

# COVID-19 と抗リン脂質抗体

家子正裕<sup>1,2\*</sup>, 大津瑛裕<sup>1</sup>, 前田峻大<sup>1</sup>, 下瀬川健二<sup>1</sup>

## COVID-19 and antiphospholipid antibodies

Masahiro IEKO, Akihiro OHTSU, Takahiro MAETA, Kenji SHIMOSEGAWA

**Key words:** SARS-CoV-2, thrombosis, catastrophic APS, hyperferritinemic syndrome

### 1. はじめに

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による世界的な感染症であり, 肺炎に加え心臓病や呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS), 血栓塞栓症を引き起こすことが知られている. 静脈血栓塞栓症は入院患者の 8.0%~35.0% に, また脳卒中などの動脈血栓症も 1.9~21% に認められる<sup>1)</sup>. さらに剖検例では 58% に多発性微小血栓が認められるとされ<sup>2)</sup>, COVID-19 は極めて強い血栓リスクである. その血栓形成機序は明確にされていないが, SARS-CoV-2 感染による補体活性化と過剰炎症<sup>3)</sup>, およびそれに伴うサイトカインストームや Neutrophil extracellular traps (NETs) による凝固亢進, 血小板活性化が報告されている<sup>4,5)</sup>. 抗リン脂質抗体 (aPL) 産生もその背景として挙げられる.

### 2. COVID-19 と抗リン脂質抗体

初期の研究<sup>6)</sup> では COVID-19 入院患者の aPL 陽性率は 27.6% と報告されたが, その後の研究<sup>7)</sup> では aPL は 52% と高頻度に検出されることが報告された. その内訳は, 抗カルジオリピン抗体 (aCL)-IgM が 23%, ホスファチジルセリン依存性抗プロトロン

ビン抗体 (aPS/PT)-IgG が 24%, aPS/PT-IgM が 18% であった. aPL は重症患者のみならず非重症患者でも高頻度に検出される (表 1). ICU 入院重症患者の検討<sup>8)</sup> では, 1 種類の aPL 陽性者 (single positive) が 67% で, 2 種類 aPL 陽性 (double positive) が 25%, 3 種類 aPL 陽性 (triple positive) が 8% であり, aPL 陽性者の 9.5% は aPL 検出後 30 日以内に死亡した. 一方, 非重症患者では single positive が 47.1% で, double positive および triple positive が 11.1% および 1.9% で検出されており, aCL が 33.7% で陽性で, 抗  $\beta$ 2GPI 抗体 (a $\beta$ 2GPI)-IgG, -IgM, および-IgA はそれぞれ 8.7%, 2.9% および 5.8% であった<sup>9)</sup>. 血栓症は aCL-IgG 陽性者の 27.3%, aCL-IgM または IgA の 45.5% に, そして a $\beta$ 2GPI-IgA の 27.3% に認められていた<sup>9)</sup>. 興味深いことに, 重症 COVID-19 では IgA クラス aPL の検出頻度が高く, 気管支粘膜などでの SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス反応が病態の根底にある可能性が示唆されている<sup>10)</sup>. ループスアンチコアグulant (LA) 陽性率は 44.6~87% と非常に高く報告されているが, 血栓形成との関与は明確ではない<sup>9)</sup>.

### 3. COVID-19 と抗リン脂質抗体症候群

APS では aPL が 12 週間以上離れて 2 度以上検出されることが診断条件となる. COVID-19 では一過性の aPL 陽性が指摘されている<sup>11)</sup> が, 別の研究<sup>12)</sup> では約半数の例で aCL 持続陽性が確認されている. COVID-19 で検出される aPL の血栓症への関与は不明であるが, 血栓症合併 COVID-19 患者から精製した IgG をマウスに投与すると静脈血栓症を誘発したとする研究<sup>7)</sup> もある.

<sup>1</sup> 岩手県立中部病院血液内科

<sup>2</sup> 岩手県立中部病院臨床検査科

\*責任者連絡先:

岩手県立中部病院

〒024-8507 岩手県北上市村崎野 17-10

Tel: 0197-71-1511, Fax: 0197-71-1414

E-mail: iekomNo2020@gmail.com

表1 COVID-19 患者における抗リン脂質抗体検出頻度

COVID-19 患者の背景	総数	抗リン脂質抗体陽性率 (%)	参考文献
COVID-19 診断患者	56	45	18
非入院 COVID-19 患者	69	43.3	19
入院 COVID-19 患者	53	50	19
入院 COVID-19 患者	172	52	7
重症 COVID-19 患者	29	55.2	20
重症/重篤 COVID-19 患者	21	57.1	8
重篤 COVID-19 患者	19	52.6	21

(参考文献 22)

表2 Hyperferritinemic syndrome と COVID-19 の特徴の比較

	重症 COVID-19	敗血症性 ショック	成人ステイル病	マクロファージ 活性化症候群	劇症型抗リン脂質 抗体症候群
高フェリチン血症	中等度	中等度	高度	高度	中等度
血清フェリチン値 (ng/mL)	> 300 (300~5,000)	> 300 (300~5,000)	> 300 (5,000 以上の こともあり)	> 300 (10,000 以上の こともあり)	> 300 (300~5,000)
高サイトカイン血症	高度	高度	高度	高度	高度
感染症トリガー	高度	高度	中等度	中等度	中等度
発熱	高度	高度	高度	高度	中等度
多臓器障害	高度	高度	高度	高度	高度
ARDS	高度	軽度	軽度	軽度	軽度
肝腫大	NR	稀	中等度	中等度	NR
脾腫	NR	稀	中等度	中等度	NR
血球貪食像	NR	軽度	軽度	高度	NR
血小板減少	無~軽度	軽度	無	軽度	軽度
貧血	軽度	軽度	軽度	軽度	軽度
白血球減少	中等度	軽度	無	中等度	NR
NK 活性減少/欠如	軽度	軽度	軽度	軽度	NR
可溶性 IL-2R (> 2,400 U/mL)	軽度	軽度	軽度	軽度	NR
中性脂肪高値	NR	軽度	無	中等度	NR
肝障害	中等度	中等度	中等度	中等度	中等度
凝固障害	中等度	中等度	軽度	中等度	高度
ESR/CRP 変化	高度	高度	高度	中等度	中等度
ESR	↑	↑	↑	↓	↑
CRP	↑	↑	↑	↑	↑

ARDS: acute respiratory distress syndrome, NK: natural killer, IL-2R: interleukin-2 receptor, ESR: erythrocytes sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, NR: not reported

(参考文献 17)

APSにおける血栓機序も明確ではないが、aPLによる血管内皮細胞や単球の活性化に伴う組織因子の過剰発現、補体活性化に伴う凝固亢進およびNETs形成などによる血栓形成が推定されている<sup>13,14)</sup>。この機序はCOVID-19の血栓機序と類似している。特に、ARDSや肺塞栓血栓症を主症状とする劇症型APS (CAPS)<sup>15)</sup>は、補体活性化による多臓器の炎症と多発微小血栓による組織壊死を特徴とする<sup>16)</sup>。CAPSは血栓性微小血管症 (TMA) の一型とされ、COVID-19との類似点を指摘する論文は多い<sup>4)</sup>。また、CAPSや成人スティル病 (AOSD) などの過剰炎症病態ではフェリチンが異常高値となることが知られており、Hyperferritinemic Syndrome (HFS) という概念に属する<sup>17)</sup>。重症型COVID-19ではHFSと臨床症状や検査所見を共有することが指摘されおり (表2)<sup>17)</sup>、過剰炎症が主因となるCOVID-19の病態解明の参考になるものと考えられる。

#### 4. 終わりに

COVID-19の病態の一部にはaPLが関与している可能性は高く、APSの病態との類似性も高い。両者の病態の関連およびそれに伴う血栓機序の解明の中にCOVID-19およびその合併症の管理方法が隠れている可能性がある。

著者全員の利益相反 (COI) の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業等との利益相反なし

#### 文献

- Marietta M, Coluccio V, Luppi M: COVID-19, coagulopathy and venous thromboembolism: More questions than answers. *Intern Emerg Med* **15**: 1375–1387, 2020.
- Fox SE, Akmatbekov A, Harbert J, et al.: Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: An autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med* **8**: 681–686, 2020.
- Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, et al.: Complement activation in patients with COVID-19: A novel therapeutic target. *J Allergy Clin Immunol* **146**: 215–217, 2020.
- Merrill JT, Erkan D, Winakur J, et al.: Emerging evidence of COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implicants. *Nat Rev Rheumatol* **16**: 581–589, 2020.
- Middleton EA, He XY, Denorme F, et al.: Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood* **136**: 1169–1179, 2020.
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al.: Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* **191**: 9–14, 2020.
- Zuo Y, Estes SK, Ali RA, et al.: Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med* **12**: eabd3876, 2020.
- Amezcu-Guerra LM, Rojas-Velasco G, Brianza-Padilla M, et al.: Presence of antiphospholipid antibodies in COVID-19: Case series study. *Ann Rheum Dis* 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218100.
- Le Joncour A, Frere C, Martin-Toutain I, et al.: Antiphospholipid antibodies and thrombotic events in COVID-19 patients hospitalized in medicine ward. *Autoimmun Rev* **20**: 102729, 2021.
- Ali OH, Bomze D, Risch L, et al.: Severe COVID-19 is associated with elevated serum IgA and antiphospholipid IgA-antibodies. *Clin Infect Dis* cial1496, 2020.
- Devreese KM, Linskens EA, Benoit D, et al.: Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: A relevant observation? *J Thromb Haemost* **18**: 2191–2201, 2020.
- Vollmer O, Tacquard C, Dieudonne Y, et al.: Follow-up of COVID-19 patients: LA is transient but other aPLs are persistent. *Autoimmun Rev* 102822, 2021.
- Thurman JM, Frazar-Abel A, Holers VM: The evolving landscape for complement therapeutics in rheumatic and autoimmune diseases. *Arthritis Rheumatol* **69**: 2102–2113, 2017.
- Bravo-Barrera J, Kourilovitch M, Galarza-Maldonado C: Neutrophil extracellular traps, antiphospholipid antibodies and treatment. *Antibodies (Basel)* **6**: 4, 2017.
- Stojanovich L, Marisavljevic D, Rovensky J, et al.: Clinical and laboratory features of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allerg Immunol* **36**: 74–79, 2009.
- 萩野昇：劇症型抗リン脂質抗体症候群—その概念と治療戦略. *Intensivist* **10**: 909–918, 2018.
- Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, et al.: COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev* **19**: 102573, 2020.
- Harzallah I, Debliquis A, Drenou B: Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* **18**: 2064–2065, 2020.
- Gatto M, Perricone C, Tonello M, et al.: Frequency and clinical correlates of antiphospholipid antibodies arising in patients with SARS-CoV-2 infection: Findings from a multicentre study on 122 cases. *Clin Exp Rheumatol* **38**: 754–759, 2020.
- Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H, et al.: Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis* **79**: 1661–1663, 2020.
- Zhang Y, Cao W, Jiang W, et al.: Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis* **50**: 580–586, 2020.
- La Cava A: Antiphospholipid antibodies and COVID-19. *Autoimmun Rev* **20**: 102910, 2021.