0.0008$; IgG: $r=0.24$, $p=0.047$; IgG1: $r=0.31$, $p=0.01$; IgG3: $r=0.24$, $p=0.047$)。

次に、IgG サブクラスの群間の違いを検討するために、IgG1/IgG3 比を 71 例で比較した。その結果、群間で相違が見られ、G1 (1.26 ± 0.53 , $p=0.0048$)、G3 (1.81 ± 1.4 , $p=0.16$)、G4 (1.48 ± 1.12 , $p=0.03$) と比較して G2 (2.70 ± 1.3) で高かった。次に、抗 S 蛋白 IgG の中和活性を群間で検討したところ、容量依存的に中和活性が見られたが群間での差が認められ、小児例 (G1, G2) の中和活性は成人例 (G3, G4) と比較して低かった ($p=0.019$, AUC)。中和活性は、年齢 ($p=0.002$) と正の相関を示し、 $\text{INF}\gamma$ ($p=0.032$)、IL-17A ($p=0.005$) と負の相関を示した。

次の検討項目として、抗体依存性細胞障害 (ADCC) と貪食 (ADCP) を検討した。その結果、ADCC には群間の差が認められなかったのに対し、ADCP に関しては COVID-19 患者の血清は、健常人と比較して増強していた ($p < 0.0001$)。また、G1, G2 (小児例) を G3, G4 (成人例) とで比較すると有意に低かった ($p < 0.01$)。この活性は、ACE2 抗体では阻害されず Fc 抗体で阻害されたことから、Fc 受容体を介するものと考えられた。

考 察

COVID-19 の臨床経過は年齢によって異なることが明らかになった。成人例で予後不良なのは、ウイルスに対して T 細胞を産生することや抗体を産生する能力が低いからではない。実際は、その逆で成人例での中和抗体価は高く、S 蛋白に対する ADCP や T 細胞の反応も小児例と比べて速やかであった。他のコ

コロナウイルスとの交差反応も年齢による差はなかったことから、小児が軽症であることの原因にはならないと考えられる。小児例で特徴的なことは、IL-17A や INF γ の価が高いことで、これらの価は年齢との間に負の相関関係があった。この傾向は、IL-17A で顕著であった。すなわち、これを産生する細胞(CD4+T, CD8+T, γ δ T, NKT, 自然リンパ球, 好中球など)が、初期の肺における免疫的な防御に重要であると考えられた。年齢が増すことにより、これらの価が低下することは、自然免疫の低下が成人例での重篤化に関与していると考えられる。これは、同時に成人例での獲得免疫の暴走が病態を悪化させていると思われ、それには抗体や Fc 受容体、それにともなうサイトカインの放出や Fc を介した ADCP (ジカウイルスや SARS でも指摘されている) といったことが関与しているであろう。

文献

- 1) Pierce CA, et al. Immune response to SARS-COV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients. *Sci.Transl.Med.* 2020
doi:10.1126/scitranslmed.abd5487(2020)