

マクロファージ活性化症候群と COVID19

北海道大学遺伝子病制御研究所の大塚 亮助教，清野研一郎教授らの研究グループは，新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染患者でみられる強い炎症状態について，最新の知見をまとめた総説論文を発表しました。

SARS-CoV-2 ウイルスは急速に全世界的に広がり，パンデミック状態にあります。明確な治療薬やワクチン開発は未だ開発途上にあるため，私達の生命をおびやかすこの新興感染症の収束の兆しは未だにみえていません。SARS-CoV-2 感染症（COVID-19）患者の一部は症状が重篤化し，命を落とす危険性があります。このような重度の COVID-19 では，血液中の炎症性サイトカインの濃度が非常に高い状態（サイトカインストーム）にあることが明らかになってきました。この特徴は自己免疫疾患などにもなって発症する，マクロファージ*4活性化症候群で見られる高サイトカイン血症に類似しています。

さらに，SARS-CoV-2 ウイルスの感染は肺全体で強い急性炎症を引き起こし，急性呼吸窮迫症候群とよばれる症状を引き起こします。呼吸器で発生したこの症状は，重篤な場合には全身性のサイトカインストームにいたり，血管内凝固症候群や，最終的には全身臓器の機能不全を引き起こし，死にいたりします。このように血液中に高濃度の炎症性サイトカインが検出される状態に対しては，抗体などを利用した抗サイトカイン療法が効果的であることが過去に報告されています。以上の知見に基づいて，世界各地で COVID-19 における抗サイトカイン療法の臨床試験が開始されています。また既にいくつかの施設から，抗サイトカイン療法によって重篤な COVID-19 患者の予後が改善したことが報告されており，その有効性に注目が集まっています。

【研究成果】

COVID-19 患者の大部分は無症状または軽度の呼吸器症状を示す経過をたどりますが，約 20%の患者は重度の肺機能障害にいたりします。一方で，なぜ一部の患者でのみ重症化するのか，そのメカニズムは詳細に明らかになっていません。

COVID-19 の原因ウイルスである，SARS-CoV-2 は特定のレセプターを介して肺胞上皮細胞に感染します。ウイルスの増幅によって感染細胞は傷害され細胞死にいたりします。このとき，死細胞から放出される様々なタンパク質が肺に存在するマクロファージに取り込まれ，活性化を誘導します。活性化したマクロファージは，T 細胞などの他の免疫細胞を呼び寄せるケモカインや，活性化させる炎症性サイトカインを産生し，感染局所への免疫細胞の集積と活性化を引き起こします。さらに，集積した T 細胞は種々の炎症性サイトカ

インを放出し、これによりマクロファージが刺激されることでまた活性化が起こるというサイクルに陥ります (図 1)。

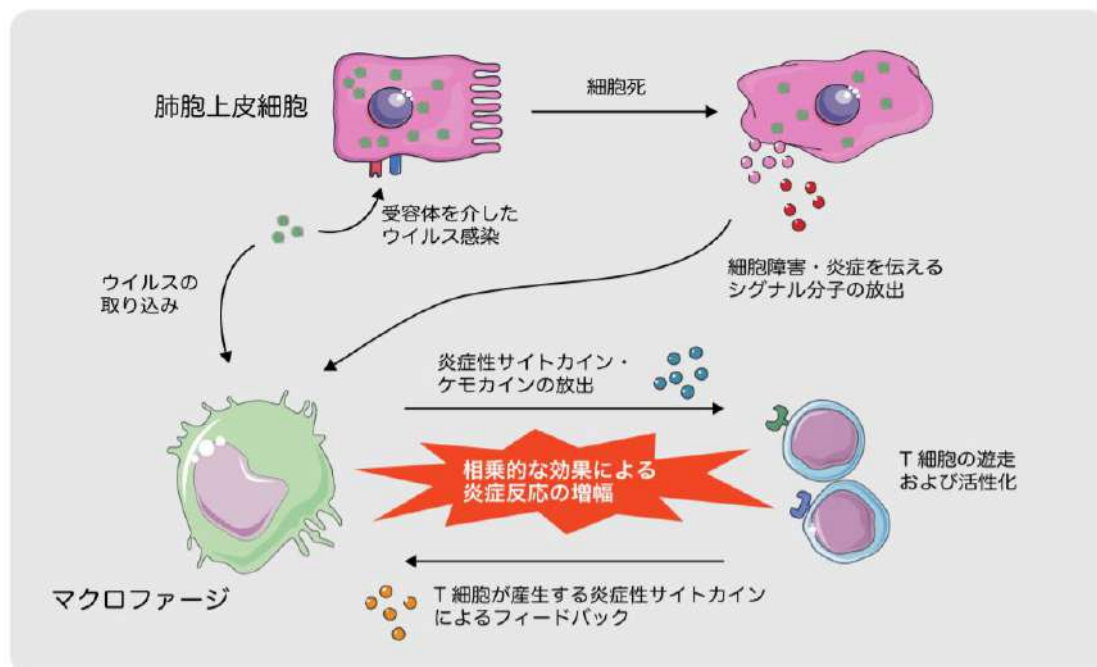


図 1. SARS-CoV-2 感染によりサイトカインストーム (MAS) が引き起こされるメカニズム

このようにして、SARS-CoV-2 ウイルス感染とマクロファージ活性化を起点とした炎症反応は次第に増幅され、肺全体の急性の炎症状態にいたると考えられます。

MAS は全身性の過剰な炎症状態であり、感染症、悪性腫瘍、または全身性若年性特発性関節炎などの小児リウマチ性疾患の患者においてしばしば観察されます。MAS においては特に $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-6 、 $\text{IL-1}\beta$ の関与が明らかにされており、これらのサイトカインを標的とした治療が行われています。ヒト化抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体 (トシリズマブ*7) 、ヒト型リコンビナント IL-1 受容体 (アナキンラ*8) などがその代表例として挙げられますが、COVID-19 においても MAS と類似してこれらのサイトカイン濃度が高値を示すことから、同様の治療法を試みたという報告が発表されています。

中国科学技術大学の Xiaoling Xu らの研究グループは、トシリズマブの治療によって COVID-19 患者の炎症状態は著しく改善し、目立った有害事象もなく治療効果が得られたことを報告しています。またトシリズマブ治療を受けた 21 人の患者の 90%にあたる 19 人の患者が、3 週間以内での退院を実現しています。さらに、中国と同様に非常に多くの感染者数を記録しているイタリアのブレシア大学の Paola Toniati らの研究グループ

は、100 人の COVID-19 患者に対してトシリズマブ治療を行い、70%以上の患者で症状の改善または無増悪という結果が得られています。これらの症例から、抗 IL6 療法に効果が期待できることが明らかとなりました。

同じくイタリアのヴィータサルートサンラッファエーレ大学の Giulio Cavalli らの研究グループは、アナキンラによる抗 IL-1 療法を 36 人の患者に対して行いました。さらに、アナキンラ治療群を高用量と低用量の 2 群に分割しており、標準治療（ハイドロキシクロロキン、ロピナビル、リトナビル）のみの患者群と比較して、特に高用量アナキンラ投与を併用した群では 3 週目での生存率が有意に高いことを報告しています。

論文情報

タイトル Macrophage activation syndrome and COVID-19

雑誌 Inflammation and Regeneration

DOI : 10.1186/s41232-020-00131-w

日本語原文

<https://www.hokudai.ac.jp/news/2020/08/post-706.html>

文 JST 客観日本編集部

