

免疫不全患者でのSARS-CoV-2感染症の治療としてバムラニビマブを使用中にE484K変異が出現したドイツの症例

[Emergence of the E484K mutation in SARS-COV-2-infected immunocompromised patients treated with bamlanivimab in Germany](#)

Jensen B, Luebke N, Feldt T, et al.

【Lancet Reg Health Eur. 2021 Sep;8:100164】-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

バムラニビマブ(LYCoV555)などのモノクローナル抗体(mAb)製剤は、SARS-CoV-2感染初期の治療薬として期待されている。しかし、免疫不全患者では、迅速なウイルスクリアランスが得られないリスクが高く、mAbによる治療下で免疫逃避型ウイルス変異株が選択されやすくなると考えられる。免疫不全患者はmAbの臨床試験の対象となる機会が少ないことから、今回、バムラニビマブを用いた治療後にウイルスクリアランスが遅延した免疫不全患者5人において、ウイルス進化の特徴を調べた。

◇方法

◇デザインおよび設定

ドイツの大学関連の三次救急施設で、重症のCOVID-19に進行するリスクの高いSARS-CoV-2感染患者に対してバムラニビマブが投与された。バムラニビマブによる治療中にウイルスのリバウンド(再活性化)がみられた免疫不全患者を特定後、全ゲノム配列解析によりSARS-CoV-2臨床分離株の性状を解析した。バムラニビマブ投与の前後を通じてウイルス量を測定し、配列解析を実施した。

◇結果

バムラニビマブによる治療を受けた免疫不全患者6人のうち5人で、治療開始初期にはウイルス量が減少したものの、ウイルスクリアランスは達成されず、その後1~2週間でウイルス複製量が再び増加した。これら5人の患者では、バムラニビマブ投与前には検出されていなかったE484K変異(免疫逃避型)がウイルスのリバウンド時に検出された。

◇考察

◇E484K変異の出現頻度

重度の免疫抑制状態下でSARS-CoV-2に感染した6人にバムラニビマブを投与したところ、5人の患者でウイルスの免疫逃避がみとめられた。多くのSARS-CoV-2株で選択されたE484K変異は、南アフリカで最初に報告されたB.1.351株(WHO呼称でのベータ株)や、ブラジルで検出されたP1株(WHO呼称でのガンマ株)およびP2株(WHO呼称でのゼータ株)など(ドイツでは今のところまれである)、免疫逃避に関連するさまざまなVOC^Aにも存在している。E484K変異が地域のベースラインとしてどの程度広がっているかを調べるため、その時点のデュッセルドルフ地域で得られたSARS-CoV-2の全ゲノム配列を調べたところ、入手できた1270配列のうち、

^A variant of concern(懸念される変異株)

意外にもE484K変異を有していたのは3つだけで、B.1.351株と特定された。この観察結果と、患者全員がベースライン時にはE484Eを有していたことから、E484K変異は、液性および細胞性の免疫が低下していた患者6人のうち5人において、バムラニビマブに特異的な免疫圧の下で新たに選択されたという仮説が支持される。また、最近報告されたB.1.617.1株(インドで最初に報告されたWHO呼称でのカッパ株)にはE484Q変異が存在しており、この変異がこの5人のうちの1人で選択されたことも注目に値する。

◇免疫不全患者でE484K変異が出現する臨床的な意味

E484KまたはE484Qの変異を有するSARS-CoV-2は、バムラニビマブによる中和に抵抗性を示すことが*in vitro*で報告されているが、これらの変異がバムラニビマブ治療下で新たに出現し、臨床転帰を悪化させた可能性があるという今回の臨床的観察は、個々の患者の臨床管理のみならず、パンデミック制御のための疫学的な対策にも重要な意味を持つ可能性がある。特に、外来で免疫不全患者に使用する場合に、免疫逃避型変異ウイルスの伝染リスクがあり、このような変異が、B.1.1.7株のようにウイルス感染力の強いVOCで選択された場合、重要な意味を持つ可能性がある。SARS-CoV-2陽性の免疫抑制患者に対するmAb治療においては、慎重な管理と感染予防・管理の徹底が望まれる。

◇免疫不全患者で免疫逃避型変異が現れる機序とその対策

今回、重度の免疫抑制状態にある患者ではE484Kの出現率が6人中5人(83%)と非常に高かった。免疫不全患者では、液性および細胞性の免疫制御が持続的に低下しているため、ウイルス複製期間が長くなっていると考えられる。さらに、SARS-CoV-2の特定のエピトープを標的とするmAbの場合、ポリクローナル免疫血清や自然免疫などと比較して、単一のmAbでは、変異によって抗体中和から逃れることが容易である。それに加え、狭い選択圧の下でウイルスが長期間複製されることで、今回の患者にみられたウイルスの急速な免疫逃避が説明できる可能性がある。

2つ以上のmAbまたはポリクローナル抗血清の組み合わせは、免疫系からの逃避をほぼ抑制できるほど遺伝的障壁を高める可能性がある。さらに、すでに免疫逃避型変異を有しているVOCの場合、2種類のmAbを組み合わせ使用しても実質的には単剤療法となり得ることに留意すべきである。

◇結論

今回の結果は、SARS-CoV-2に感染した免疫不全患者へのmAbの使用には細心の注意が必要であることを示唆している。