

## Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint.

免疫学的視点からの新型コロナウイルス(COVID-19)がもたらす妊産婦への影響

Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH. *J Reprod Immunol*.

PMID: 32244166, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103122>. [Epub 2020 Mar 19]

2021年2月時点において、新型コロナウイルス(COVID-19)による重症急性呼吸器症候群(SARS-CoV-2)は、未だ世界中で流行し脅威となっている。COVID-19に感染した場合、抗体依存性免疫増強(antibody dependent enhancement; ADE)によって、IL2, 7, 10や顆粒球コロニー刺激因子、TNF $\alpha$ が異常高値となり、いわゆるサイトカインストームが引き起こされる危険性が報告されている(Huang C, et al. *Lancet*. 2020, Tetro JA. *Microbes Infect*. 2020)。妊娠における免疫学的特徴として、制御性T細胞(Treg)を中心とした「母児免疫寛容」と、細菌やウイルスなどの病原体を排除する「免疫活性」の両者が巧妙にバランスをとり、妊娠を維持している。

本稿は、COVID-19が妊産婦と胎児に及ぼす影響について、免疫学的に検討をされた総説である。妊娠中の免疫状態は妊娠の時期によって異なる。1st trimesterでは、胎児と母体の境界である脱着膜がNK細胞やマクロファージによって炎症亢進状態となり、着床や胎盤形成に関与している。2nd trimesterでは、胎児を発育させるために抗炎症状態となるが、3rd trimesterでは、分娩開始の準備のため再び炎症亢進状態となる(Mor G, et al. *Nat Rev Immunol*. 2017)。つまり、1stおよび3rd trimesterにおける妊産婦は、SARS-CoV-2によってより強い炎症をもたらされ、サイトカインストームに至る危険性がある。

周産期合併症の検討では、従来の重症急性呼吸器症候群(SARS-CoV)は高頻度に流産、早産、胎児発育不全を引き起こす可能性が報告されている(Wong SF, et al. *Am J Obstet Gynecol*. 2004)。しかし、SARS-CoVの胎児への垂直感染発症に関するエビデンスは乏しい。つまり、上記合併症の原因はウイルス感染した母体の炎症反応によるものと考えられている。

COVID-19に限らず感染症妊婦において、マラリア感染妊婦でTNF $\alpha$ 、IFN $\gamma$ 、IL-10などのサイトカインが上昇し、周産期合併症の原因となったこと(Fried M, et al. *Clin. Infect*. 2017)、感染症では動物実験において妊娠中のTNF- $\alpha$ 高値が早産を誘発したことなどが報告されている(Yockey LJ, et al. *Immunity*. 2018)。また、児に関しては、ウイルス感染した妊産婦の炎症反応が胎児の脳に影響を与え広範囲に神経障害を引き起こす可能性(Mor G, et al. *Nat Rev Immunol*. 2017)、母体免疫が活性化されIL-17aが上昇することによって、自閉症や脳の発達障害が誘発されたとの結果(Choi GB, et al. *Science*. 2016)、妊娠中の発熱と注意欠陥・多動症(ADHD)との関係性が報告されている(Werenberg Dreier J, et al. *J Child Psychol*. 2016)。

著者は、COVID-19感染妊産婦の治療介入は、妊娠週数と重症度を考慮して行うべきであると述べている。また、治療終了後においても、胎盤の長期炎症の可能性を考慮し、胎児発育に注意すべきで、さらに、出生後の児の発育についても追跡する必要があると述べている。

本総説を通し、妊産婦にCOVID-19に感染させないために、社会全体で予防することが重要であると再認識させられた。

(2021年2月 文責:評議員・幹事 中林靖)