

学位論文の要旨

Combining IL-6 and SARS-CoV-2 RNAemia-based risk stratification for fatal outcomes of COVID-19
(血中 SARS-CoV2 RNA 量および IL-6 の組み合わせによる COVID-19 の致死적予後のリスク層別化)

September, 2023

(2023 年 9 月)

Ryo Saji

佐治 龍

Emergency Medicine

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医学科専攻 救急医学

(Doctoral Supervisor : Ichiro Takeuchi, Professor)

指導教員：竹内 一郎 教授

学位論文の要旨

Combining IL-6 and SARS-CoV-2 RNAemia-based risk stratification for fatal outcomes of COVID-19 (血中 SARS-CoV2 RNA 量および IL-6 の組み合わせによる COVID-19 の致死的予後のリスク層別化)

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0256022#sec017>

1. 序論

COVID-19 のパンデミックにより、人工呼吸器 (MV) や体外式膜型人工肺 (ECMO) の需要が逼迫している。医療資源を効率的に運用し死亡率を改善するために、患者の重症度を適切に層別化することを目指した。

COVID-19 患者の末梢血中インターロイキン (IL) -6 の上昇が人工呼吸器の必要性や高い死亡率に強く関連することが報告されてきた (Herold et al., 2020)。

そして IL-6 は単球・マクロファージ・樹状細胞などの免疫細胞にベータコロナウイルスが感染した際に放出されることが分かっており (Moore et al. 2020), 実際に重症 COVID-19 患者では末梢血中でも SARS-CoV-2 RNA が検出され、かつ IL-6 も高度上昇に上昇していると報告がなされていた (Chen et al., 2020)。そして COVID-19 におけるインターフェロン (IFN) γ による T 細胞免疫反応と IL-6 によるマクロファージ活性化の相乗的効果によって急性呼吸促迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome: ARDS) が発症するのではないかと推測されている (Zhou et al., 2020)。

これらのことから COVID-19 患者におけるウイルス RNA 血症と IL-6 の上昇は、ウイルス過負荷とそれによって引き起こされた過剰炎症を反映していると考えられ、両者が COVID-19 の重症化病態を直接表しているバイオマーカーであると仮説を立て、特に着目した。そこで血中 IL-6 濃度と SARS-CoV-2 RNA 量や、すでに重症化に関わると言われている検査所見 (リンパ球数・CRP・D-dimer・AST・LDH・GFR・SpO₂/FiO₂) や患者背景 (糖尿病・COPD・高血圧・心疾患・慢性腎臓病) と、重症度層別化能力を比較した。またこれらの中で有力なものを組み合わせることで、COVID-19 患者における ECMO 使用や死亡に至る致死的患者を前もって高精度に予測・層別化することを目的とした。

2. 実験材料と方法

この研究は横浜市立大学医学部附属病院倫理委員会の倫理許可 (No. B200200048) を得て実施された。横浜市立大学附属病院・横浜市立大学市民総合医療センター・国立病院機

構横浜医療センターの3つの病院を対象として、2020年2月から2021年7月までに入院した患者のうち、臨床情報が完全には取得できなかった5人と、誤嚥性肺炎または感染性動脈瘤という明確に異なる原因で死亡した2例を除く102人がこの本研究に登録された。それぞれ臨床所見・検査所見・転帰のデータを収集し、血中IL-6およびSARS-CoV-2RNAコピー数をELISAキットおよび定量PCRで評価した。

また臨床検査で気管支肺胞洗浄をうけた11人の患者については、気管支肺胞洗浄液中のIL-6濃度もELISAキットを用いて測定した。

3. 結果

30人の患者は入院後 0.73 ± 0.38 日でMVが必要となったが、残りの72人は観察中に必要ではなかった。その後MVを装着したうちの5人が入院後 4.8 ± 1.1 日（3日から9日の範囲）でARDSをきたしECMO導入となった。さらにそのうちの1人はARDSにより死亡したが、残りの4人は回復して退院した。また人工呼吸器を装着したうちの別の7人は、入院後 13.6 ± 1.6 日（7日から21日の範囲）でARDSにより死亡した。合計して12人の患者がECMOないし院内死亡をきたす致死群と判断された。それ以外の患者を非致死群と定義した。

様々な変数のうち、酸素飽和度と吸入酸素量の比（ SpO_2/FiO_2 ）、IL-6、および挿管前の入院時のSARS-CoV-2 RNAは、致死群をよく予測することができた。さらにこれらの変数のうちを組み合わせることでさらに高精度に予後を予測することができた（曲線下面積：0.934）。また SpO_2/FiO_2 が低い（261未満）MV装着患者においては、30日後に致命的予後を辿る確率は、IL-6高値（49 pg/mL以上）かつSARS-CoV-2 RNAemia（1.5コピー/ μ L以上）の患者群で最も高く（88%）、IL-6高値またはRNAemiaの患者群が続き（22%）、IL-6低値かつRNAemiaでない患者群で最も低かった（8%）。

さらに11人の患者で気管支肺胞洗浄液中のIL-6と、同時に採取した血液中のIL-6の濃度を測定すると強い正の相関がみられた（ $r=0.93$, $p=0.001$ ）

4. 考察

CRP・LDH・リンパ球数といったすでに重症度に関わるとされている検査項目よりも、血中SARS-CoV-2 RNAやIL-6は致死群を精度よく予測することができた。したがってこれらはウイルス過負荷や過剰炎症といった肺の状態を直接的に反映しているバイオマーカーだと思われる。実際IL-6濃度は血中と気管支肺胞洗浄液で強く相関していた。病態機序に深く関わるこれらのバイオマーカーを組み合わせることで、MVが導入される前の時点で

致死群を高精度で予測することができた。将来的には、これらのバイオマーカーが COVID-19 に対する免疫抑制療法などの治療ガイドとして使用できることも期待できる。

引用文献

Chen, X., Zhao, B., Qu, Y., Chen, Y., Xiong, J., Feng, Y., Men, D., Huang, Q., Liu, Y., Yang, B., Ding, J., & Li, F. (2020). Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*, *71*(8), 1937–1942.

Herold, T., Jurinovic, V., Arnreich, C., Lipworth, B. J., Hellmuth, J. C., von Bergwelt-Baildon, M., Klein, M., & Weinberger, T. (2020). Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *146*(1), 128-136.e4.

Zhou, Y., Fu, B., Zheng, X., Wang, D., Zhao, C., Qi, Y., Sun, R., Tian, Z., Xu, X., & Wei, H. (2020). Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *National Science Review*, *7*(6), 998–1002.

論文目録

I 主論文

Saji, R., Nishii, M., Sakai, K., Miyakawa, K., Yamaoka, Y., Ban, T., Abe, T., Ohyama, Y., Nakajima, K., Hiromi, T., Matsumura, R., Suzuki, N., Taniguchi, H., Otsuka, T., Oi, Y., Ogawa, F., Uchiyama, M., Takahashi, K., Iwashita, M., … Takeuchi, I. (2021).

Combining IL-6 and SARS-CoV-2 RNAemia-based risk stratification for fatal outcomes of COVID-19.

PLOS ONE, 16(8), e0256022.

II 参考論文

Kimura, Y., Nakai, Y., Shin, J., Hara, M., Takeda, Y., Kubo, S., Jeremiah, S. S., Ino, Y., Akiyama, T., Moriyama, K., Sakai, K., Saji, R., Nishii, M., Kitamura, H., Murohashi, K., Yamamoto, K., Kaneko, T., Takeuchi, I., Hagiwara, E., … Ryo, A. (2021).

Identification of serum prognostic biomarkers of severe COVID-19 using a quantitative proteomic approach.

Scientific Reports, 2021 11:1, 11(1), 1-9.

Yamaoka, Y., Jeremiah, S. S., Miyakawa, K., Saji, R., Nishii, M., Takeuchi, I., & Ryo, A. (2021).

Whole Nucleocapsid Protein of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 May Cause False-Positive Results in Serological Assays.

Clinical Infectious Diseases, 72(7), 1291-1292.