

COVID19 における重症化予想マーカーとしての ADAMTS13 の有用性

早川正樹

奈良県立医科大学 輸血部

【研究の背景】

新型コロナウイルス感染症は 2019 年 12 月に中国武漢より最初に報告され¹⁾、2020 年 1 月には日本で最初の感染者が発見された。その後 2022 年 11 月には第 8 波の感染拡大の始まりが宣言された。当初は治療法が存在しなかったため、社会活動の制限を行ったが、感染拡大を抑え込む決定打にはならず、「ゼロコロナ」政策から「ウィズコロナ」政策への転換を余儀なくされた。その切り札であるワクチンや抗体薬、抗ウイルス薬の開発により治療・予防法が普及したが、第 7 波では患者の急増による医療体制の崩壊や通常診療の停滞を引き起こし、現在でも我が国の医療体制に大きな打撃を与える問題であることに変わりはない。現在の課題は医療体制を維持するために単に治療法の開発だけでなく、その選択方法や効率的な入院基準を構築することである。

【目 的】

止血因子の一種であるフォンウィルブランド因子 (VWF) とその分解酵素である ADAMTS13 の解析を COVID19 患者で試験的に行った結果、「COVID19 重症化症例では入院時より ADAMTS13 活性が有意に低下している」ことを発見した。また、COVID19 による血栓形成に VWF の関連が示唆されており、COVID19 患者の VWF と ADAMTS13 活性を通して患者重症化マーカーの解析を目的として研究を開始した。

【方 法】

2020 年 4 月より奈良県立医科大学へ新型コロナウイルス感染症で入院した患者のクエン酸血検体を採取し、ADAMTS13 活性と VWF 抗原量を測定した。また入院時及び入院中のアメリカ国立衛生研究所(NIH)分類による COVID19 重症度変化をモニターし ADAMTS13 活性と VWF 抗原量との関連性を解析した。

【結 果】

2022 年 9 月の NIH の最新新型コロナウイルス感染症のガイドライン²⁾によれば臨床分類は「Assymptomatic or presymptomatic infection(無症候性)」「Mild illness (軽症:軽度の症状のみで呼吸困難、画像異常を伴わない)」「Moderate illness(中等症:入院は必要だが室内気 SpO₂≥94%)」「Severe illness(重症:室内気 SpO₂<94%で酸素投与が必要)」「Clitical illness(最重症:呼吸困難、敗血症性ショック、多臓器不全)」の4つに分類される。奈良県立医科大学では第 2 波以降、重症リスクを有する患者、酸素投与にて呼吸管理が困難なため人工呼吸・体外式膜型人工肺(ECMO)管理が必要な県内の患者を優先的に受け入れてきた。そのため今回の解析対象は年齢や重症度において偏向を認める。特に、他院にて重症化し ICU 管理目的で入院した患者を除いた 133 名の解析を行った。

患者背景は男性 79 名女性 54 名、年齢は男性 6~87 歳(平均年齢 57.6 歳、中央値 58 歳)、女性 10~95 歳(平均年齢 61.1 歳、中央値 64 歳)。入院時の NIH 重症度と「年齢」「ADAMTS13 活性」「VWF 抗原量」の関係を示す。

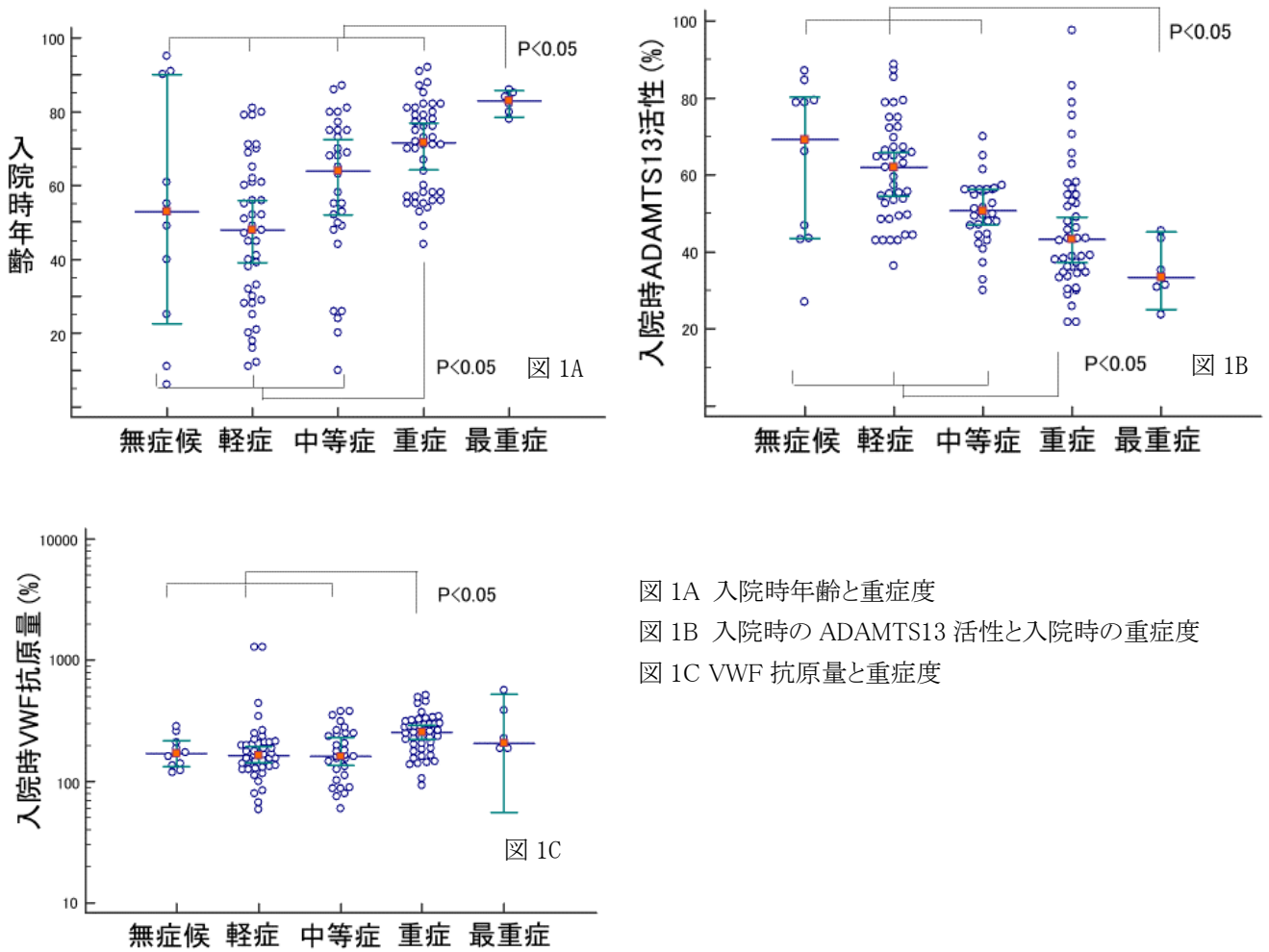
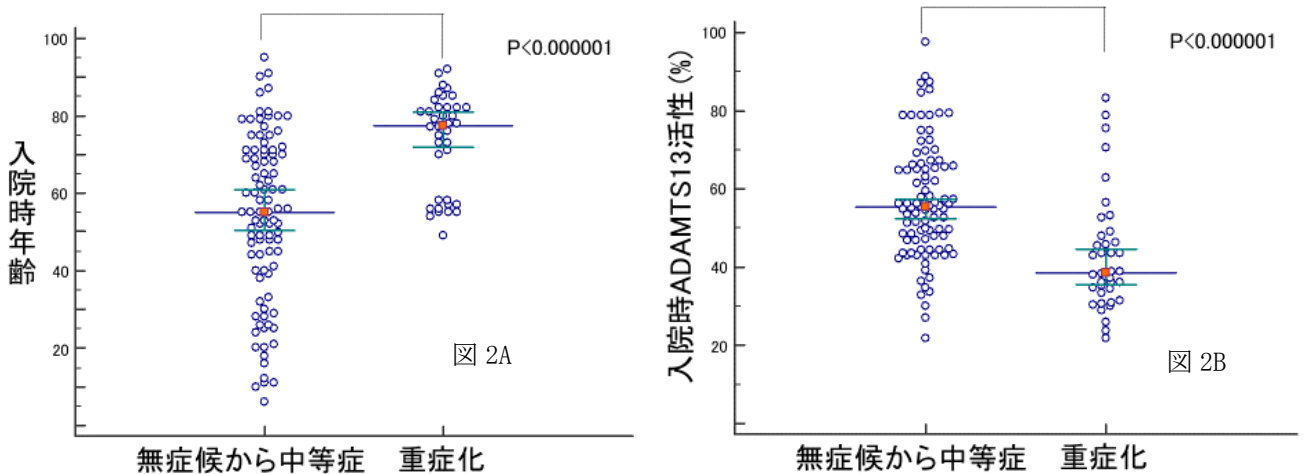


図 1A 入院時年齢と重症度
 図 1B 入院時の ADAMTS13 活性と入院時の重症度
 図 1C VWF 抗原量と重症度

新型コロナウイルス感染症の重症度と年齢には統計学的有意差を認めた。同様に入院時の重症度と ADAMTS13 活性にも最重症、重症群と入院の必要性のない軽症や無症候性、また入院は必要だが酸素投与を必要としない中等症群に対して統計学的有意差を認めた。しかし VWF 抗原量と重症度には重症群には有意差を認めたが、最重症群には有意差を認めなかった。今回の解析の目的である入院時の ADAMTS13 活性から入院中の重症化を予測できるかについての結果を示す(図 2A-C)。解析方法は入院時酸素投与を必要としない無症候性、軽症群および入院は必要であるが酸素投与を必要としない中等症群であったが、入経過中に酸素投与を必要とする重症もしくは ICU 入室が必要な最重症群へと**重症化した群**と、重症化せず退院まで酸素投与を必要としないグループに分類し、群ごとの「年齢」「ADAMTS13 活性」について解析を行った。



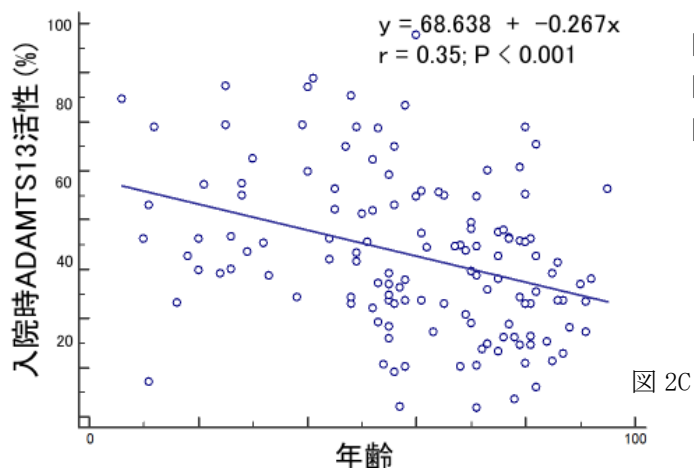


図2A 年齢と重症化

図2B ADAMTS13 活性と重症化

図2C 年齢と ADAMTS13 活性の回帰解析

年齢、ADAMTS13 活性ともに重症化群と非重症化群に統計的有意差を認めた。年齢と ADAMTS13 活性との相関性を単回帰解析で検討した。その結果、回帰解析からは有意な相関は認めなかった。

【考 察】

すでに ADAMTS13 活性と重症度についてはいくつかの報告がなされている^{3,4)}。今回の解析は「入院時の ADAMTS13 活性」が「その後の重症度変化を予測できるか」について解析を行った点では、今までの報告のものとは異なっている。すでに「高齢であるほど重症化リスクが高い」ということは日常医療でも周知されている。高齢化社会の日本において高齢者という一つの指標で入院と外来を区別すれば、病床は瞬間に満床となってしまう。そこで ADAMTS13 活性が指標としての有用性について検討した。その結果、「ADAMTS13 活性と重症度」、「ADAMTS13 活性と酸素投与を必要とする重症変化」どちらにも統計学的に有意差を認めることが示された。但し、既報で年齢と ADAMTS13 活性は逆相関する傾向が示されている⁵⁾ことから、「重症度」「年齢」ADAMTS13 活性」に交絡がないかを検討した。その結果年齢と ADAMTS13 には統計的相関性を認めないことが示され、年齢とは独立した因子として機能している可能性が示唆された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

以上の結果より「年齢」と「入院時 ADAMTS13 活性」を組み合わせることでその後の重症化を予想できる可能性が示された。流行拡大期などに病床ひっ迫や医療崩壊を防ぐため、効率的な医療財源運用のための臨床的指標として期待される。

【参考・引用文献】

- 1) Tang N et al: Thromb Haemost 4: 844-847
- 2) 2020.Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines
(<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>)
- 3) Mancini I et al. J Thromb Hemost 23: 10.1111/jth.15191, 202
- 4) Peyvandi F et al. Haematologica 2020 Aug 27. doi: 10.3324/haematol.2020.26263
- 5) Kokame K et al. J Thromb Haemost 9:1426-1428, 2011