

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：鈴木 翔太郎

専攻分野：内科学（リウマチ・膠原病・アレルギー内科）

指導教授：川畑 仁人

主論文の題目：

Serum Gasdermin D Levels are Associated with the Chest Computed Tomography Findings and Severity of COVID-19
（COVID-19 において血清ガスダーミン D 値は重症度と胸部 CT 所見に関連する）

共著者：

Mitsuru Imamura, Mariko Mouri, Tomoya Tsuchida, Hayato Tomita, Shin Matsuoka, Mumon Takita, Kazutaka Kakinuma, Tatsuya Kawasaki, Keiichi Sakurai, Kazuko Yamazaki, Manae S. Kurokawa, Hiroyuki Kunishima, Takahide Matsuda, Masamichi Mineshita, Hiromu Takemura, Shigeki Fujitani, Seido Ooka, Takahiko Sugihara, Tomohiro Kato, Kimito Kawahata

緒言

近年、新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019: COVID-19）の病態と、プログラム細胞死の一つであるパイロトーシスとの関連性が指摘されている。我々はプログラム細胞死が COVID-19 の重症化にどのように影響しているかを検討するために、COVID-19 患者の血清検体を用いてプログラム細胞死に関連する代用マーカーを測定し、重症度や胸部画像との関連性を検討した。パイロトーシスの代用マーカーとして用いたガスダーミン D（gasdermin D: GSDMD）は、パイロトーシスの過程でカスパーゼによって切断され、直接的に細胞死を起こす蛋白である。一方、カスパーゼ切断ケラチン 18（caspase-cleaved cytokeratin 18 fragment: M30）は上皮系細胞がアポトーシスを生じる過程で、中間径タンパク質のサイトケラチン 18 がカスパーゼにより切

断された結果生じることから、今回アポトーシスの代用マーカーとして用いた。

方法・対象

2020年3月1日から2020年8月31日までの間にCOVID-19と診断され、当院を受診した18歳以上の患者を対象とした。患者は入院時の重症度に応じて、1)軽症（酸素投与不要）、2)中等症（酸素投与必要・人工呼吸器管理不要）、3)重症（人工呼吸器管理必要）の3群に分類された。入院時の血清GSDMD、M30の濃度は酵素結合免疫吸着法を用いて測定した。入院時の胸部CTは既知の方法に基づき（Resp Med 2006;100:11-19., Radiology 1989;171: 613-618.）、2名の放射線科医によりスコア化された。測定値の3群間比較はANOVA検定もしくはKruskal-Wallis法を、2群間比較はt検定もしくはMann-Whitney U検定を用いた。血清GSDMDやM30と胸部CTスコアの関連はPearson相関係数の検定を用いた。統計学的有意性は両側検定の有意水準を0.05と定義し、多群比較においてはHolm法による多重検定を行った。なお、本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認4785号）の承認を得たものである。

結果

2020年3月1日から2020年8月31日までの期間にCOVID-19と診断され、当院を受診した66名のうち46名を解析対象とした。41名が男性（89.1%）であり、平均年齢は 63.8 ± 12.5 歳であった。対象患者は重症度に応じて、軽症（n=10, 21.7%）、中等症（n=14, 30.4%）、重症（n=22, 47.8%）に分類された。

入院時の血清GSDMDの中央値（四分位範囲）は、軽症4126（2597-5606）pg/mL、中等症6869（5169-10147）pg/mL、重症9135（6477-10684）pg/mLであった。血清M30の平均値（標準偏差）は軽症221.0（70.3）U/L、

中等症 379.7 (190.7) U/L、重症 276.2 (86.6)U/L であった。重症患者の血清 GSDMD 値は軽症患者と比較して有意に高値であった ($P=0.016$)。一方、軽症・重症患者の血清 M30 値は中等症患者と比較して、有意に低値であった ($P=0.012, 0.048$)。また、経過中に人工呼吸器を必要とせず生存した患者群と、経過中に人工呼吸器を必要とした、もしくは死亡に至った群の 2 群間で同様の検討を行ったところ、血清 GSDMD 値は後者で有意に高かった ($P=0.007$)。

入院時の胸部 CT 異常所見の広がり、血清 GSDMD 値と血清 M30 値の相関を検討したところ、浸潤影単独、浸潤影およびスリガラス影の面積は血清 GSDMD 値とそれぞれ正の相関を示した ($r=0.56, P<0.001$ および $r=0.53, P<0.001$) が、血清 M30 値では同様の相関は見られなかった。

考察

近年 COVID-19 を始めとしたウイルス感染症でパイロトーシスの関与が報告されている (Respir Res 2022;23:25., Cell Mol Immunol 2021;18:1305-7.)。重症 COVID-19 患者において血清 GSDMD 値が高値であったという本研究の結果は、これらの先行研究の結果を補強するものであり、血清 GSDMD 値が COVID-19 の重症化や病態を反映する有用なバイオマーカーとなる可能性を示している。また、本研究では浸潤影の広がり、血清 GSDMD 値の上昇と相関しており、COVID-19 における浸潤影の成因にパイロトーシスが関与している可能性がある。

結論

我々は重症 COVID-19 患者において血清 GSDMD 値が高値を示し、胸部 CT 上の浸潤影の広がり、血清 GSDMD 値に関連があることを報告した。パイロトーシスの活性化が、COVID-19 の臨床経過に影響を与えている可能性を示している。