

5 COVID-19 の病状の経過には免疫反応の性差が関与する

COVID-19 の重症化や死亡に関連するリスクとしては性別（男性）があり、これには感染に対する免疫応答の相違があると考えられている。イエール大学の岩崎明子教授らのグループ¹⁾は、SARS-CoV-2 の感染に対する性差を解明するためにウイルス量、SARS-CoV-2 抗体量、血漿中のサイトカイン/ケモカイン、血液細胞の形質などを比較検討した。

方 法：

2020 年 3 月 18 日から 5 月 9 日までにイエール大学ニューヘイブン病院に COVID-19 で入院した患者は、PCR で感染が確定されており、IMPACT biorepository study に登録された。98 名の登録者は入院に際し、血液、鼻咽頭ぬぐい液、唾液、尿、便を採取され、3 日から 7 日にかけて連続して検体が集められ、全血からは血漿と末梢血単核細胞が分離された。血漿を用いて SARS-CoV-2 の S1 タンパクに特異的な IgG, IgM 抗体の測定、サイトカイン/ケモカインの測定を行い、末梢単核細胞は染色後フローサイトメトリーで分析した。男女の免疫形質の差を検討するために、ベースライン、経時的な変化を同時に検討した。対照は、COVID-19 の感染がない同じ病院の医療従事者(HCW)とした。ベースラインの検討は以下の項目を満たすものとした。1) ICU 入室者ではない、2) Tocilizumab の投与をうけていない、3) 高用量コルチコステロイドの投与を受けていない（プレドニゾン換算で>40mg）この条件をみたす Cohort A は 39 名（男性 17 名、女性 22 名）であった。このコホートでは年齢、BMI、発症からの日数はマッチさせた。しかしながら、HCW と患者との間には年齢と BMI の差があった。したがって、年齢と BMI をマッチさせた差分の差分法を並行して行った。経時的な検討は、全患者の男女間で全経過を通じて比較をした(Cohort B)。Cohort B には Cohort A に加えて 59 名が追加された。この中には重症患者、臨床スコアの高いものが含まれた。

結 果：

1) Cohort A, B ともに鼻咽頭ぬぐい液、唾液中のウイルス量に男女差はなかった。SARS-Cov-2 の S1 タンパクに対する IgM, IgG の値も両群で性差は認められなかった。次に 71 種類のサイトカイン/ケモカインの濃度を比較した。

COVID-19 患者の血漿中には様々なサイトカイン/ケモカイン、増殖因子の増加が認められる (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF, CCL2, CXCL10, G-CSF など)。これまでの報告のように、コントロールに比較して患者ではこれら血中濃度は全般的に高値であった。多くの自然免疫関連の炎症性サイトカインやケモカインは男女間で比較できるものであったが、男性で顕著に高かったのは、ベースラインでは IL-8, IL-18 であり、経過中では CCL5 であった。

2) 単核球の男女差をフローサイトメトリーで検討した。T 細胞数はコントロールに比較して男女ともに低値であったが B 細胞に変化はなかった。男性では、非古典的な単核球の増加が認められたのに対し、女性ではより急峻な T 細胞の活性化(とくに CD8+T)が認められ、これは高齢でも持続した。男性では、T 細胞の活性化と年齢とは負の相関を示し、予後も悪かったがこの傾向は女性では見られなかった。逆に、自然免疫に関するサイトカインが高値であると予後が悪いことは女性で見られたが、男性ではみられなかった。

これらの結果により COVID-19 での性差を説明することが可能であり、性差に基づいた COVID-19 の治療や療養の展開に対して重要な基礎を与えると考えられた。

文献

- 1) Takahashi T, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. Nature. 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2700-3