

TRANSLATIONAL SCIENCE

Lower disease activity but higher risk of severe COVID-19 and herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus with pre-existing autoantibodies neutralising IFN- α

Mathian A, et al. Ann Rheum Dis 2022;0:1–9.

<背景>

- ・ I型IFNに対する自己抗体は重症COVID-19、重篤COVID-19のそれぞれ7%、15%に認められるが、その意義は不明
- ・ SLEではI型IFN抗体が5-27%に認められるが、疾患活動性に抑制的との報告はあるが、結論は出ていなかった

SLE患者におけるI型IFN抗体の頻度

<結果>

- ・ 609人のSLE患者のうち、抗IFN α 抗体は71例（11.7%）で陽性
- ・ 71例中27例（38.0%）で抗体価500 ng/mL以上
- ・ 複数検体のある63例中10例（16%）のみが抗IFN α 抗体の陰性化をみた（中央値4.2年の間隔で）



疾患活動性とは無関係？

Suppl Fig 1

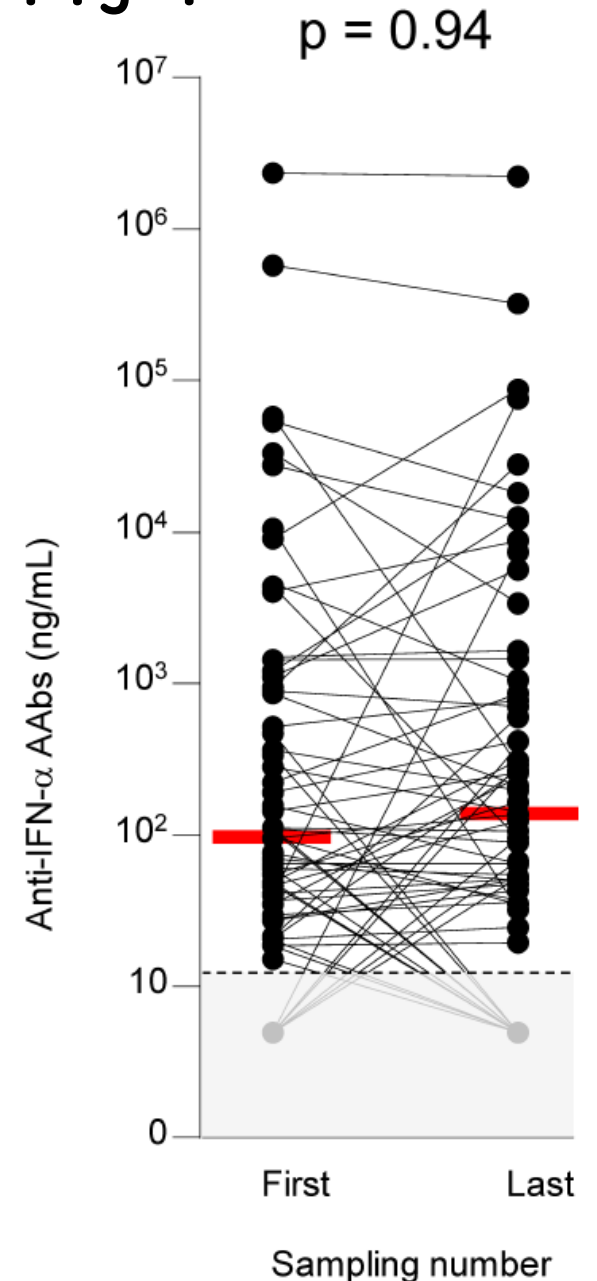


Fig 1

中和抗体と非中和抗体の関係

<結果>

- ELISAで測定可能だった抗IFN α 抗体陽性血清71例中、中和抗体は20例(28.2%)のみ

- 中和抗体の抗体価と抗IFN α 抗体価は比例関係にあり、そのcut-off値は310 ng/mLとなる

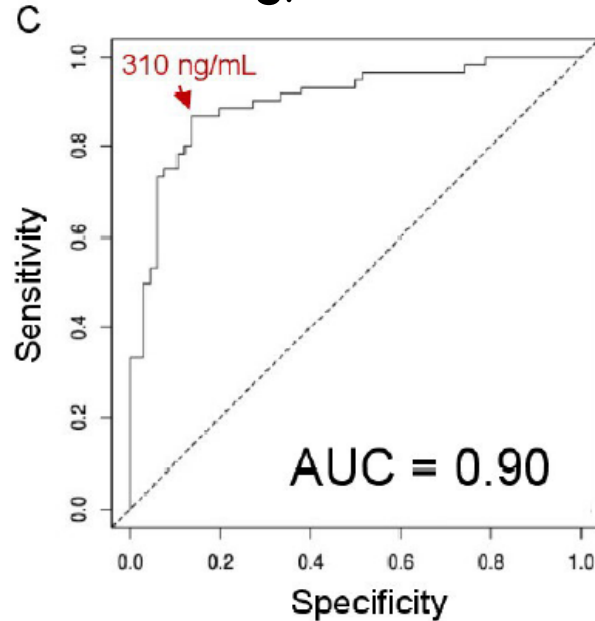
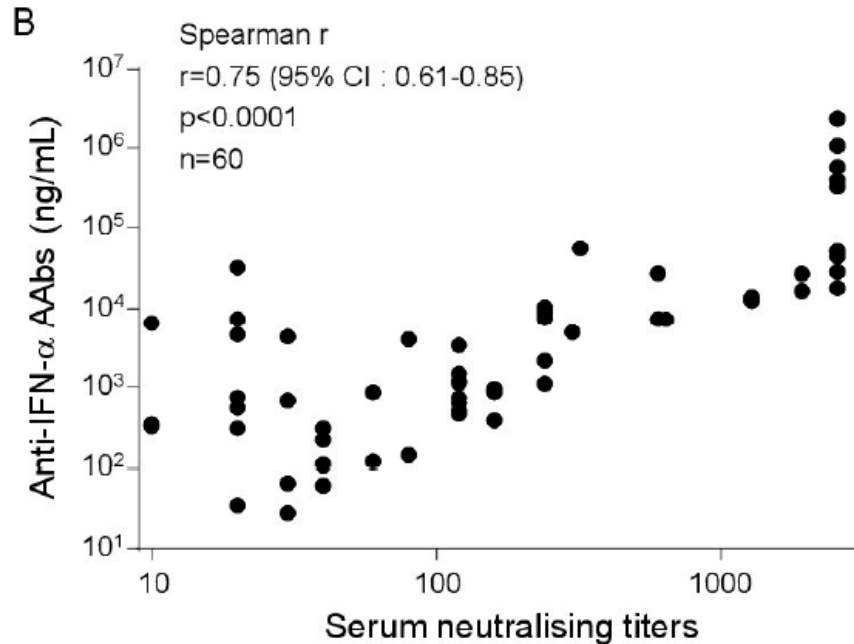
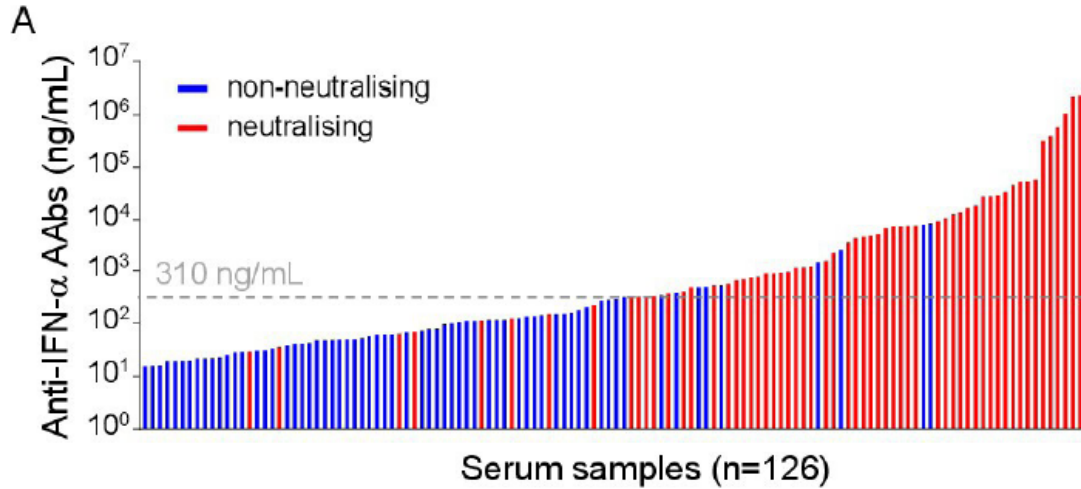


Fig 2

中和抗体、非中和抗体 of 年齢別比とウイルス感染の関連

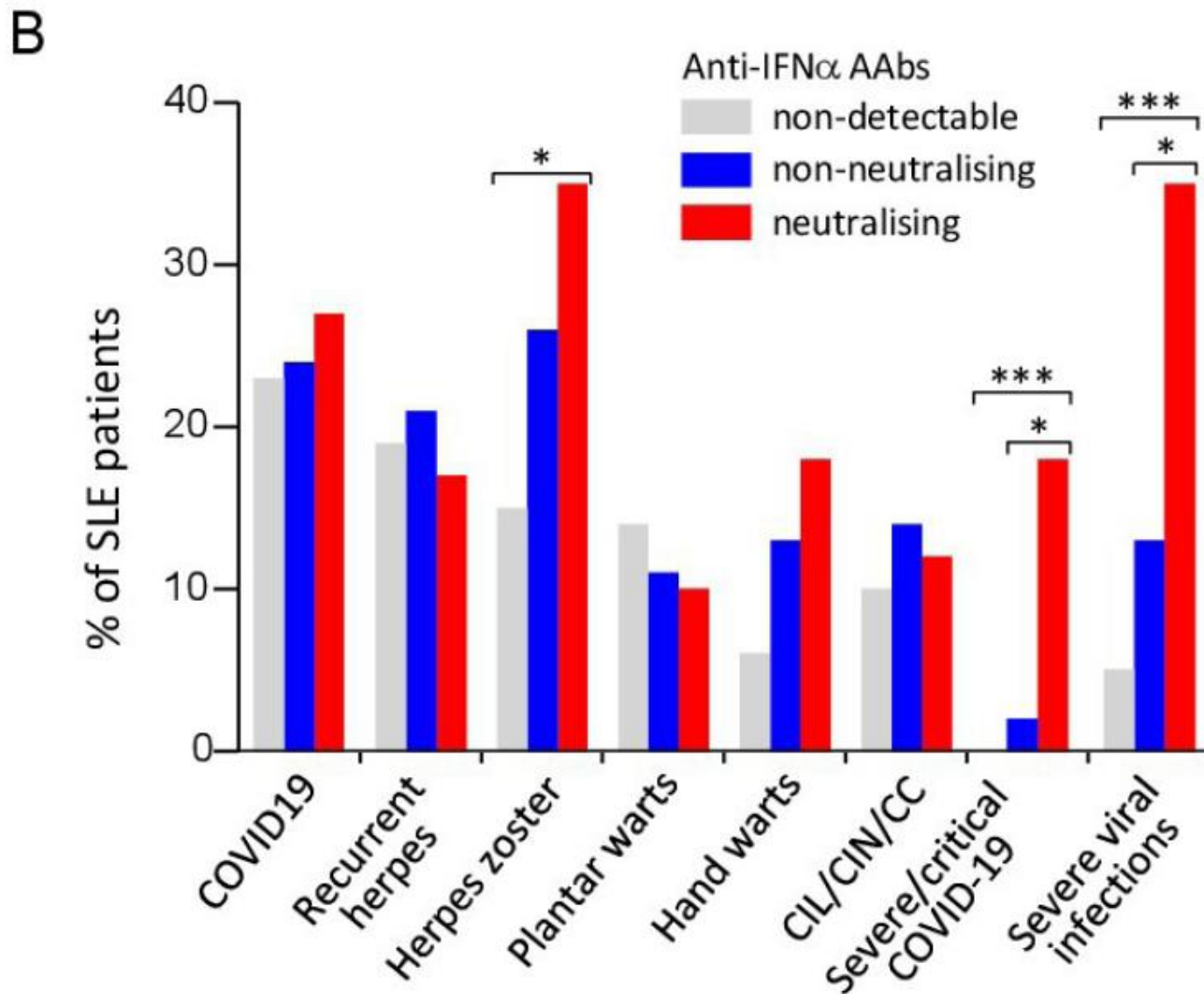
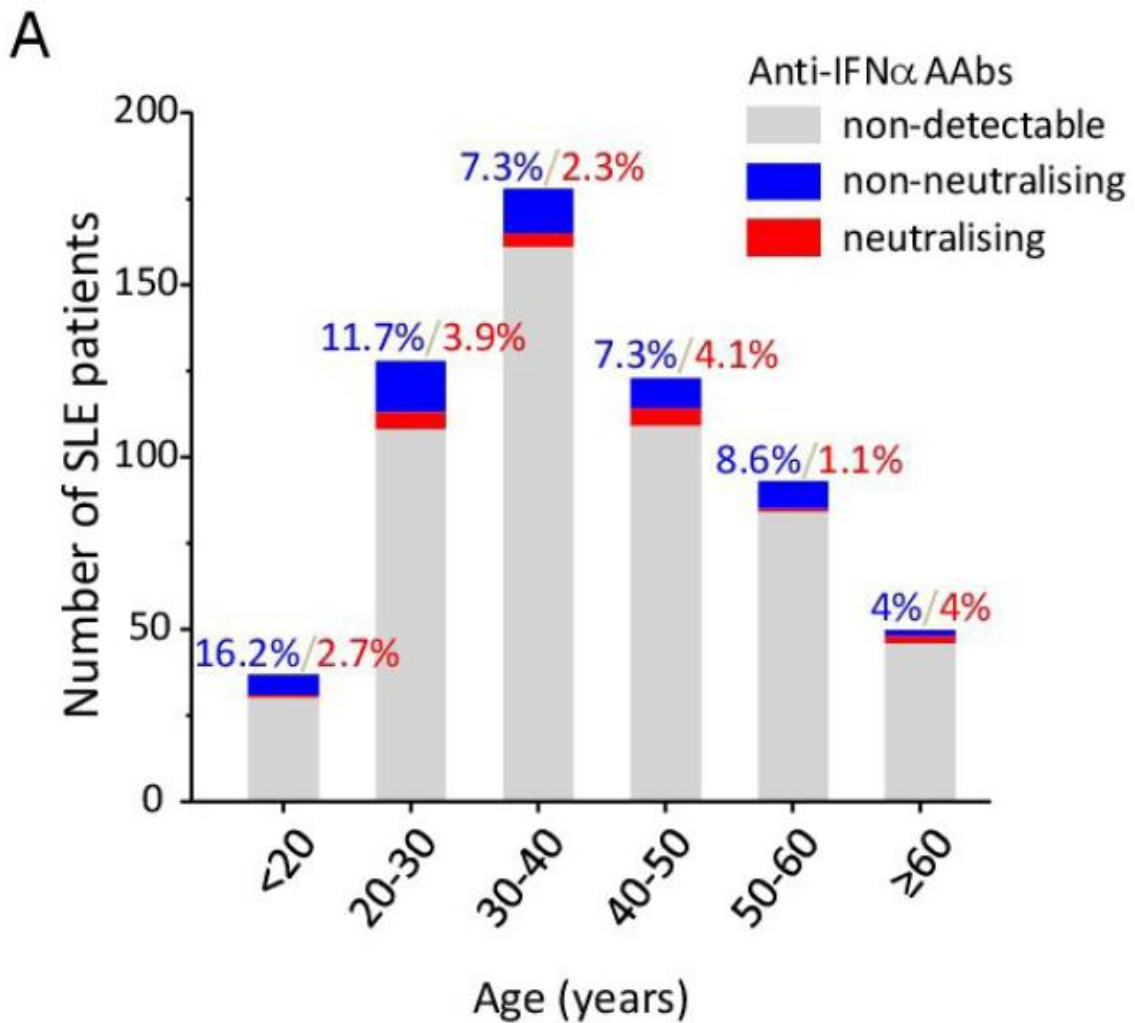


Table 1 aIFN α Ab+ SLEでCOVID-19に感染した17例の臨床情報

Pts	Gender/ age (years)	Chronic medical illness	Daily treatment			Pre-COVID-19 anti-IFN humoral immunity†							Description of COVID-19 signs or symptoms	Severity‡
			HCQ	Pred (mg/d)	Is	Maximal aIFN- α AAbs (ng/ mL)*	IFN neutralisation capacities¶							
							IFN- α		IFN- ω					
							aIFN- α AAbs (ng/ mL)§	10 ² pg/ mL	10 ⁴ pg/ mL	IFN- β 10 ⁴ pg/ mL	10 ² pg/ mL	10 ⁴ pg/ mL		
30	F/61	APS, CKD, Hyp, CVD	+	5	MTX BMB	49	0	-	-	-	-	-	Headache, nausea, vomiting and cough	1
32	F/26	Ren AI	+	5	MMF TAC	108	0	-	-	+	-	-	Asymptomatic	1
29	F/48	Ob	+	-	-	98	35	-	-	-	-	-	Myalgia and fever	1
64	F/36	-	+	-	-	37	37	-	-	-	-	-	Anosmia, myalgia and fever	1
42	F/46	-	+	6	-	51	51	-	-	-	-	-	Asymptomatic	1
16	H/57	Hyp, CKD	+	-	MMF	75	55	-	-	-	-	-	Headache, myalgia and fever	1
63	F/39	CKD	-	5	MMF	368	198	-	-	-	-	-	Asymptomatic	1
55	F/61	-	+	-	-	241	241	-	-	-	-	-	<u>Pneumonia ROT</u> (NC 3 L/min)	3
52	F/41	-	-	-	-	520	260	-	-	+	-	-	Asymptomatic	1
8	F/41	Hyp, Ren AI, Ma Tu (CR)	+	5	MMF TAC	600	600	-	-	+	-	-	Asymptomatic	1
24	F/38	-	-	10	-	8968	625	-	-	+	+	+	Asymptomatic	1
26	F/45	<u>Ob, Ren AI</u>	+	40	MMF TAC <u>RTX</u>	1.1×10 ⁴	763	+	-	+	+	-	<u>ARDS (ECMO)</u>	5
58	F/29	CKD	+	5	MMF	3.0×10 ⁴	1060	-	-	+	+	-	Anosmia, cough, myalgia and fever	1
3	F/54	<u>Ow, Hyp</u>	+	-	-	2.8×10 ⁴	1.2×10 ⁴	+	+	-	-	-	<u>Pneumonia</u> requiring monitoring	2
40	F/29	<u>Ob</u>	+	9	-	8.8×10 ⁴	8.8×10 ⁴	+	+	-	+	+	<u>Pneumonia ROT</u> (HCM 12 L/min)	4
25	F/44	-	+	-	-	5.7×10 ⁵	3.2×10 ⁵	+	+	+	+	+	<u>Pneumonia ROT</u> (NC 5 L/min)	3
34	M/47	Thymoma (CR since 17 years)	+	-	-	3.2×10 ⁶	2.3×10 ⁶	+	+	-	+	+	<u>Pneumonia ROT</u> (non-invasive ventilation)	4

*Corresponds to the maximum level of serum anti-IFN- α AAbs assessed by ELISA during the follow-up of SLE.

Ob: obese
Ow: over weight
ROT: requiring oxygen therapy
Ren AI: renal allograft

Table 2

異なるI型IFN抗体の組み合わせで COVID-19重症化のリスクが上昇する

Neutralising		Severe /critical COVID-19		
		n (%)	OR (95% CI)	P value
Anti-IFN- α 2	No (n=47)	1 (2)	15.3 (2.1 to 190.3)	0.013
	Yes (n=16)	4 (25)		
Anti-IFN- β	No (n=51)	3 (6)	3.2 (0.5 to 17.0)	0.239
	Yes (n=12)	2 (17)		
Anti-IFN- ω	No (n=50)	1 (2)	21.8 (2.8 to 269.5)	0.005
	Yes (n=13)	4 (31)		
Anti-IFN- α 2 and anti-IFN- β	No (n=58)	3 (5)	12.2 (1.6 to 75.4)	0.046
	Yes (n=5)	2 (40)		
Anti-IFN- β and anti- IFN- ω	No (n=57)	3 (5)	9.0 (1.2 to 52.2)	0.067
	Yes (n=6)	2 (33)		
Anti-IFN- α 2 and anti-IFN- ω	No (n=58)	1 (2)	228.0 (11.2 to 2726)	<10 ⁻⁴
	Yes (n=5)	4 (80)		

Fig 3

抗IFN α 抗体 のSLEの活動性や再燃に及ぼす影響 (I)

A

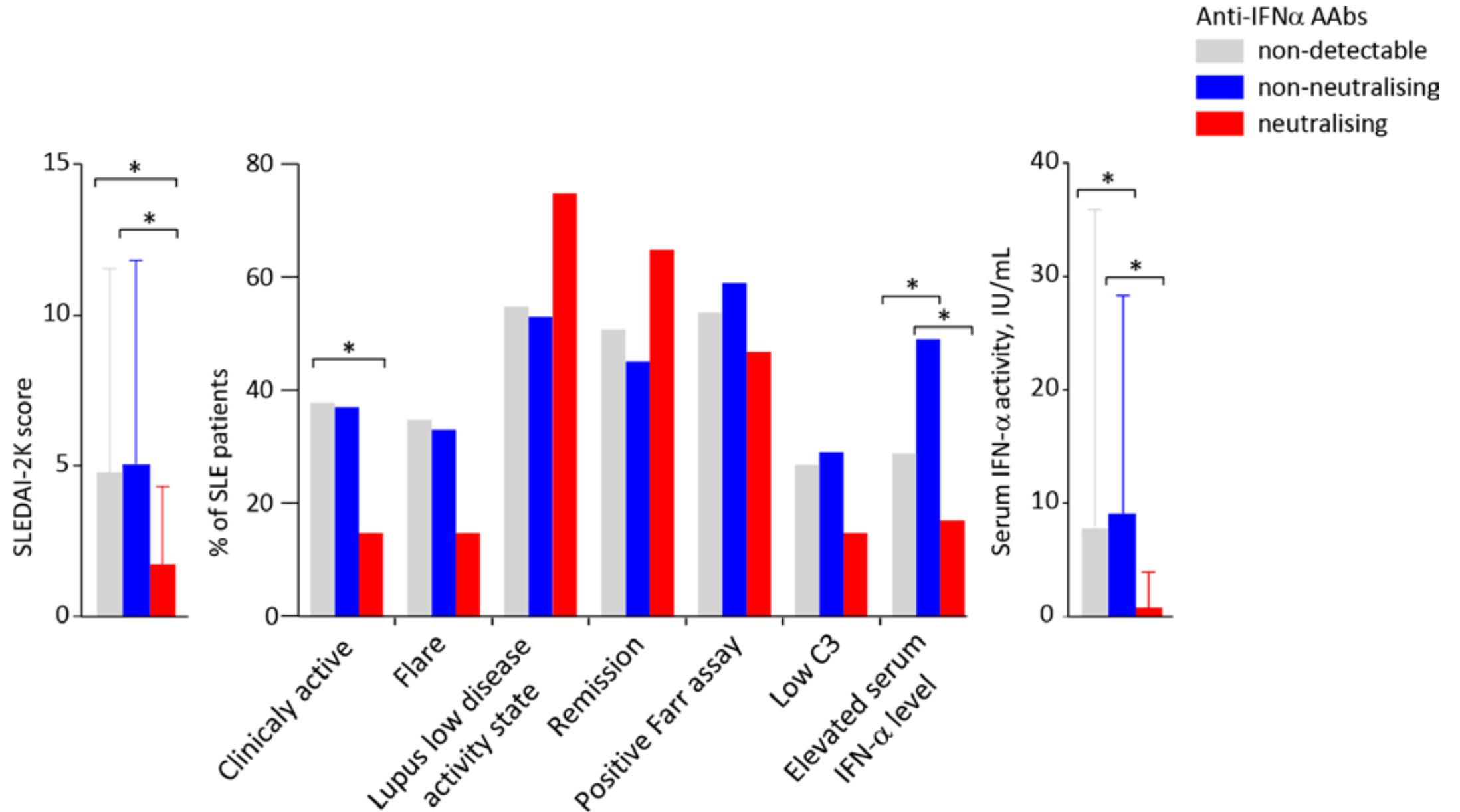


Fig 3

抗IFN α 抗体 のSLEの再燃に及ぼす影響 (2)

B

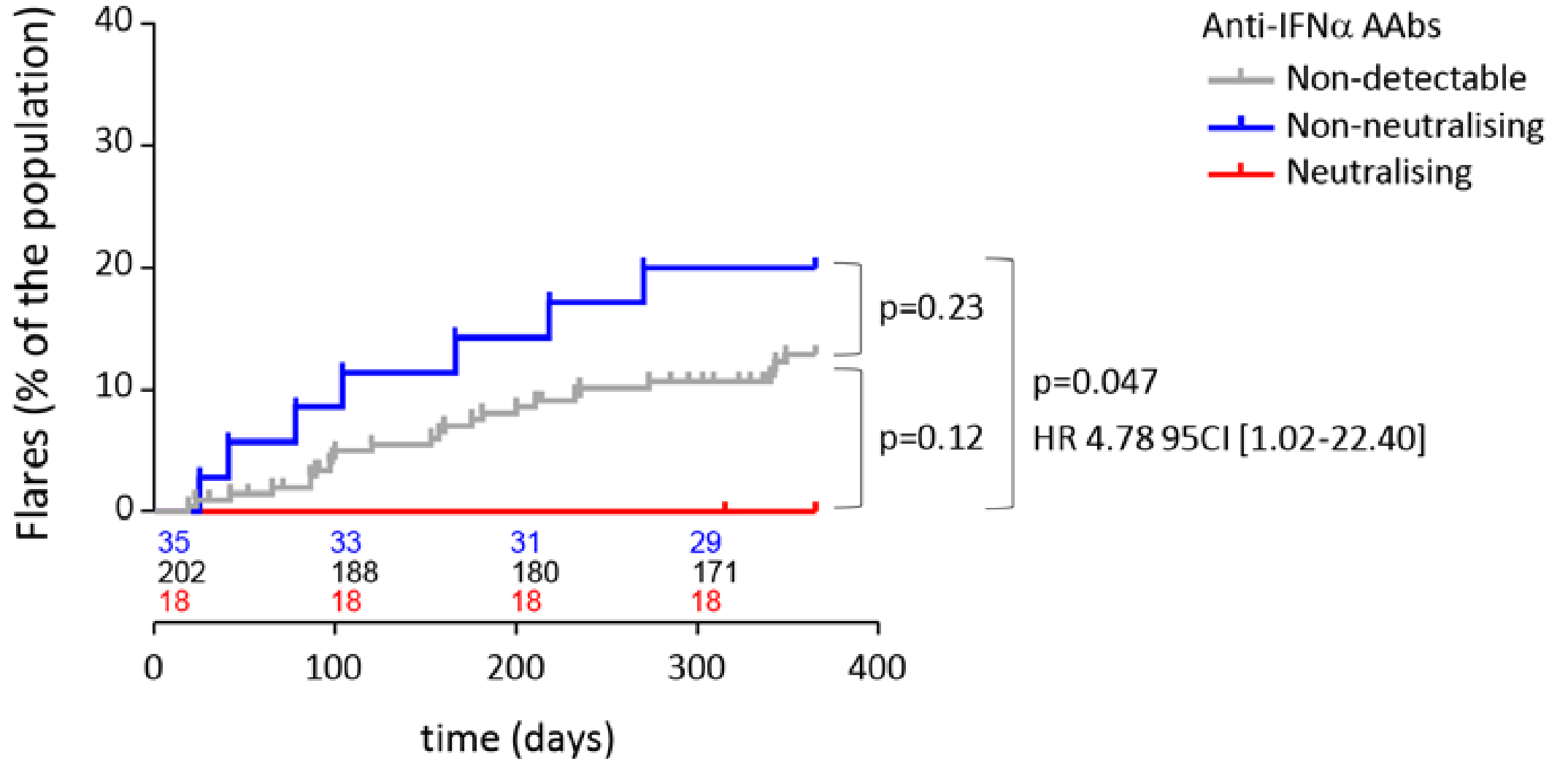
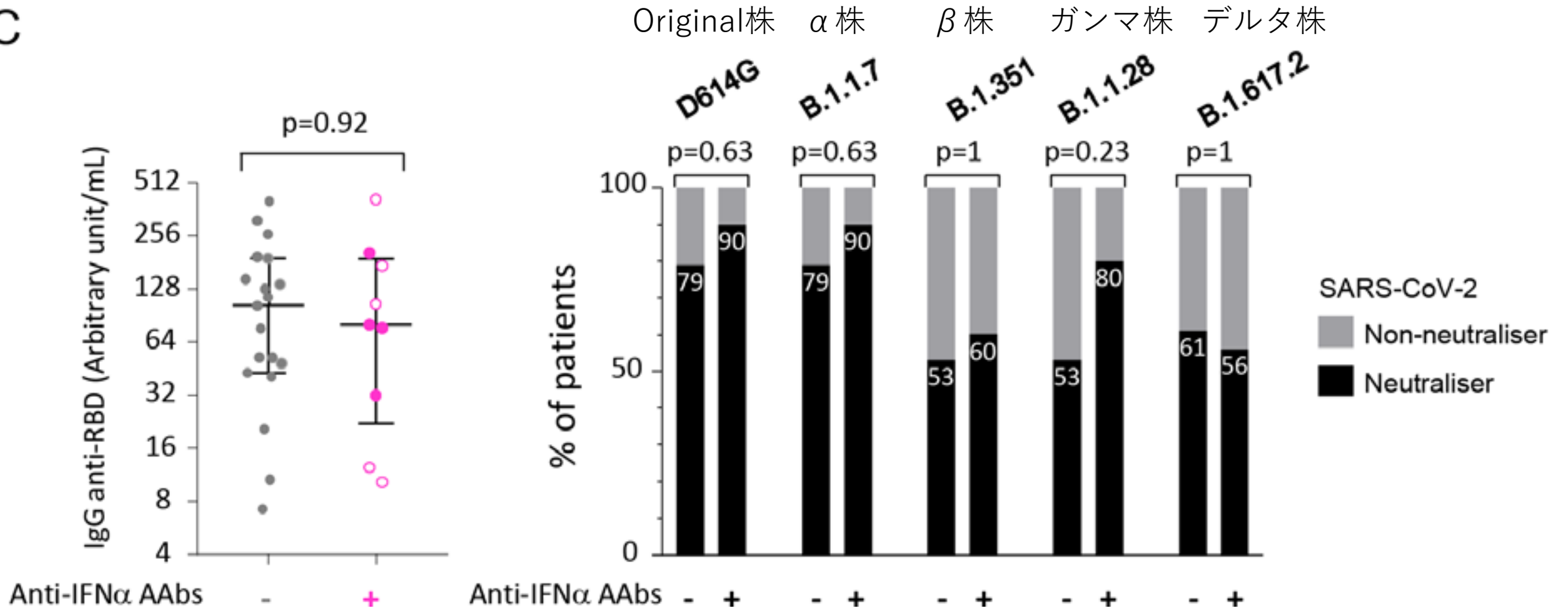


Fig 3

抗IFN α 抗体有無とSARS-CoV-2抗体の割合比較

C



抗IFN α 抗体がワクチンによる抗体産生に影響を及ぼすかを試みた。
計28名の患者 (IFN α 抗体(+))9名、(-)19名) のBNT162bワクチン1回目投与42日目の血清中のSARS-CoV-2抗体の抗体価と中和活性を確認

Discussion

- I型IFN抗体は胸腺腫、重症筋無力症、様々な免疫不全症で報告されている
- 抗IFN α 抗体の最初の報告は1人の水痘患者で見つかった
- アニフロルマブで帯状疱疹の頻度が上昇することが報告されている
- I型IFN抗体とウイルス感染症の関連が示唆されるが、I型、II型単純ヘルペスやCMV感染との関連は我々は認めなかった
- 複数のI型IFNに対する抗体とCOVID-19重症化リスクが関連したことから、すべてのI型IFNをtargetに治療するのがよいかどうか、考慮する必要がある。アニフロルマブはすべてのI型IFNを抑制し、治験において7人の死亡があり、対照群は0であった。7人の死因は4人が肺炎、3人がCOVID-19であった。ただし、治験の時期がパンデミックの1年目にあたり、ワクチンが開発される前で、有効な治療もない時期であったことは考慮すべきである。
- 自分たちのスタディもワクチンが行き渡る前のデータであり、重症・重篤COVID-19患者は誰もワクチンを受けていなかった。今後、ワクチン後のアニフロルマブ安全性データが重要である。

Limitation

- 後方視的研究であること
- 人数が少ないこと
- 抗IFN α 中和抗体がワクチンの効果を抑制するかどうかはわかっていない
- SARS-CoV-2ウイルスの遺伝子変異によって、I型IFNへの感受性が異なるのかどうかに関しては言及していない