

臨床トピックス

COVID-19 研究 ～最新の話題～

石井 誠*

内容紹介

COVID-19 は 2019 年末に中国で報告されて以降、急速に全世界に感染が広がり、2 年半以上経過した現在も社会の脅威であり続けている。COVID-19 の重症化のリスク因子や、重症化の機序に関して精力的に世界中で検討されているが、いまだ不明な点も多い。また回復者の COVID-19 罹患後症状(いわゆる後遺症)が社会的な課題となり、国内外で研究が進められている。筆者は、COVID-19 の流行初期より COVID-19 診療チームのサブリーダーとして診療に携わる一方で、このパンデミック下において、多くの臨床医や基礎研究者のサポートを得ながら、チームとして COVID-19 の各種の多施設共同臨床研究にたずさわってきた。

本稿では、筆者が関わってきた、流行初期(第 1 波の頃)に重症化リスクに関する多施設共同臨床研究、「コロナ制圧タスクフォース」による重症化リスクにかかわる疾患感受性遺伝子の研究、および COVID-19 罹患後症状(いわゆる後遺症)の研究に関して紹介したい。

I. 重症化リスクに関する多施設共同臨床研究(第 1 波)

国内では、2020 年 1 月に COVID-19 の国内第 1 例が報告され、その後 4 月をピークとした 3～

5 月の第 1 波に至り、初めて緊急事態宣言が発出された。そのような中で、筆者らは、前職の慶應義塾大学病院及び各関連病院 13 施設で、第 1 波の時期に入院加療した COVID-19 患者 345 例を集積し、後ろ向き観察研究を行った。

パンデミック初期の頃にも、すでに諸外国から COVID-19 の重症化リスク因子として、高齢、高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病などの基礎疾患の可能性がすでに報告されていた¹⁾。筆者らは、上述のように関東地方の 14 施設に COVID-19 で入院した 345 例の、重症化のリスク因子の検討を行った。多変量解析による死亡に至る危険因子として、これまで報告されている高齢、慢性腎臓病に加え、新たに高尿酸血症が関与していることを示した(図 1)²⁾。COVID-19 の重症化機序として、いわゆるサイトカインストームと呼ばれる、過剰なサイトカイン産生による、全身での過剰炎症が重要とされている。炎症や酸化ストレスが関与する疾患(糖尿病³⁾や関節リウマチ⁴⁾等)において、高尿酸血症が併存する場合、炎症や酸化ストレス反応を増強させて、その死亡リスクを上昇させる事が知られている。COVID-19 においても、高尿酸血症の併存により、COVID-19 重症化の鍵とされるサイトカインストームを通じた過剰炎症がさらに増幅され、死亡リスクが上昇した可能性が考えられる。また後述する「コロナ制圧タスクフォース」の 1,523 例の検討でも、入院時の血清尿酸値が 7.6 mg/dL 以上、あるいは 2.9 mg/dL 以下の場合、有意にその後の侵襲的機械換気に至るリスクが高かった⁵⁾。低尿酸血症が COVID-19 の重症化リスクとなる機序は明らかではないが、腎の近位尿細

—Key words—

COVID-19, 高尿酸血症, 疾患感受性遺伝子, 罹患後症状

* Makoto Ishii: 名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学

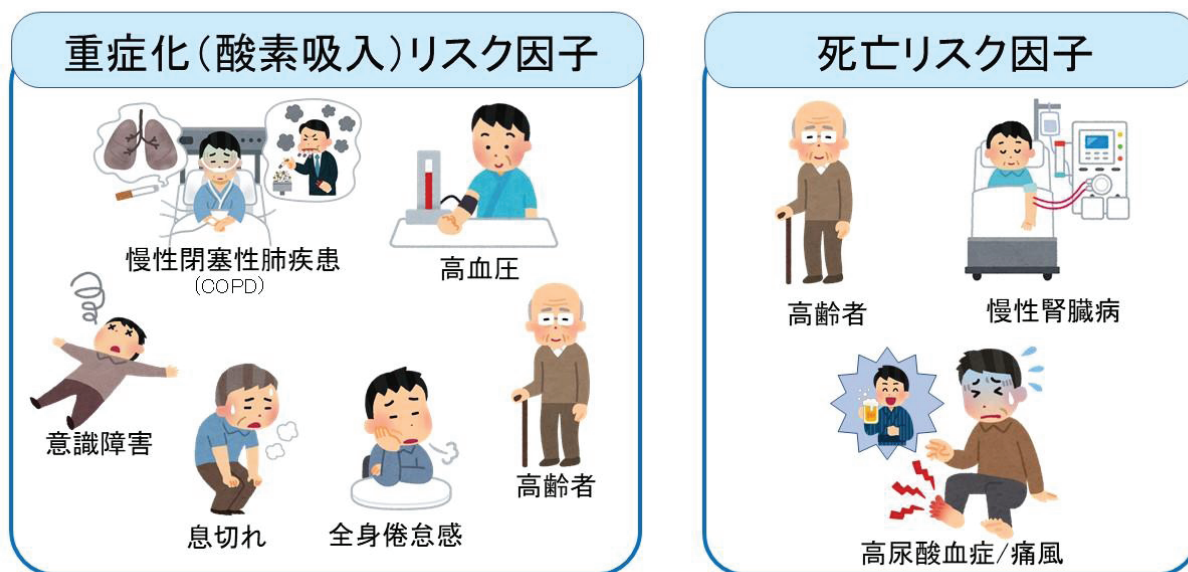


図1 COVID-19の重症化及び死亡リスク因子

多変量ロジスティック回帰解析にて、COVID-19死亡リスクとして、慢性腎臓病や高齢に加えて、高尿酸血症が挙げられた。
(文献2のプレスリリースの図より、筆者作成)

管機能障害による尿酸再吸収低下のため低尿酸血症に至ると推測され、その近位尿細管機能障害が重症化と関係している可能性がある。

II. 重症化リスクにかかわる疾患感受性遺伝子の研究

筆者は、上述の多施設共同研究と並行して、COVID-19のパンデミック早期の2020年5月に、未曾有の社会的危機に対し、「医学」「科学」の観点から貢献すべく、感染症学、ウイルス学、分子遺伝学、ゲノム医学、計算科学、遺伝統計学などの異分野の専門家から構成される研究チーム「コロナ制圧タスクフォース」に当時研究代表施設慶應義塾大学の実務担当として参画し現在も継続し、生体試料と詳細な臨床情報を集積してきた。さらに全国の医療従事者からも多大な協力を得て、発症後6カ月で100以上の施設が参加するネットワークが形成され、2022年7月末現在までに6,000例以上のCOVID-19患者の血液検体と臨床情報を集積している。

本研究チームでは、COVID-19の重症化に遺伝学的要因が寄与すると仮定し、集積した血液検体のうち第3波までの約2,400例に関して、ゲノム

ワイド関連解析(GWAS)を行った。65歳未満の重症(酸素吸入を要する)440例と、コロナ禍以前に集積したコントロール症例約2,400例を比較した。その結果、日本人のCOVID-19患者では、免疫機能に重要な役割を担う*DOCK2*とよばれる遺伝子領域の一塩基多型(SNP)が、65歳未満の非高齢者において約2倍の重症化リスクを有することを発見した(図2)⁶⁾。

次に、*DOCK2*発現量に関してCOVID-19患者473人の末梢血単核細胞を用いてRNA-seq解析を行った。COVID-19の重症化リスクとなるアリルを有する患者は有しない患者に比べ、また重症患者は非重症患者と比べ、*DOCK2*の発現量が低下していた。さらに、single cell RNA-seq解析により、*DOCK2*は単球系の細胞集団で発現が高く、重症COVID-19患者では、健常者と比較して、単球系の細胞集団で*DOCK2*の発現が特に低下していることが判明した。さらに、COVID-19の剖検肺を用いて免疫染色による*DOCK2*タンパクの発現解析を行い、COVID-19による肺炎では、細菌性肺炎に比べ、*DOCK2*の発現低下が確認された。以上の検討から、*DOCK2*はCOVID-19の疾患感受性遺伝子であるだけでなく、重症化のバイオマ

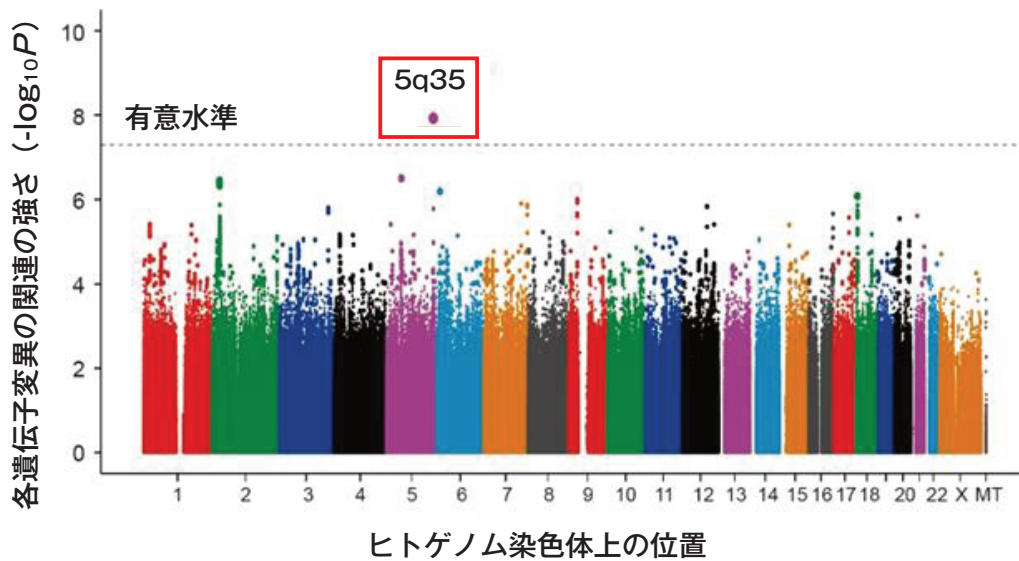


図2 日本人集団における COVID-19 重症化ゲノムワイド関連解析

日本人 COVID-19 患者において、5 番染色体上の、*DOCK2* 遺伝子近傍領域(5q35)の遺伝子多型が、65 歳未満の非高齢者において約 2 倍の重症化リスクを有することを発見した。(文献 6 を一部改変引用)

カーとなる可能性を見出した。

さらに、*DOCK2* の阻害剤 CPYPP を SARS-CoV-2 感染シリアンハムスターモデルに投与すると、コントロール群に比べて顕著な体重減少を認め、肺水腫を呈する重症肺炎が引き起こされた。

以上、*DOCK2* は、SARS-CoV-2 感染に対する宿主免疫応答に重要な役割を果たしており、その機能を阻害すると SARS-CoV-2 感染が重症化することが示された。今後、*DOCK2* を活性化する薬剤が新たな COVID-19 の治療薬となることが期待される。

Ⅲ. COVID-19 の罹患後症状(いわゆる後遺症)

COVID-19 の罹患後に倦怠感、呼吸困難、嗅覚・味覚障害、思考力・集中力の低下、睡眠障害など、多彩な症状を認めることが指摘され、2020 年 5 月頃よりソーシャルメディア上で long COVID として、COVID-19 罹患後症状(いわゆる後遺症)が取り上げられるようになり、現在も社会的問題となっている。厚生労働省は、わが国の COVID-19 の罹患後症状(後遺症)の実態を把握するため、2020 年秋に特別研究事業として、いわゆる後遺

症全般を検討する慶應義塾大学福永興壹班など、計 3 つの研究班で研究が開始された。筆者は福永班の事務局として活動してきた。福永班では、全国 26 施設で第 1 波から第 3 波の期間に入院加療を受けた 1,000 例規模の症例を対象とする多施設共同調査研究を 2022 年 3 月末日まで実施した。本研究では、対象となる回復者の選択にできる限りバイアスがかからないように、各参加施設にある一定の期間に入院した全患者をリストアップしていただき、そのリストアップした全患者に、参加施設から研究参加の案内を郵送した。研究参加を承諾した回復者は、ISO/IEC 27001 認証(情報セキュリティマネジメントシステム)を取得している開発業務受託機関(Contract Research Organization: CRO)に同意書を返送いただき、以後は CRO と回復者間でやりとりをし、代表施設も各施設の参加者の個人情報取得しない形で行った。入院中及び診断 3 カ月後、診断 6 カ月後、診断 12 カ月後に、リコールバイアスを減らすために、基本的には各時点でアンケート調査(紙媒体での paper Patient-Reported Outcome: pPRO、あるいはスマートフォンアプリを用いた electronic Patient-Reported Outcome: ePRO)を

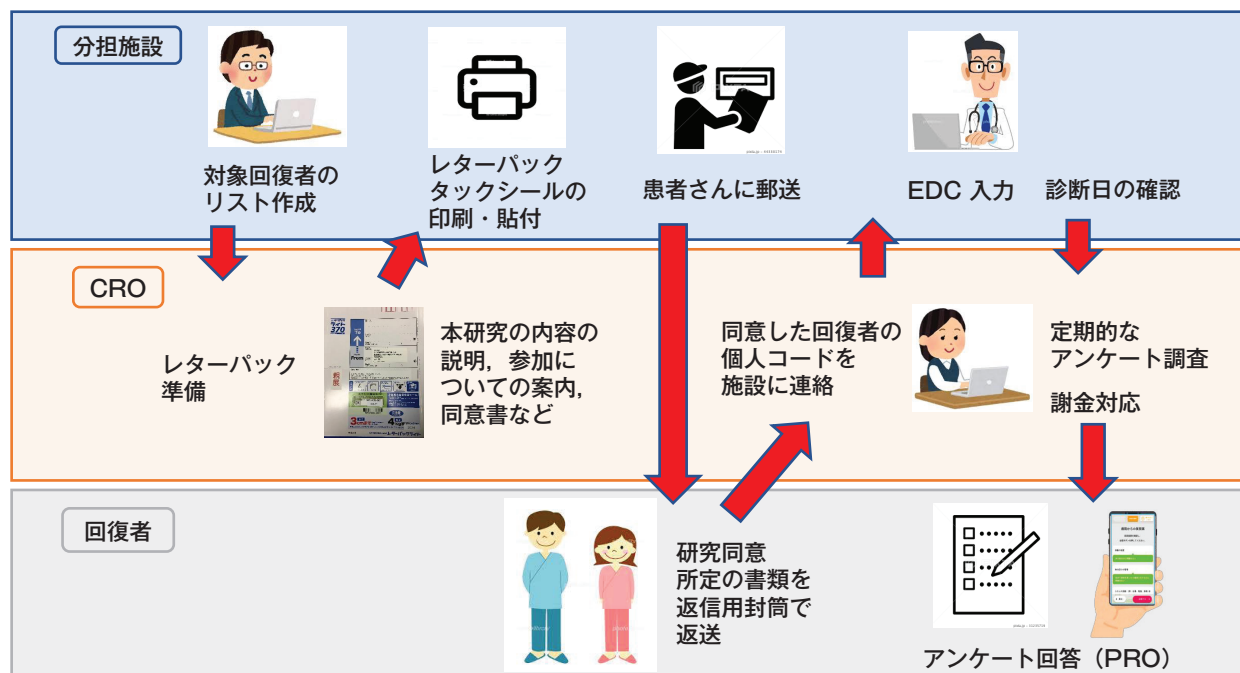


図3 COVID-19 罹患後症状(いわゆる後遺症)研究(慶應義塾大学福永興吉班)の流れ

まずは分担施設で、ある一定期間の COVID-19 で入院した全患者のリストを挙げ、各施設から回復者の自宅へ郵送で研究参加依頼を行い、研究参加の同意を得られた回復者は同意書を業務委託先の CRO に返送し、以後は回復者は CRO とアンケートなどのやり取りを行った。CRO：Contract Research Organization (開発業務受託機関)、EDC：Electronic Data Capture (電子的臨床検査情報収集)、PRO：Patient-Reported Outcome (患者報告アウトカム)

行った(図3)。アンケート項目には、(1) 24 項目の代表的な症状の有無、発症時期、持続期間、再発形式や、(2) 健康関連 QOL、抑うつ、睡眠など国際的に使用される評価尺度を用いたアンケート、(3) 仕事や収入などの社会経済状況を加えた。また参加施設からは 168 項目にわたる詳細な入院診療情報を、インターネットを使い電子的に臨床データを入力する、いわゆる Electronic Data Capture (EDC) システムを用いて収集した⁷⁾。

結果は、COVID-19 罹患者の 4 割以上で診断 3 カ月後および 6 カ月後にも何らかの罹患後症状は残存し、診断 12 カ月後の時点では全体の約 3 分の 1 (33%) の回復者が何らかの一つ以上の罹患後症状を有していた。筆者らは本結果を「新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント」(厚生労働省)に執筆し、現在論文投稿準備中である。本データは中国武漢からの何らかの一つ以上の罹患後症状を認めた割合の報告(半年後 68%、12 カ月後 49%)よりは少ないもの

の⁸⁾、地域性、重症度、ウイルス株、ワクチン接種の影響、アンケート手法等によっても大きく結果は異なると考えられる。今後の更なる知見の集積を待ちたい。

おわりに

筆者がこれまでたずさわってきた COVID-19 研究の最近の話題に関して概説した。パンデミック下では、臨床研究を進めることは、臨床現場の負担が大きく容易ではないが、そのような状況下でも、できる限り現場に負担のない形でのシステム構築が重要である。COVID-19 の終息はまだ見えないものの、将来 COVID-19 とは異なる新たなパンデミックが生じる可能性があり、そのような未知のネクストパンデミックにも柔軟に対応できる、研究体制、社会体制が構築できるように、今から想定して準備を整えることも重要と考える。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Williamson EJ, et al : Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020 ; 584 : 430-436.
- 2) Ishii M, et al : Clinical characteristics of 345 patients with coronavirus disease 2019 in Japan : A multicenter retrospective study. *J Infect* 2020 ; 81 : e3-e5.
- 3) Xiong Q, et al : Effects of uric acid on diabetes mellitus and its chronic complications. *Int J Endocrinol* 2019 ; 9691345.
- 4) Chiou A, et al : Coexistent hyperuricemia and gout in rheumatoid arthritis : associations with comorbidities, disease activity, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020 ; 72 : 950-958.
- 5) Fukushima T, et al : U-shaped association between abnormal serum uric acid levels and COVID-19 severity : Reports from the Japan COVID-19 Task Force. *Int J Infect Dis* 2022 ; 122 : 747-754.
- 6) Namkoong H, et al : DOCK2 is involved in the host genetics and biology of severe COVID-19. *Nature* 2022 ; 609 (7928) : 754-760.
- 7) Nakagawara K, et al : Comprehensive and long-term surveys of COVID-19 sequelae in Japan, an ambidirectional multicentre cohort study : study protocol. *BMJ Open Respir Res* 2021 Nov ; 8 (1) : e001015. doi : 10.1136/bmjresp-2021-001015.
- 8) Huang L, et al : 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19 : a longitudinal cohort study. *Lancet* 2021 ; 398 : 747-758.