

#### 4 4 I型インターフェロン病が原因の COVID-19 関連筋疾患

ハーバード大学ブリガムアンドウイメンズ病院の Amato ら<sup>1)</sup>による COVID-19 関連筋疾患の報告です。

COVID-19 の症状の中には筋肉痛があり、およそ 1/3 の患者で血中のクレアチニンキナーゼ(CK)の値が上昇する。この CK の上昇が筋肉へのウイルス感染のためなのか、サイトカインの中毒症状なのか、あるいは他の原因によるものなのかは明らかではない。COVID-19 患者の筋肉生検の報告は少ない。我々は、筋疾患をともなう COVID-19 患者が筋肉生検を受けた結果、ウイルスに誘発された I 型インターフェロン病と考えられた症例を報告する。

最近明らかな病歴や内服歴のない 38 歳の男性が、脱力感、筋肉痛、そして発熱を主訴に来院した。彼は、全身の筋力低下があり、それは遠位より近位で顕著であり、歩行したり、肩関節を外転したり、重力に抗して臀部を屈曲することが困難だった。ヘリオトロープ疹、ゴットロン兆候や丘疹、爪床の変化はみられなかった。胸部レントゲン写真では、両側下肺野の浸潤影があり、SARS-CoV-2 の RNA 検査(RT-PCR)が陽性であった。血清 CK 値は 29,800 U/L (正常値 : 39-308)、高感度トロポニン T は 3,157 ng/L (正常値 : 0-14)、CRP は 55 mg/L (正常値 : <10)であり、ミオグロビン尿はなかった。心電図、心臓超音波、心臓 MRI 検査では異常がなかった。

左三角筋の筋生検の結果は、弱い血管周囲の細胞浸潤が少数の血管で見られ、壊死性や再生線維はなく筋膜周囲の萎縮もなかった。免疫組織化学的検討では、筋鞘や筋形質に **MHC ClassI** の発現が見られ、**ミクソウイルス耐性タンパク質 A (MxA)** の異常発現が筋繊維と毛細血管に見られた。SARS-CoV-2 は筋肉内には同定されなかった。

患者は、レムデシビルの静注を受けた (初回 200mg, その後 100mg4 日間)。さらにメチルプレドニゾロンの静注 (1 日 1g を 3 日間)、プレドニンの内服 (1 日 60mg) をうけた。発症から 14 日で退院となったが、その時には歩行も可能で、CK 値は 5,130 U/L であった。

MxA はウイルス感染に伴い I 型インターフェロンにより誘導されるもので、SARS-CoV-2 でも報告されている。このタンパクの筋肉および毛細血管への沈着は、皮膚筋炎の初期像であり、筋膜周囲の萎縮の前にみられる。われわれの

患者では、皮膚筋炎に特徴的な症状は認められず、他の特徴である毛細血管での細胞膜障害性複合体も認めなかったため、SARS-CoV-2とは別に皮膚筋炎を発症していたとは考え難い。組織でのI型インターフェロンの過剰発現は、他のタンパクの発現を増し、血管内皮、筋肉、そして肺に対して組織障害を及ぼす。今回の筋肉生検の結果から、SARS-CoV-2による筋症は、I型インターフェロン病によるものと考えられた。

#### 解説

I型インターフェロン：インターフェロンのうち、インターフェロン $\alpha$  (INF $\alpha$ )とインターフェロン $\beta$  (INF $\beta$ )などを含めた総称で、ウイルス感染で誘導される抗ウイルス系のサイトカイン。後から感染させたウイルスの増殖を抑制する（ウイルス干渉）ことから発見された。主な働きとしては、

- 1) ウイルス複製を抑制することで、細胞のウイルス抵抗性を増す
- 2) ウイルス非感染細胞のMHC Class I分子の発現を増加し、NK細胞からの攻撃から保護
- 3) NK細胞を活性化させてウイルス感染細胞を除去する

このようにして、病的（ウイルス感染や自己免疫疾患など）にI型インターフェロンの産生が亢進する病態をI型インターフェロン病と呼んでいる。

#### 文献

- 1) Manzano GS, Woods JK, Amato AA. COVID-19-associated myopathy by Type I interferonopathy. N Engl J Med 2020 doi: 10.1056/NEJMc2031085