

3 8 COVID-19 入院患者由来の血栓形成促進性の自己抗体

重症 COVID-19 患者では、敗血症などによる播種性血管内凝固症候群 (DIC) とは異なる凝固異常が起こることが知られています。ミシガン大学の Knight ら¹⁾は、COVID-19 患者の重症度に応じて、血中に血栓形成に関わる自己抗体が存在することを報告しています。

COVID-19 患者は、動脈や静脈で血栓形成による閉塞をきたす危険が高い。肺組織の検討では、フィブリンが関与した血管閉塞が、COVID-19 に屈服した患者の細血管で起こっている。一方で、抗リン脂質抗体症候群とは、後天的な疾患であるが、患者には病的な自己抗体 (リン脂質やリン脂質結合タンパクに対する aPL 抗体) ができ、しばし生命の危険を伴う血栓形成傾向がある。また、COVID-19 患者から抗 aPL 抗体を検出したという症例報告がある。

今回、われわれは、8 種類の抗 aPL 抗体 (抗カルジオリピン IgG, IgM と IgA; 抗 $\beta 2$ グリコプロテイン I IgG, IgM と IgA; 抗フォスファチジルセリン・プロトロンビン(aPS/PT) IgG, IgM) を COVID-19 で入院した患者 172 名の血清検体を用いて測定した。その結果、aPS/PT IgG は 24% の患者で検出され、以下、抗カルジオリピン IgM が 23%、そして抗 aPS/PT IgM が 18% であった。

aPL 自己抗体は、抗体測定キットの基準を用いると 52% で陽性であり、より厳格な基準 (≥ 40 ELISA-specific unit) だと 30% であった。 aPL の抗体価が高いものは、好中球の活性化と関連しており、それらは好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps, NETs)*、血小板数の増加、より重篤な呼吸器疾患、臨床的に予想されたより低い糸球体濾過率であった。

抗リン脂質抗体症候群の患者からの血清 IgG と同様に、COVID-19 患者から単離された IgG 分画は、健常人から得られた好中球からの NET の放出を促進した。

さらに、COVID-19 患者の血清から精製された IgG は、マウスの 2 つのモデル (血管内皮から活性酸素を発生させる Electrolytic IVC model, 単純に狭窄を作る Stenosis IVC model) において静脈血栓の形成を促進した。これらの知見から、COVID-19 で入院となった患者の半数は、少なくとも一時的に aPL 抗体が陽性であり、これらの自己抗体は、潜在的な病原性があるものと考えられた。

*好中球細胞外トラップ(NETs, Netosis)とは、好中球による生体防御機構として知られていた、貪食能、好中球顆粒の放出にくわえて3番目のものとして2004年に報告された。これは、LPSやサイトカインの刺激によって、好中球がDNA、ヒストン、好中球顆粒(エラスターゼなどを含む)を網目のような構造物として放出するもので、細菌などを補足し、局所的に分解することができる。これは、まさに好中球が身を呈して宿主を防御するしくみと言えるでしょう。

文献

- 1) Zuo Y, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci. Transl. Med.* 2020 doi: 10.1126/scitranslmed.abd3876