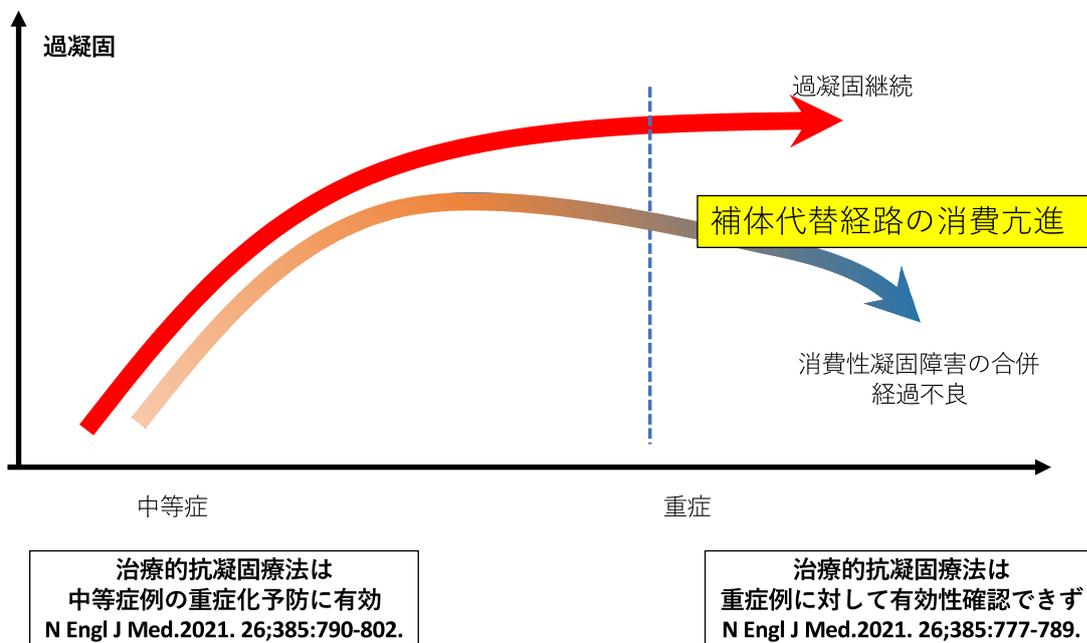


重症 COVID-19 における血液凝固プロファイルの変化の解明 ー 過凝固状態の消失と治療経過の不良との関係性を明らかにー

【ポイント】

- ・COVID-19において、血液凝固のプロファイル^{※1}が重症化に伴って大きく変化することが明らかになりました。
- ・血液過凝固状態の消失が COVID-19 の治療経過の不良と関連しています。この消失は補体代替経路^{※2}の消費と関連していました。
- ・血液凝固プロファイルの評価により重症 COVID-19 の異なる治療経過を判断することが可能になると予想され、難治症例における凝固異常をターゲットとした治療の開発につながることを期待されます。

COVID-19重症化後に過凝固とは異なる凝固異常が合併している



【要旨】

名古屋大学医学部附属病院救急科の春日井大介 病院助教、田中卓 病院助教、山本尚範 講師、小児科の鈴木高子 医員、名古屋掖済会病院救命センターの後藤縁 センター長(元 名古屋大学医学部附属病院救急科講師)らを中心とする多施設共同臨床研究で、COVID-19 重症化時において、様々な部位に血栓ができやすくなる過凝固状態の消失が治療経過の不良と関連することを明らかにしました。

これまでの研究で、COVID-19 患者は過凝固状態であることが報告されてきました。入院を要する中等症の COVID-19 患者に対しては治療的な抗凝固療法が有効であることが明らかになっている一方で、集中治療室での治療を要する重症な COVID-19 においては、複数の大規模なランダム化比較試験においても治療的抗凝固療法の有効性を確認することができませんでした。本研究は、国内の複数施設が協力して行った前向き観察研究において、血液粘弾性検査 (ROTEM Sigma TM) を用い、COVID-19 重症化過程での血液凝固プロファイルの変化を明らかにしました。その結果、血小板成分が過凝固状態に寄与することが分かり、重症例では過凝固の程度が高まりますが、過凝固状態が消失した群では予後が不良であることが判明しました。過凝固状態の消失は、補体経路のうち特に代替経路に關与する C3^{*3} の消費と関連しています。この特徴は、血小板の減少、ヘマトクリットの低下など、血栓性微小血管障害 (TMA) に類似した変化と関連していることがわかりました。この研究により、重症 COVID-19 においては過凝固とは異なる特徴的な凝固異常が難治化に関連していることが示され、難治症例に対する病態解明及び効果的な治療開発につながることを期待されます。

本研究成果は、国際科学誌「Frontiers in Immunology」(英国時間 2024 年 3 月 11 日付の電子版) に掲載されました。

1. 背景

COVID-19 はワクチンの普及後も根絶されることはなく、定期的に流行が拡大し、世界中で数多くの方がこの病気で亡くなっています。COVID-19 では血栓ができやすくなる傾向が流行初期の段階から報告され、この病態を制御すべくこれまでにたくさんの臨床試験が実施されてきました。その結果、中等症の COVID-19 に対しては治療的抗凝固療法が有効であることがわかってきましたが、重症 COVID-19 には治療的抗凝固療法の有効性は示されませんでした。なぜ重症の COVID-19 で治療的抗凝固療法の有効性が示されないのかについて明確な理由はこれまでに明らかになっておりませんでした。また、重症化の過程で COVID-19 の凝固プロファイルがどのように変化しているのかも明らかにされていませんでした。

2. 研究成果

本研究では 2021 年 3 月から 2022 年 3 月の間に日本の 14 の病院に入院した 166 名の COVID-19 患者を対象とした前向き観察研究を行いました。重症化の過程において、人工呼吸器が必要となる重症度の前段階である、非侵襲的呼吸補助療法(ネーザルハイフローや NPPV など)

が必要な重症度において、最も過凝固の状態になっており、人工呼吸器管理が必要な重症 COVID-19 においては、過凝固状態にあることがむしろ良好な予後と関連していました。人工呼吸器管理が必要な重症 COVID-19 において、過凝固状態ではない群においては、補体 C3 の消費性低下が顕著であり。C3 の低下トレンドは血小板の低下、ヘマトクリットの低下、線溶系マーカー (FDP, D-dimer) の上昇、血管内皮障害マーカーの上昇(可溶性トロンボモジュリン、, 肺胞上皮細胞障害マーカー(KL-6)の上昇と関連していました。これらの結果から、重症 COVID-19 においては、補体代替経路の活性化を中心とする異なる凝固障害のメカニズムが引き起こされることで凝固のプロファイルが変化し、治療経過が不良となることが示されました。

3. 研究の意義

本研究により、凝固プロファイルを評価することで重症 COVID-19 の異なる治療経過を判断することが可能になると予想されます。

そのことから、異なる凝固プロファイルを示す COVID-19 に対して、たとえば補体代替経路をターゲットとした治療戦略の開発が期待されます。

4. 用語説明

※1 プロファイル:

ここでは、血液粘弾性検査である ROTEM SigmaTM を用いて、血餅の形成過程及び線溶の過程に関するパラメーターを取得しました。

※2 補体代替経路:

補体系は、血液中に存在する一連のタンパク質から構成され、病原体の侵入に対する即時の防御メカニズムを提供します。補体系には、主に 3 つの活性化経路があります:古典的経路、レクチン経路、そして代替経路です。代替経路は、特定の抗体に依存しない方法で活性化されます。これは、一般的に病原体の表面上の特定の分子パターンを直接認識することにより始まります。代替経路は、主に微生物の表面上の独特の炭水化物構造を識別することによって、自動的に活性化されます。

※3 C3:

代替経路を構成する主要な成分の一つです。代替経路が活性化すると、補体タンパク質 C3 を分裂させ、C3a と C3b に分けます。C3b は病原体の表面に結合し、オプソニン化(病原体を食細胞による飲み込みやすくするプロセス)を促進します。さらに、C3b は補体のカスケードを進行させ、細胞の溶解や炎症の促進、免疫応答の増強を行います。

【研究助成】

本研究は日本医療研究開発機構(AMED) (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業(研究課題名:重症新型コロナウイルス感染症の多発微小肺血栓塞栓症に対する治療を開発するための臨床試験体制の確立))および日本学術振興会(JSPS)(課題番号 22K09180)の支援を受けました。

【論文情報】

雑誌名:Frontiers in Immunology

論文タイトル:Association between Loss of Hypercoagulable Phenotype, Clinical Features and Complement Pathway Consumption in COVID-19

著者名・所属名:

Daisuke Kasugai^{1*}; Taku Tanaka¹; Takako Suzuki², Yoshinori Ito², Kazuki Nihida³, Masayuki Ozaki⁴, Takeo Kutsuna⁵, Toshiki Yokoyama⁶, Hitoshi Kaneko⁷, Ryo Ogata⁸, Ryohei Matsui⁹, Takahiro Goshima¹⁰, Hiroshi Hamada¹¹, Azusa Ishii¹², Yusuke Kodama¹³, Naruhiro Jingushi¹, Ken Ishikura¹⁴, Ryo Kamidani¹⁵, Masashi Tada¹⁶, Hideshi Okada¹⁵, Takanori Yamamoto¹, Yukari Goto^{1,17}.

¹ Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan; ² Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan; ³ Department of Biostatistics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan; ⁴ Department of Critical Care Medicine, Komaki City Hospital, Komaki, Japan; ⁵ Department of Respiratory Medicine, Daido Hospital, Nagoya, Japan; ⁶ Department of Emergency and Critical Care Medicine, Tosei General Hospital, Seto, Japan ; ⁷ Department of Emergency and Critical Care Medicine, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center, Fuchu, Japan; ⁸ Department of Respiratory Medicine, Meitetsu Hospital, Nagoya, Japan; ⁹ Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nagoya City University hospital Nagoya, Japan; ¹⁰ Department of Emergency and General Internal Medicine, Fujita Health University, Toyoake, Japan; ¹¹ Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan; ¹² Department of Respiratory Medicine, Chukyo Hospital, Nagoya, Japan; ¹³ Department of Internal Medicine, Kyoritsu General Hospital, Nagoya, Japan; ¹⁴ Department of Emergency and Disaster Medicine, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, Japan; ¹⁵ Department of Emergency and Critical Care Medicine, Gifu University Graduate school of Medicine, Gifu, Japan; ¹⁶ Department of Internal Medicine, SaiShukan Hospital, Kitanagoya, Japan; and ¹⁷ Department of Emergency Medicine, Nagoya EkiSaikai Hospital, Nagoya, Japan.

* Corresponding Author

DOI: [10.3389/fimmu.2024.1337070](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1337070)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Fro_240313en.pdf