

## 第 67 回日本化学療法学会東日本支部奨励賞受賞論文概要

タイトル：当院における COVID-19 入院例の臨床的検討

著者名：柏木克仁，吉澤定子，前田 正，佐藤高広，青木弘太郎，石井良和，舘田一博

筆頭著者所属：東邦大学医療センター大森病院総合感染症科

発表年月日：2020 年 10 月 22 日（第 67 回日本化学療法学会東日本支部総会）

掲載雑誌名・巻号：Journal of Nippon Medical School Vol. 88-4（2021 年 8 月号）

【背景・目的】2019 年 12 月以降突如として出現した COVID-19 は，2021 年 1 月現在も流行が改善する兆しがなく，世界的に流行が拡大している。COVID-19 の特徴として，軽症例と重症例が混在することが挙げられ，軽症例もしくは無症候例が感染拡大の一因である可能性が示唆されている。一方で，重症化予測因子については，様々な仮説が提唱されているものの一定の見解は得られていない。当院では，流行当初より IgG/IgM 抗体定性キットを研究目的で使用していたが，重症例ではしばしば早期から IgG 抗体が陽性となることに留意し，新型コロナウイルスヌクレオカプシド蛋白に対する IgG の精密測定を行い中等症例と重症例について比較検討を行った。

【方法】症例選択基準は，2020 年 2 月 1 日から 5 月 31 日までに東邦大学医療センター大森病院で鼻腔における SARS-CoV-2 PCR 検査陽性となった 53 症例のうち，文書同意とオプトアウトを合わせた計 21 例を対象とした。本研究は東邦大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した（A20028\_A20020\_A20014\_A19099）。入院日を HD 0，発症日を Day 0 とし，入院日（HD 0），入院 3 日目（HD 3），入院 7 日目（HD 7）に各種検査（CRP，血算，リンパ球数，D ダイマー）を施行した。また同時に残余検体から血漿を回収し，Abbott ARCHITECT i2000SR で IgG index を測定した（1.4 以上を陽性と判断）。重症度については入院後の HD 0，3，7 の平均呼吸数で 22 回以上または挿管例を重症，22 回未満で呼吸器症状を認める場合を中等症と定義し，重症例と中等症例について患者背景，HD 0，3，7 の検査結果および IgG index について比較した。

【結果】21 例のうち，7 例が重症，14 例が中等症に分類された。また治療に関しては Favipiravir が 16 例に投与されたが，3 例は副作用で投与中止となった。その内訳は，1 例は 5 倍以上の AST または ALT 上昇による肝障害，1 例は発熱，1 例は発熱および皮疹であった。症状出現から当院来院までの日数（中央値）については，重症 4 日間，中等症 3 日間と差はみられなかった。HD 0 の IgG index については，重症：3.75，中等症：0.56， $p=0.01$ ，と重症のほうが高値であった。HD 0 の検査結果については CRP（中央値：8.6 vs 1.0 mg/dL， $p<0.001$ ），D ダイマー（中央値：1.65 vs 0.75  $\mu\text{g/mL}$ ， $p=0.002$ ）と重症群で高値であったが，リンパ球数（中央値：666 vs 1,176 cells/ $\mu\text{L}$ ， $p=0.005$ ）は低値となった。鼻腔ウイルス量は重症群で有意に低値であった（中央値： $2.3 \times 10^4$  vs  $8.7 \times 10^6$  copies/mL， $p=0.005$ ）。

【考察】CRP，LDH，白血球数，リンパ球数，D ダイマー，IL-6 などの検査値については重症化予測因子になり得ると報告が COVID-19 流行初期から散見されている<sup>12)</sup>。われわれの検討では，重症例において早期から IgG index が中等症例と比較して有意に高値となっていることが示され，また同日の検査結果では CRP，D ダイマーは高値，リンパ球数，鼻腔のウイルス量は有意に低値であった。鼻腔のウイルス量については，感染後 1 週間以内にピークとなり，重症の COVID-19 については中等症の平均 60 倍以上のウイルス量との報告がみられる<sup>3)</sup>。今回のわれわれの結果では入院当日のウイルス量は重症群で低値であり，その後も増加傾向は認めなかった。また，IgG index が重症群で発症早期から高値であった。デング熱を代表とする他のウイルス疾患で ADE (Antibody dependent immune-enhancement) と呼ばれる病態が以前から提唱されているが，COVID-19 でも同様な病態が生じる可能性が示唆されている<sup>4)</sup>。デング熱においては，主として初感染とは別の血清型のデングウイルスに感染した際に，体内での炎症のカスケードが増強することが示唆されており，この現象が再感染時にしばしば重篤化する要因と考えられている<sup>5)</sup>。コロナウイルスについては，Lv らにより SARS-CoV と SARS-CoV-2 の間で抗体の交差反応性が生じることが報告されている<sup>6)</sup>。一方，Poston らは季節性のコロナウイルスに罹患した患者血清を用いて SARS-CoV-2 への中和反応について検討しているが，季節性コロナウイルスに感染した患者の血清では SARS-CoV-2 の中和はみられなかったと報告している<sup>7)</sup>。COVID-19 患者においては，IgG が IgM とほぼ同時期に上昇または IgG が早期に上昇することが報告されており<sup>6,7)</sup>，IgG が高値であるほうが重篤化する可能性が示唆さ

れている<sup>8,9)</sup>。その一方、中和抗体が早期に上昇するほうが予後がよいといった報告もみられている<sup>10)</sup>。今回のわれわれの結果も含め、入院当初に抗体価が高いことが重篤化につながる可能性、さらに ADE のような病態に伴う可能性についてはさらなる検討が必要と考える。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

#### 【参考文献】

- 1) Kermali M, Khalsa R K, Pillai K, Ismail Z, Harky A: The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life Sci* 2020; 254: 117788
- 2) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506
- 3) Liu Y, Yan L M, Wan L, Xiang T X, Le A, Liu J M, et al: Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 656-7
- 4) Iwasaki A, Yang Y: The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 339-41
- 5) Katzelnick L C, Gresh L, Halloran M E, Mercado J C, Kuan G, Gordon A, et al: Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science* 2017; 358: 929-32
- 6) Lv H, Wu N C, Tsang O T, Yuan M, Perera R A P M, Leung W S, et al: Cross-reactive antibody response between SARS-CoV-2 and SARS-CoV infections. *Cell Rep* 2020; 31: 107725
- 7) Poston D, Weisblum Y, Wise H, Templeton K, Jenks S, Hatzioannou T, et al: Absence of SARS-CoV-2 neutralizing activity in pre-pandemic sera from individuals with recent seasonal coronavirus infection. *Clin Infect Dis* 2020: ciaa1803
- 8) Hou H, Wang T, Zhang B, Luo Y, Mao L, Wang F, et al: Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. *Clin Transl Immunology* 2020; 9: e01136
- 9) Long Q X, Liu B Z, Deng H J, Wu G C, Deng K, Chen Y K, et al: Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020; 26: 845-8
- 10) Lucas C, Klein J, Sundaram M, Liu F, Wong P, Silva J, et al: Kinetics of antibody responses dictate COVID-19 outcome. *medRxiv* 2020: 2020.12.18. 20248331