

第159回 弘前医学会例会

〔日時：令和4年1月21日(金) 13:30～〕
〔会場：弘前大学医学部 新講義棟〕

例会講座

「COVID-19感染症とうつ病—免疫学的見地から」

弘前大学大学院医学研究科 臨床検査医学講座 准教授
弘前大学医学部附属病院 感染制御センター センター長
齋藤紀先

米国において抑うつ症状を呈する患者は、新型コロナウイルス感染症（以下、COVID-19）の流行前と比較し、3倍以上に増加していると報告されている。日本においても同様に、（うつ病を伴っていたであろう）自殺者がCOVID-19流行の遷延とともに増加している。ストレスは免疫に影響し、IL-1 β 、IL-6、TNF α 等、多くの炎症性サイトカインがうつ病患者にて増加していることが報告されている。これらのサイトカインはTh17細胞の分化・増殖を促進する。いくつかの研究では、うつ病患者における血液中のTh17細胞の増加や、Th17細胞が産生するIL-17Aの上昇が報告されている。興味深いことに、COVID-19患者においてもIL-1 β 、IL-6、TNF α およびIL-17Aの上昇が報告されており、とくにIL-17AはARDS（急性呼吸窮迫症候群）を惹起させる大きな要因であることが報告されている。一方、30代以下のCOVID-19陽性者が呼吸不全を起こすほど重症化し、ARDSに進行することは極めて稀であり、年齢が高くなるにつれ（特に70歳以上で）ARDSを発症する頻度が高くなるが、まだその理由は解明されていない。一般に高齢者は環境ストレスに対するレジリエンスが低く、うつになる傾向も多いことから、ストレスによる炎症性サイトカインの上昇のしやすさがCOVID-19感染の重症化にも影響を与える可能性が考えられる。ある報告では、COVID-19感染で呼吸不全となった患者2名（42歳と75歳）においてIL-6の上昇がみられ、入院から約1カ月後にうつ病を発症したが、2名とも抗うつ薬（SSRI + SNRIの併用）による治療に伴い抑うつの改善とIL-6の正常化を観察している。しかし75歳の症例ではその後呼吸不全が再発し死亡している。今後の報告や研究が期待される。

【キーワード】 COVID-19, 炎症性サイトカイン, IL-17A, うつ

【略語】

COVID-19: Coronavirus disease-2019

TNF: Tumor Necrosis Factor (腫瘍壊死因子)

Th: Helper T (ヘルパーT)

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome (急性呼吸窮迫症候群)

SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (選択的セロトニン再取り込み阻害薬)

SNRI: Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor (セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)

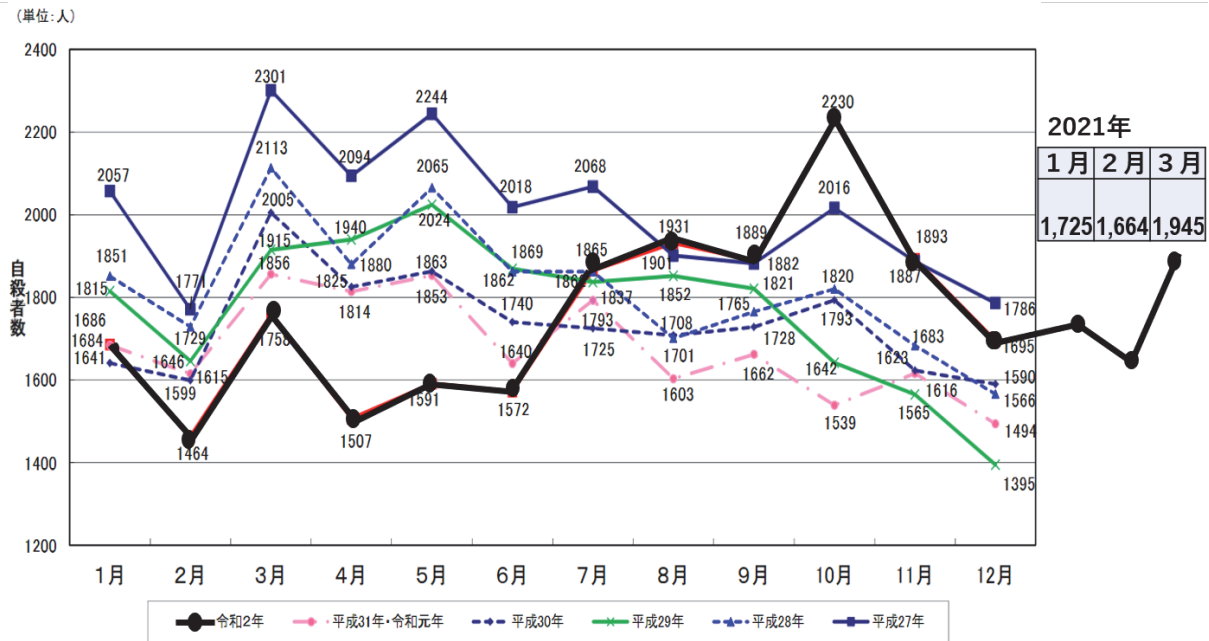


図1. 2020年1月～2021年3月における日本の自殺者数の推移

2020年6月までは例年より低かった自殺率が7月から例年以上に増加している。

2021年は3月から急激に増加している。

警察庁自殺統計原票データより厚生労働省が作成したものを改編

●はじめに

米国において抑うつ症状を呈する患者は、新型コロナウイルス感染症（以下、COVID-19）の流行前と比較し、3倍以上に増加していると報告されている^[1]。日本においても同様に、（うつ病を伴っていたであろう）自殺者がCOVID-19流行の遷延とともに増加している（図1）。

本稿ではCOVID-19感染の基本的知識と炎症性サイトカイン、および抑うつとの関連について既知の報告とともに解説する。

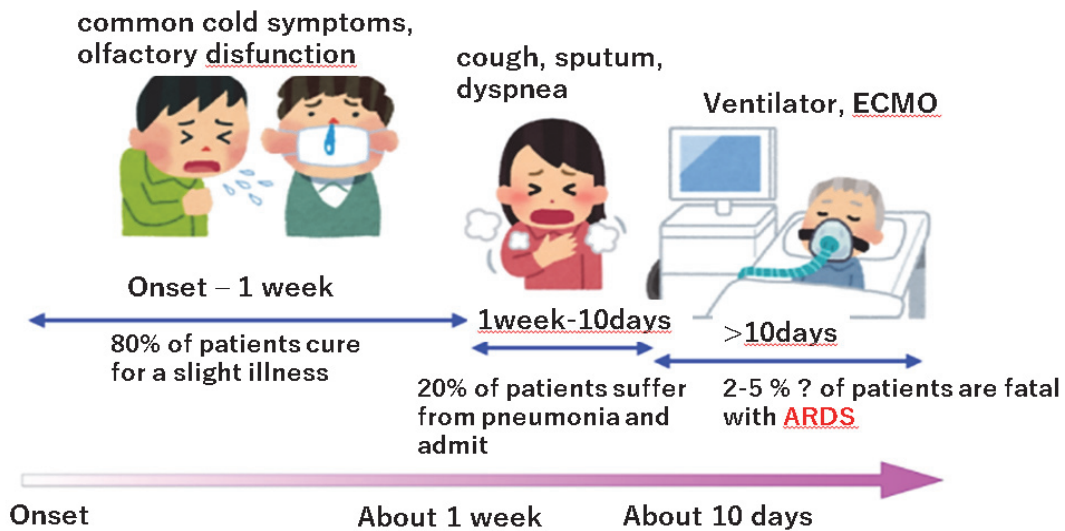
●コロナウイルスの基本的知識

コロナウイルスは古くから存在する普通感冒の原因ウイルスで、それらはHCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1等がある。冬に多い普通感冒の10～15%がこれらのコロナウイルスである。ほとんどの人が幼少期に感染しているため抗体を持っており、感染しても軽症で終わる。COVID-19の発生以前に注目された新型コロナウイルスは、2002年から話題となったSARS（Severe acute respiratory syndrome）の原因ウイルス：SARS-CoV-1, 2012年に話題となったMERS（Middle east respiratory syndrome）の原因ウイルス：MERS-CoVがある。今回のCOVID-19は正式にはSARS-CoV-2と呼ばれる。

●COVID-19の臨床経過と重症化する割合

図2は見たことのある方も多いと思うが、一部改編した。

Clinical course of COVID-19



出典：大曲 貴夫、忽那 賢志、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の概説、日本医師会 COVID-19有識者会議ウェブサイトより改編 <https://www.covid19-jma-medical-expert-meeting.jp/topic/53>

図2. COVID-19感染の臨床経過および重症化する割合

図2の通り、感染しても約80%が軽症ですみ、約20%が肺炎となる。全体の2-5%（特に高齢者）がARDS (acute respiratory distress syndrome：急性呼吸窮迫症候群)に進行し、かなり重篤な状態（呼吸不全）となる。COVID-19感染によって致死的な問題となるのは、ARDSを発症するか否かではほぼ決まる。ある文献ではCOVID-19によるARDSの死亡率は61.5%と報告されているが^[2-4]、高齢者や基礎疾患のある感染者はさらにその死亡率が高いと考えられる。

● ARDSが生じる免疫学的機序

ARDSの発症とその予後の悪さにはIL-17Aというサイトカインが関連していると報告されている^[5]。サイトカインについては免疫学の基礎知識が必要である(図3)^[6]。一般に抗原（微生物）が侵入すると、自然免疫（マクロファージやNK細胞等）によって一次的防御反応が行われるが、それで収束されなければ獲得免疫（適応免疫）が発動される。獲得免疫には細胞性免疫と体液性免疫があり、細胞性免疫はウイルスや結核菌等、我々の細胞の中に侵入する微生物に対して防御反応を発揮する。細胞性免疫ではTh1細胞から産生されるIFN- γ （インターフェロン γ ）が重要で、IFN- γ によって活性化した細胞傷害性T細胞やマクロファージがウイルスに侵入された自分の細胞を破壊していく。一方、体液性免疫ではTh1およびTh2細胞によるIFN- γ とIL-4のバランスのよい産生によりB細胞が活性化し、IgMからIgGを産生する形質細胞へ分化する。また、好中球の活性化にはIL-1 β 、IL-6、TNF α 等（なかでも特にIL-6）によって活性化したTh17細胞がIL-17Aを産生することが重要である。IL-17Aは上皮細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞を刺激し、それら組織の細胞が好中球の増殖・活性化や組織への遊走に必要なIL-8、IL-6、GM-CSFを産生する。

一般にウイルス感染では細胞性免疫のみ活性化することが多いが、COVID-19の重症例ではこのTh17細胞(IL-17A)～好中球の増殖・活性化による炎症が肺泡を破壊し、ARDSに進行させる原因となっている。

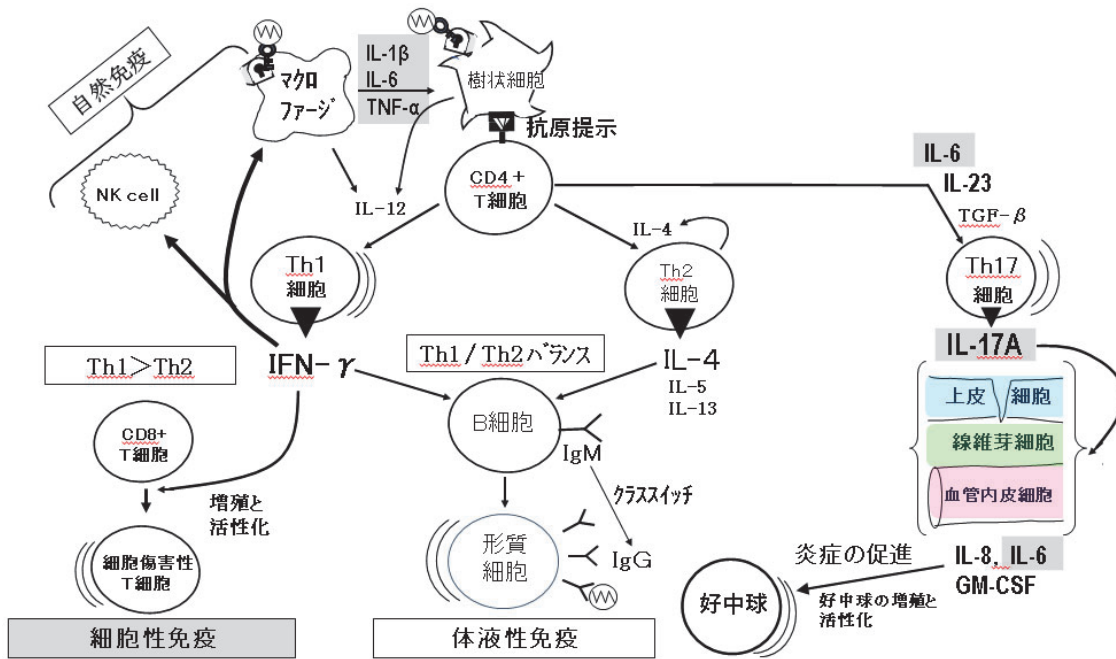


図3. 免疫反応の基本的な流れ.

一般にウイルス感染に対する免疫防御では、細胞性免疫（細胞傷害性T細胞や活性化マクロファージ）がメインに活動するが、ARDSではTh17からのIL-17Aによって好中球も炎症に加担する。

●炎症性サイトカインとうつ病

一方、うつ病患者の末梢血においても、炎症性サイトカインであるIL-1β, IL-6, TNFαや生理活性脂質であるプロスタグランジンE2 (PGE2) の上昇, 好中球や単球の増加が報告され、うつ病におけるサイトカインや免疫細胞の関与が注目されている^[7, 8]。これらの炎症性サイトカインはTh17細胞の分化・増殖を促進する。いくつかの研究では、うつ病患者において血液中のTh17細胞の増加^[9, 10]や、Th17細胞が産生するIL-17Aの上昇が報告されている^[9, 10]。IL-17Aが必ずしも常にうつ病と相関しているわけではない^[11, 12]が、乾癬、多発性硬化症、慢性関節炎の患者において血中IL-17Aが高い患者はうつ病や不安障害のリスクが有意に高かったという報告がある^[13]。これらの報告から、IL-17Aはそれだけでうつ病を促進するのではなく、病的なTh17細胞が付加的な作用を持つ（例えばIFN-γの産生）^[14]か、またはTh17細胞（または病的なTh17細胞）が海馬等で局所的に分化してうつ病を促進している可能性が報告されている^[15]。

●環境ストレス、うつ病における「グルココルチコイド抵抗性」

上記のようなうつ病患者におけるサイトカインの上昇だけでなく、社会的ストレスや感染などの環境因子が、炎症性サイトカインの上昇や免疫細胞の動員を促すことが知られている^[16-18]。一般に、ストレスにより誘導される副腎皮質からのグルココルチコイドの分泌は、免疫細胞の炎症性サイトカインの遺伝子発現を抑制する。ところが、免疫細胞に発現するグルココルチコイド受容体の感受性の低下によって、グルココルチコイドにより炎症反応（すなわち炎症性サイトカインの増加）が抑制されない「グルココルチコイド抵抗性 (glucocorticoid resistance)」が起こることが報告されている^[19]。一般に、慢性炎症疾患である喘息・関節リウマチ・炎症性腸疾患・代謝性疾患・冠状動脈性心臓病・慢性疼痛をもつ患者は、うつ病を併発しやすい^[16-1, 16-2]。そしてこれらの心身症は環境ストレスで増悪しやすいことも周知の事実である。その原因として、炎症性サイトカインの上昇とその遷延が密に関わっていることは容易に想像し得る。

● COVID-19感染とうつ病の免疫学的共通点

COVID-19の流行によって当然生じたであろう種々の環境ストレスは、不安や抑うつ傾向の患者はもちろん、多くの人々の免疫システムに影響を及ぼし、それがIL-1 β , IL-6, TNF α 等の炎症性サイトカインを上昇させることは容易に予想される。前述したようにこれらのサイトカインはTh17細胞の分化・増殖を促進する。興味深いことに、重篤なCOVID-19患者もまたこれらのサイトカイン (IL-1 β , IL-6, TNF α , IL-17) の上昇が顕著にみられ、とくにIL-17Aの上昇がARDSを発症させる大きな要因と考えられている^[5]。一方、30代以下のCOVID-19陽性者が呼吸不全を起こすほど重症化し、ARDSに進行することは極めて稀であり、年齢が高くなるにつれ（特に70歳以上で）ARDSを発症する頻度が高くなるが、まだその理由は解明されていない。一般に高齢者は環境ストレスに対するレジリエンスが低く、うつになる傾向も多いことから、ストレスによる炎症性サイトカインの上昇のしやすさがCOVID-19感染の重症化にも影響を与える可能性が考えられる。ある報告^[20]では、COVID-19感染で呼吸不全となった患者2名（42歳と75歳）においてIL-6の上昇がみられ、入院から約1カ月後にうつ病を発症したが、2名とも抗うつ薬（SSRI + SNRIの併用）による治療に伴い抑うつの改善とIL-6の正常化を観察している。しかし75歳の症例ではその後呼吸不全が再発し死亡している。今後の報告や研究が期待される。

本稿について開示すべき利益相反はない。

文献

1. Ettman CK, Abdalla SM, Cohen GH, et al. Prevalence of Depression Symptoms in US Adults Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2019686. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.19686.
2. Pan C, Chen L, Lu C, et al. Lung Recruitability in COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-Center Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;15:201:1294-1297. doi:10.1164/rccm.202003-0527LE.
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. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
5. Mikacenic C, Brenda L, Price BL, et al. A Two-Biomarker Model Predicts Mortality in the Critically Ill with Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1004-1011. doi:10.1164/rccm.201611-2307OC.
6. 齋藤紀先・著 休み時間の免疫学 第3版 2018年. 講談社サイエンティフィク
7. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, et al. *Brain Behav Immun*. 2001;15:199-226. doi:10.1006/brbi.2000.0597.
8. Maes M, Planken MVD, Stevens WJ, et al. Leukocytosis, monocytosis and neutrophilia: hallmarks of severe depression. *J Psychiatr Res*. 1992;26:125-134. doi:10.1016/0022-3956(92)90004-8.
9. Chen Y, Jiang T, Chen P, et al. Emerging tendency towards autoimmune process in major depressive patients: a novel insight from Th17 cells. *Psychiatry Res*. 2011;188:224-230. doi:10.1016/j.psychres.2010.10.029.
10. Davami MH, Baharlou R, Ahmadi Vasmehjani A, et al. Elevated IL-17 and TGF-beta Serum Levels: A Positive Correlation between T-helper 17 Cell-Related Pro-Inflammatory Responses with Major Depressive Disorder. *Basic Clin Neurosci*. 2016;7:137-142. doi:10.15412/J.BCN.03070207.

11. Liu Y, Ho RC, Mak A. The role of interleukin (IL)-17 in anxiety and depression of patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2012;15:183-187. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01673.x.
12. Kim JW, Kim YK, Hwang JA, et al. Plasma Levels of IL-23 and IL-17 before and after Antidepressant Treatment in Patients with Major Depressive Disorder. *Psychiatry Investig*. 2013;10:294-299. doi:10.4306/pi.2013.10.3.294.
13. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, et al. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol*. 2010;146:891-895. doi:10.1001/archdermatol.2010.186.
14. Beurel E, Lowell JA, Jope RS et al. Distinct characteristics of hippocampal pathogenic TH17 cells in a mouse model of depression. *Brain Behav Immun*. 2018;73:180-191. doi:10.1016/j.bbi.2018.04.012.
15. Beurel E, Harrington LE, Jope RS. Inflammatory T helper 17 cells promote depression-like behavior in mice. *Biol Psychiatry*. 2013;73:622-630. doi:10.1016/j.biopsych.2012.09.021.
- 16-1. Saito N, Itoga M, Tamaki M, et al. Cough variant asthma patients are more depressed and anxious than classic asthma patients. *J Psychosom Res*. 2015;79:18-26.
- 16-2. 北岡志保, 古屋敷智之. ストレス・うつにおける炎症反応の役割. *ファルマシア* 2017;53:681-685.
17. Dickerson SS, Gable SL, Irwin MR, et al. Social-evaluative threat and proinflammatory cytokine regulation: an experimental laboratory investigation. *Psychological. Sci*. 2009;20:1237-1244. doi:10.1111/j.1467-9280.2009.02437.x.
18. Slavich GM, Way BM, Eisenberger NI, et al. Neural sensitivity to social rejection is associated with inflammatory responses to social stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:14817-14822. doi:10.1073/pnas.1009164107
19. Horowitz MA, Zunszain PA. Neuroimmune and neuroendocrine abnormalities in depression: two sides of the same coin. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1351:68-79. doi:10.1111/nyas.12781
20. Alpert O, Begun L, Garren P, et al. Cytokine storm induced new onset depression in patients with COVID-19. A new look into the association between depression and cytokines -two case reports. *Brain Behav Immun Health*. 2020;9:100173. doi:10.1016/j.bbih.2020.100173