

# COVID-19の重症化予測マーカーとしての インターフェロンラムダ3とインターロイキン6

Interferon lambda 3 and interleukin 6 as a predictive marker of severity in COVID-19

すぎ やま まさ や  
杉 山 真 也  
Masaya SUGIYAMA

## <キーワード>

COVID-19、SARS-CoV-2、重症化予測、IFN-λ3、IL-6

## はじめに

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) によるパンデミックが発生し、世界的に多数の感染者と死者が毎日報告される事態となっている。その感染症 (COVID-19) としては、2019 年末頃に中国で確認され、その後急速に世界へ拡散した。2021 年 6 月末現在、本邦では、感染の波の谷間にあるが、1 日の新規感染者数は 1300 名を超え、また SARS-CoV-2 の変異型の発生により、今後は感染拡大に予断を許さない状況にある。一方で、SARS-CoV-2 感染に対するワクチンが開発され、その接種が世界中で進められている。このワクチンによる集団免疫効果で、感染が抑制されることに期待が集まっている。

COVID-19 に限らず、新規感染症の発生時には、診断、治療、予防のツールが全くない状態から対応を取るため、大変な混乱が生じる。COVID-19 も例外ではなく、COVID-19 発生当時は多数の死者を出したが、現在では各種ツールや知見がそろいつつあり、COVID-19 による死亡率は当初よりも低く抑えられている。COVID-19 が発生した当初、生化学検査の結果等を用いて、重症化する患者の予測をするマーカーの探索が行われ、COVID-19 が認識された早い段階で、IL-6 はその候補として報告されていた。その中で、本邦においては、IL-6 は、COVID-19 を

含めた広い全身性の炎症反応症候群に対する診断補助マーカーとして、2021 年 1 月に保険収載された。筆者らは、COVID-19 に対する新規の重症化予測マーカーとして、インターフェロンラムダ 3 (IFN-λ3) を開発し、同年 2 月に保険収載するに至った。

本稿ではわれわれが開発に関わってきた IFN-λ3 を中心に概説し、IL-6 検査との違いについても解説することとする。

## I. COVID-19 の臨床経過

本稿では、COVID-19 の病態の分類に関しては、厚生労働省「COVID-19 診療の手引き」に沿って解説することとする<sup>1)</sup>。症状は、軽症、中等症 I、中等症 II、重症という区分になっており、SpO<sub>2</sub> (経皮的動脈血酸素飽和度：動脈に含まれる酸素の飽和度をパルスオキシメーターを使って計るもの) の値、呼吸苦の程度、人工呼吸器利用の有無等を指標に分類されている。

COVID-19 の自然経過は、その約 8 割が軽症もしくは中等症 I と呼ばれる比較的軽度の症状を呈し、そのまま回復していく。一方で、残りの 2 割は、上記の軽度の症状から中等症 II、重症へと移行することが知られている (図 1)。「軽症、中等症 I」のグループでは、患者へ特段の酸素投与や治療薬の投与が必要な状況ではないことが多く、多くの患者が発生する段階では、感染の拡大を防ぐために、自宅の個室や隔離施設で療養することが現時点では一般的である。現在では、これら「軽症、中等症 I」に対しても早い段階で酸素投与を行い、症状の緩和を図ることが進められている。

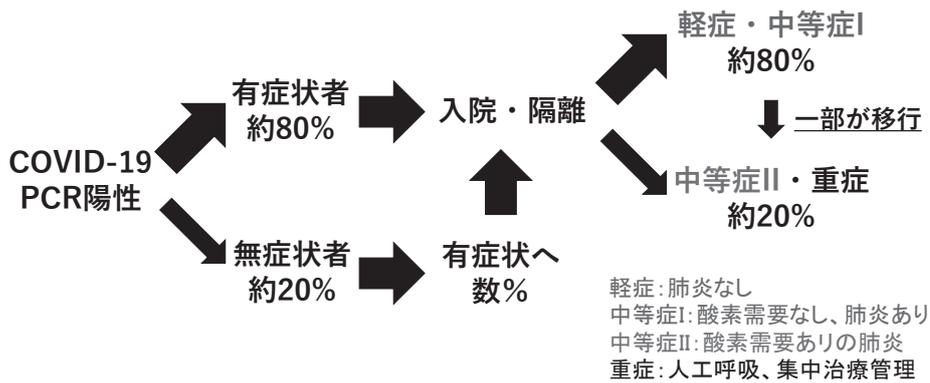


図1 COVID-19患者の経過

SARS-CoV-2感染者の大半は軽症回復するが、軽症、中等症Iであった患者の一部は、翌日急激に悪化し、中等症II以上へと移行することがある。(文献1)を基に作成)

(図1は巻末にカラーで掲載しています)

一方で、「中等症II、重症」においては、SpO<sub>2</sub>が低下しているため、酸素投与が必要な状態であり、重症の場合には人工呼吸器やECMO（体外式膜型人工肺）を要する。中等症IIの段階では、抗ウイルス薬とステロイドの投与が行われ、重症化の抑制を目的とした治療が行われる。このように、「軽症、中等症I」と「中等症II、重症」では、患者の状態が大きく異なっており、「中等症II、重症」では入院管理が必要となる。

また、COVID-19の特徴としては、軽症であった患者が、急激に症状が悪化し、翌日には中等症II以上へ移行するというパターンが珍しくない。その結果、自宅や隔離施設で意識を失った状態で発見されるという例が頻発しており、不幸なことに死亡した状態で発見されることもある。もう一つの特徴として、「サイレントハイポキシア」があげられる。通常、他の疾患においては、SpO<sub>2</sub>が低下した場合、患者本人が呼吸苦を認識し、病態の悪化を自覚するが、COVID-19患者の一定の割合が、その自覚症状を示さずに、SpO<sub>2</sub>が低下した危険な状態であっても、元気な様子でいることが多数報告されている。このように、本人の知らない間に中等症II以上となっていることが珍しくなく、このために治療が遅れ、呼吸苦を自認したときにはかなり重症化をしているということが問題となっている。

## II. 生化学検査項目等を用いた重症化予測

COVID-19の発生当初から、「中等症II、重症」

への移行がこの疾患のポイントであるという認識が共有されており、「中等症II、重症」を予測する因子の探索が進められていた。特に海外では、パンデミックによって多数の患者が発生し、医療資源の圧迫が問題となった。その効率的な運用を行うには、全ての患者を入院させることは難しく、中等症II以上となる患者をできるだけ早期に発見し、優先的に要観察状態に置くことが求められていた。ひいては、それが救命率の向上につながる。

パンデミック当初は、海外から複数の臨床的知見の報告が行われており、その中でも年齢因子は、再現性をもって中等症II以上への移行を予測する重要な因子として報告された<sup>2)</sup>。その他に、背景疾患として肥満、慢性心疾患、慢性腎疾患などが、中等症II以上への移行に関する危険因子として、多数の報告がなされた<sup>3,4)</sup>。血液検査値では、LDH（乳酸脱水素酵素）、CRP（C反応性蛋白）、IL-6等が、重症化予測マーカーとして報告された<sup>5,6)</sup>。しかしながら、いずれも疾患特異性、感度、特異度の面で、診断として使うには十分な正診率が得にくかった。

## III. 血中インターフェロンラムダ3 (IFN-λ3) 測定による重症化予測

われわれも2020年当初から、COVID-19の中等症II以上へ移行する患者を予測できる診断マーカーの探索を進めてきた。当センターでは、パンデミック初期からCOVID-19患者を受け入れており、患者の経時的な血液検体が保管されていた。そのため、

血液中の液性因子の網羅的解析を行うことで、病態の変化と関連する因子の探索を実施した。詳細は割愛するが、サイトカイン、ケモカインを中心とする約70因子を測定することで、中等症II以上となる前に、その患者を捉えることができる血液中の因子を同定することができた<sup>7)</sup>。それらの因子は、IFN- $\lambda$ 3、CXCL9、CXCL10、IL-6、CCL17であった。この時点で、CXCL9、CXCL10、IL-6は海外から既報があり、その結果を再現するものであったが、IFN- $\lambda$ 3とCCL17は新規のものとして報告した。現在、この2つは共にCOVID-19の中等症II以上を予測する検査項目として、保険収載されているが、今回は、IFN- $\lambda$ 3について紹介する。

IFN- $\lambda$ 3は、タイプIIIインターフェロンと呼ばれる遺伝子ファミリーであり、生物に広く保存された遺伝子の一つである。ウイルス等の感染症では、その初期応答に関与しており、特に上皮組織にそのレセプターが多数発現している。全身に作用することが知られているIFN- $\alpha/\beta$ とは異なる役割があることが示唆されている<sup>8,9)</sup>。

COVID-19とIFN- $\lambda$ ファミリーの関係が示唆されているが、その詳細はまだ明らかではない<sup>10)</sup>。ヒト

のIFN- $\lambda$ ファミリーは大まかに3つの遺伝子が知られているが、相同性が極めて高いために、これらを分けて定量することが困難で、IFN- $\lambda$ ファミリーをまとめて解析することが一般的であったが、今回、これらを分けて定量することで、IFN- $\lambda$ 3が重要であることをヒトにおいて明らかとした。

COVID-19患者の経過に沿って、IFN- $\lambda$ 3の変化を解析すると、軽症から中等症IIへ移行する患者では、その数日前に特徴的なピーク値を示すことが明らかとなった(図2)。そのピーク値は、高値を維持することは稀で、一旦上昇した値は、その後急激に減少へ転じた。その減少の過程で中等症IIとなり、酸素需要を生じる状態となった。ピーク値の高さに関しては、この値が高いほうが重度の症状を呈する傾向にあったが、現時点では検討段階であり、今後のデータの蓄積で明らかにすべき点である。

一方で、軽症のまま回復した患者においては、上記のような特徴的なピーク変化を生じることはほとんどなく、そのまま低値を維持した。この軽症回復者の血中濃度は、非COVID-19である慢性疾患(C型慢性肝炎、糖尿病、慢性腎不全、慢性心不全、関節リウマチ等)で観察される値と同程度であった。

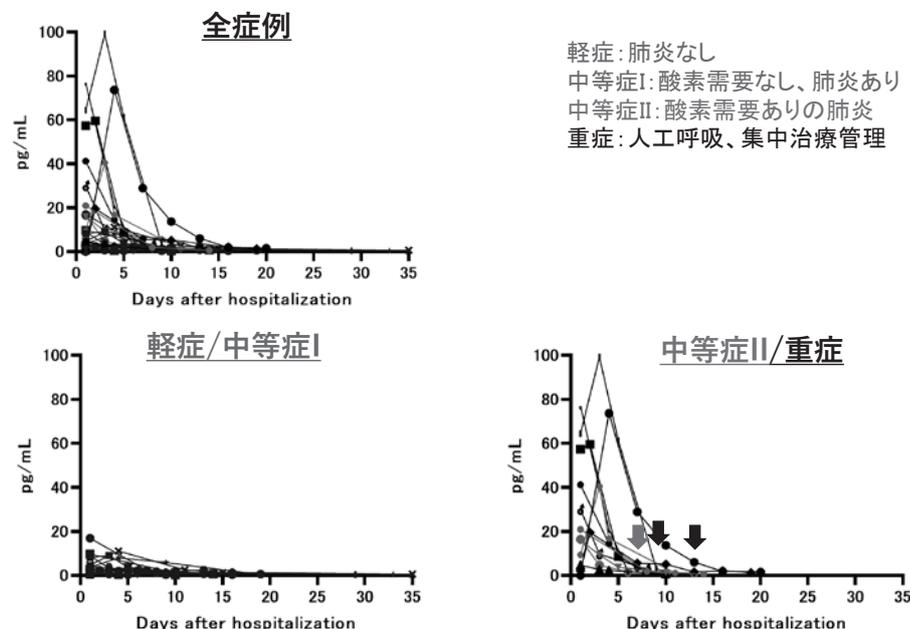


図2 COVID-19患者におけるIFN- $\lambda$ 3の血中濃度とその経

全例が軽症で入院し、一部がその途中で中等症II以上となった。矢印が中等症IIとなったポイント(代表例として3例のみ表示)。中等症II以上になった患者では、その前にIFN- $\lambda$ 3の血中濃度が急激に上昇し、下降するという特徴を示した。値が下降する過程で酸素投与が必要な症状を呈した。

(図2は巻末にカラーで掲載しています)

一部のC型慢性肝炎患者では、IFN-λ3が高値となる患者がいることがわかっているが、そのような患者は、常に高値をとるため、COVID-19に特徴的である、低値からの急激な上昇と下降という変化とは異なるため、HCV感染の有無とIFN-λ3の測定で鑑別可能であると考えられた。

#### IV. COVID-19におけるIFN-λ3とIL-6検査の違い

前述のように、IL-6は中等症IIや重症症状との関連が早期から報告されていた。IL-6は、IFN-λ3に先立って国内で保険収載された検査マーカーであるが、IFN-λ3とはその適応や対象とする疾患の状態が異なっているため、注意が必要である(表1)。

IL-6検査は、「救急搬送、集中治療を要する患者又は集中治療管理下の患者における重症度の判定補助」として、その使用目的が設定されている。言い換えれば、中等症II以上となった患者に対して、その症状の重さの程度を検討する目的で使用されるものとなる。また、COVID-19に限った検査とはなっていないため、全身性の炎症反応を伴う広範な疾患で利用可能である。

一方で、IFN-λ3検査は、COVID-19に限って利用可能となっている。COVID-19軽症もしくは中等症Iの段階でこの検査を行い、中等症II以上へと至るリスクを予測する。中等症IIへ至る前に、図2で紹介したような、特徴的な急激な値の上昇が発生するため、それを前提として、検査結果が基準値以上

になるまでは、保険の中で複数回の測定が可能である。基準値以上となった場合は、その数日後に中等症II以上へ移行する可能性が高いことを示している。なお、基準値以上となったあとは、保険での測定は原則できないため、診療の中でIFN-λ3が減衰する過程は診ることが難しいが、現在も継続している観察研究の中で観る限りでは、図2で示したピーク変化から外れる例(高値を維持するなどの症例)は、いまのところ観察されていない。

IL-6とIFN-λ3のいずれの検査もメーカーが提供する自動検査装置での測定となっており、1時間以内に結果が得られるものである。装置自体は、大手検査会社や大学病院等の大きな施設の検査部の多くで導入されているものであるため、これらに設定を入れることで利用可能となる。

#### おわりに

COVID-19において、中等症II以上へ移行するかどうかは、臨床上大きな違いとなる。現在では、COVID-19への経験値が蓄積され、中等症II以上の患者への治療法も確立しつつあり、適切な治療が受けられれば死亡する確率は減っている。また、早期の治療介入を行うことで回復も早くなることがわかってきている。一方で、COVID-19患者全員に投薬治療等を行うことはできないため、介入が必要な患者を見分けるために、病態悪化のリスクを判定できる検査は有用性が高い。ただし、IL-6とIFN-λ3検査は、採血を要するために、どこでも簡易に行

表1 COVID-19関連で保険収載されたIFN-λ3とIL-6検査の比較

	IFN-λ3 (21年2月3日収載)	IL-6 (21年1月1日収載)
使用目的	血清中のIFN-λ3の測定 (SARS-CoV-2 陽性患者の重症化リスクの経過観察の補助)	血清又は血漿中のIL-6の測定 (救急搬送、集中治療を要する患者又は集中治療管理下の患者における重症度判定の補助)
臨床評価成績の対象	SARS-CoV-2陽性の入院患者 (経過観察)	救急搬送またはICU入室となった全身性炎症反応症候群 (SIRS) 患者
重症度の判定	SpO2≤93%、又は人工心肺又はECMOの装着 (呼吸器障害)	SOFAスコア*で2点以上 (多臓器障害)
基準値	13.6 pg/mL未満	7.0 pg/mL以下
保険点数	340点	170点
備考	・本検査を2回以上算定する場合は、前回の検査結果が基準値未満であること。 ・IFN-λ3はC型慢性肝炎患者の血清で高値を示すことがある。	・全身性炎症反応症候群又は疑いで、2回に限り算定可。3回以上算定する場合は、詳細な理由を摘要欄に記載すること。

\*SOFAスコア: Sequential Organ Failure Assessment score

集中治療室にいる患者の状態を評価するもので、臓器機能の程度や不全率を評価する。

うということができないという問題点は残されている。今後、簡易検査の開発をするなど、臨床判断を助ける検査の開発が望まれる。

現在、CCL17 (TARC) 検査も保険収載され、SARS-CoV-2 感染の早期に利用可能な重症化予測マーカーとして利用できるようになった。検査マーカーの適切な使い分けによって、COVID-19 対策がスムーズに進むことが期待される。

## 文 献

- 1) 診療の手引き検討委員会. 新型コロナウイルス感染症診療の手引き. 2021; 4.2版.
- 2) Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020; **369**: m1966.
- 3) Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; **395**: 497-506.
- 4) Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020; **180**: 934-943.
- 5) Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020; **395**: 1763-1770.
- 6) Yang Y, Shen C, Li J, et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; **146**: 119-127 e4.
- 7) Sugiyama M, Kinoshita N, Ide S, et al. Serum CCL17 level becomes a predictive marker to distinguish between mild/moderate and severe/critical disease in patients with COVID-19. *Gene*. 2021; **766**: 145145.
- 8) Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, et al. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol*. 2003; **4**: 69-77.
- 9) Sheppard P, Kindsvogel W, Xu W, et al. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat Immunol*. 2003; **4**: 63-68.
- 10) Prokunina-Olsson L, Alphonse N, Dickenson RE, et al. COVID-19 and emerging viral infections: The case for interferon lambda. *J Exp Med*. 2020; 217.

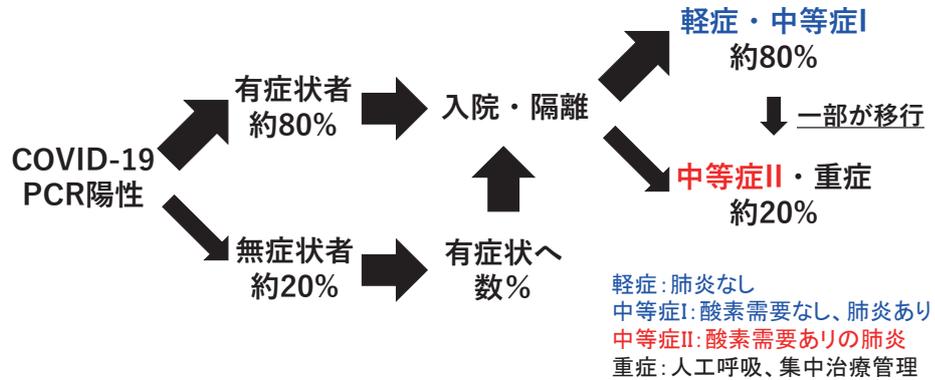


図1 COVID-19 患者の経過

SARS-CoV-2感染者の大半は軽症回復するが、軽症、中等症Iであった患者の一部は、翌日急激に悪化し、中等症II以上へと移行することがある。(文献1)を基に作成)

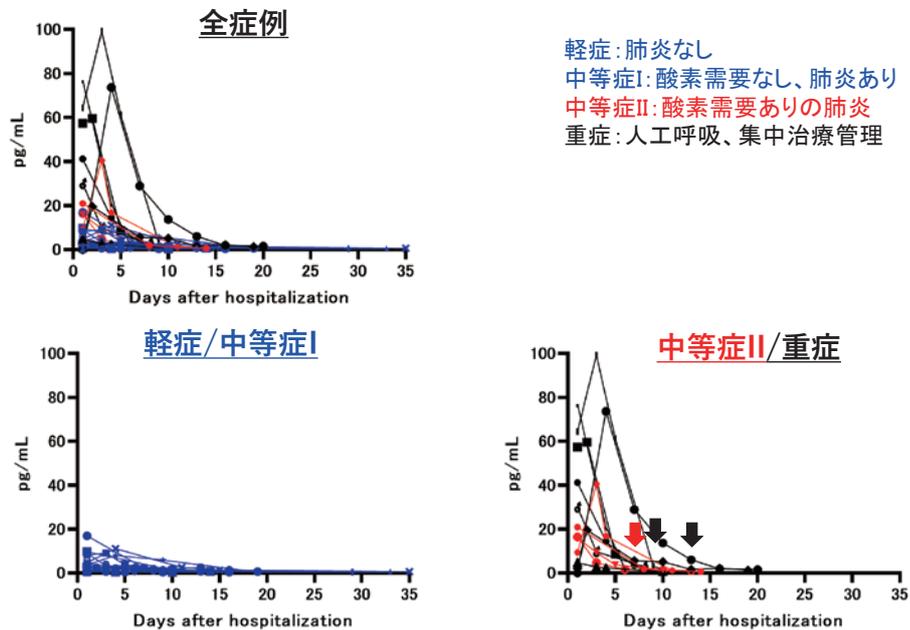


図2 COVID-19 患者における IFN-λ3 の血中濃度とその経

全例が軽症で入院し、一部がその途中で中等症II以上となった。矢印が中等症IIとなったポイント(代表例として3例のみ表示)。中等症II以上になった患者では、その前にIFN-λ3の血中濃度が急激に上昇し、下降するという特徴を示した。値が下降する過程で酸素投与が必要な症状を呈した。