

<特集「COVID-19 パンデミック発生期の教訓と次世代への提言①」>

京都府立医科大学麻酔科学教室・附属病院集中治療部 COVID-19 に関する研究の総括

佐和 貞治*¹, 天谷 文昌²

¹京都府立医科大学附属病院

²京都府立医科大学大学院医学研究科麻酔科学

Summary of COVID-19 Research by the Department of Anesthesiology
and the Intensive Care Unit at Kyoto Prefectural University of Medicine

Teiji Sawa¹ and Fumimasa Amaya²

¹University Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine

²Department of Anesthesiology,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

京都府立医科大学附属病院は、京都府で唯一の第一種感染症指定病院として、2020年春から、COVID-19による重症呼吸不全患者の治療に当たった。最初の波から2021年の第5波まで、重症化リスク因子を持つ患者が重篤な肺炎やサイトカインストームによる合併症に至り、治療法は進化し続けた。2022年の第6波以後はウイルスの弱毒化とワクチン普及により、治療の焦点は高齢者を含む免疫力の低下した患者へと移った。麻酔科学教室と集中治療部のスタッフは、重症COVID-19の患者管理に対応するという厳しい状況の中にあったが、高流量鼻カニューラ酸素吸入療法の適応、COVID-19低酸素血症性呼吸不全と肺内炎症性サイトカインの病態解明、COVID-19経鼻投与ワクチンの開発などのCOVID-19関連の臨床研究および橋渡し研究プロジェクトを遂行し、その成果を論文にして発表してきた。それらの研究成果について本稿に総括する。

キーワード：COVID-19 パンデミック、高流量経鼻カニューラ酸素吸入療法、急性低酸素性呼吸不全、経鼻ワクチン、手術医療。

Abstract

Kyoto Prefectural University of Medicine Hospital, the only designated primary infectious disease hospital in Kyoto Prefecture, has been treating patients with severe respiratory failure due to COVID-19 since the spring of 2020. From the first wave through the fifth wave in 2021, patients with risk factors experienced severe pneumonia and complications from cytokine storms, and treatments continued to evolve. Following the sixth wave in 2022, as the virus became less virulent and vaccines became widespread, the focus of treatment shifted to patients with weakened immune systems,

令和6年8月27日受付 令和6年10月2日受理

*連絡先 佐和貞治 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

anesth@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.134.1.777

including the elderly. The staff of the Department of Anesthesiology and the Intensive Care Unit faced challenging conditions managing patients with severe COVID-19. They conducted various research projects related to COVID-19, such as adapting high-flow nasal cannula oxygen therapy, elucidating the pathophysiology of hypoxemic respiratory failure and pulmonary inflammatory cytokines, and developing intranasal vaccines. The results of these studies have been published and are summarized here.

Key Words: COVID-19 pandemic, High-flow nasal cannula therapy, Acute hypoxemic respiratory failure, Nasal vaccine, Surgical medicine.

はじめに

2020年春以降、日本においてCOVID-19パンデミックが深刻化する中、京都府立医科大学附属病院は京都府で唯一の第一種感染症指定病院としての役割を担い、最も重篤な呼吸不全患者の治療を行ってきた。2020年3月末に始まったパンデミック第1波から2021年5月にかけての第4波(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2 α 株等)、さらに2021年7月から9月にかけてのSARS-CoV-2 delta株による第5波まで、特に重症化しやすいリスク因子(肥満、糖尿病等)を持つ患者が重篤な肺炎や、サイトカインストームによる血栓形成、心臓障害、臓器不全等の全身の重篤な症状を示すことが続いた。2022年1月から3月の

SARS-CoV-2 Omicron株による第6波以降、ウイルスの弱毒化とワクチン普及の影響で、治療対策も進化した。ステロイド治療や抗ウイルス薬の効果的な使用により、高齢者を含む免疫力の低下した患者の治療が可能となり、治療の焦点が移り変わった。

このようなCOVID-19パンデミック下において、著者等は麻酔科学教室及び集中治療部のスタッフと共に、COVID-19に関連する様々な研究プロジェクトを遂行し、それらを論文報告に繋げてきた。ここでは、これらのプロジェクトの概要(Table 1)と主な成果を紹介する。

高流量鼻カニューラ酸素吸入療法 (high-flow nasal cannula therapy, HFNC)

COVID-19パンデミック初期において、効果

Table 1. 京都府立医科大学麻酔科学教室・附属病院集中治療部におけるCOVID-19関連研究

種別	研究テーマ
1. 臨床研究	1) COVID-19 重症低酸素血症性呼吸不全(AHRF)に対する高流量鼻カニューラ酸素療法(HFNC)の選択基準 ¹⁻⁴⁾ 2) COVID-19 重症低酸素血症性呼吸不全(AHRF)の肺炎炎症病態の解明 ^{5,6)}
2. 橋渡し研究	COVID-19 経鼻 CpG-ODN ワクチンの開発 ⁷⁻¹⁰⁾
3. 疫学研究	COVID-19 パンデミックが手術医療に与えた影響 ¹¹⁾

的な治療法が未確立の状況で、SARS-CoV-2の肺感染による急性低酸素性呼吸不全 (acute hypoxemic respiratory failure, AHRF) は重症化しやすい状態であった。この状況下で、酸素療法の適切なタイミングと方法の選択が、入院患者の予後に大きな影響を与えた。治療法としては、軽症者には酸素マスクや低流量鼻カニューラ (low-flow oxygenation nasal cannula therapy, LFNC) が用いられ、より重症な患者には気管挿管による人工呼吸療法 (mechanical ventilation, MV)、さらに最重症患者には体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) が適用された。

また、COVID-19 パンデミック以前から高流量鼻カニューラ酸素吸入療法 (high-flow nasal cannula therapy, HFNC) が、気管挿管のリスクを軽減する効果が報告されており、軽症から中等度の呼吸不全患者に導入が進められた。ただし、HFNCはオープンシステムであるため、COVID-19の場合エアロゾルの生成による院内感染のリスクが懸念されたが、適切な陰圧環境と个人防护具の使用により安全に使用できることが国際的に認識され、日本でも急速に普及した。

この酸素療法の適用は、MVと比較して患者が非鎮静覚醒状態であり、自分で飲食も可能となり、患者と医療従事者の双方にとって負担を大きく軽減できた。しかしながら、重症化するAHRFの場合、気管挿管によるMVの適用遅延は予後を悪化させる可能性があるため、入院治療中の酸素療法の選択は重要な判断であった¹⁾²⁾。

そこで、COVID-19で入院した188名の患者の中から酸素療法が必要だった76名に焦点を当てた後方視野の研究を実施した。非侵襲的な酸素化評価指標であるROX index (the ratio of oxygen saturation index, $SpO_2 \times \text{respiratory rate}^{-1} \times F_iO_2^{-1}$) と、胸部CT画像からコンピュータ解析により得られた肺浸潤容積 (lung infiltration volume, LIV) を説明因子として使用し、これにより患者の予後を推定することに成功した。この研究成果は、HFNC治療の効果的な

管理と患者のアウトカム予測に貢献するもので、その詳細を報告した³⁾⁴⁾。

次に、COVID-19によるAHRF患者の管理において、低流量酸素療法 (LF) とHFNCの適応については、192名の患者データをもとに後方視野的解析を行った。この研究では、胸部CTで測定された肺浸潤容積 (LIV)、酸素飽和度と吸入酸素比の比 (oxygen saturation/fraction of inspired oxygen ratio, SF ratio)、および血中の乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase, LD) 濃度を組み合わせることにより、治療法の適応を推測することが可能であることを示した。このアプローチにより、各患者に対する最適な酸素療法の選択がより精密に行えると考えられた。

COVID-19 低酸素血症性呼吸不全と 肺内炎症性サイトカインの病態解明

SARS-CoV-2による肺感染は、2020年からの初期段階で、80%の患者が軽症でありながらも、約15%が中等度のAHRFで酸素療法などの入院治療が必要とされ、約5%が重症化して集中治療が必要となった。重症化する傾向にあったのは、男性、慢性肺疾患、肥満、糖尿病を持つ患者や喫煙者であり、サイトカイン放出症候群などの重症症状がしばしば多臓器不全や死に至ることがあった。このため、炎症の爆発やサイトカインなどの炎症性メディエーターの過剰分泌による免疫系の異常な暴走が早い段階から指摘されていた。

研究初期は特に、COVID-19の免疫機能への影響を理解するために、循環血液中の因子の分析に焦点が当てられたが、重症COVID-19患者の気管支肺胞免疫応答が、血液で観察される免疫応答とは異なる局所プロファイルを示していることが次第に明らかになりつつあった。特に、AHRFを有するCOVID-19患者では、他の病態と比較してサイトカインストーム状態が考えられるものの、血中サイトカインレベルが意外に低いとの報告がされるようになった。これらの知見から、重症COVID-19患者でのより複雑で微妙な免疫機構が示唆され、単なるサ

イトカインストームでは説明できないこと、そして肺内での区画化された反応が治療介入の効果に重要な役割を果たしている可能性が示唆されてきた⁵⁾。

この研究は、本学ではゲノム医科学（田代啓教授）が中心に京都大学との共同プロジェクトとして国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED, JP20fk0108270）からの資金を受けて行われた重症 COVID-19 患者の血液中サイトカインの網羅的解析⁶⁾と、並行して同研究資金の支援のもので実施した。重症 AHRF の病態解明にも焦点を当てたこのプロジェクトで、我々は世界で初めて COVID-19 重症 AHRF 患者の気管支上皮細胞の被覆液（ELF）を気管支マイクロサンプリング法にて採取し、ELF 中の炎症性サイトカイン濃度をマルチプレックスビーズアレイ法で網羅的に測定した。その結果、COVID-19 重症 AHRF 患者の ELF 中の IL-8 は血液中の 737 倍、IL-6 は 218 倍、IL-1 β は 202 倍に達することが明らかになった。この高濃度のサイトカインは、肺胞腔内で密集し、体の奥深くに位置する肺胞そのものと、体外とを隔てる肺上皮細胞のバリアを超え、免疫細胞が感染病原体に反応して肺胞腔に移動するメカニズムを促進する。しかし、SARS-CoV-2 が肺胞隔壁を構成する肺上皮細胞に壊死を起こし、この上皮バリアを部分的に破壊することで、異常な病態が進行して高濃度のメディエーターが血液中に多量に漏れ出るといふ、重症 COVID-19 患者の全身性病態に関わる高度に区画化された肺の炎症状態が本研究により明らかになった。

COVID-19 経鼻投与ワクチンの開発

COVID-19 重症患者の管理において基礎研究を継続することは困難な状況であったが、麻酔科学教室研究室はこれまでの特徴を活かし、重要な研究を焦点に据えて進行した。現在承認されている COVID-19 ワクチンはすべて筋肉内注射であり、注射部位の痛みや腫れ、発熱、頭痛、倦怠感といった様々な全身性副反応を引き起こす。これにより医療従事者の負担が増大し、結果としてワクチンの接種率が低下する要因と

なっている。この課題に対処するため、著者らは以前から進行していたグラム陰性菌ワクチンの研究成果⁷⁾⁸⁾を基に、副反応が少なく侵襲性の低い経鼻ワクチンの開発に着手した。このアプローチは、COVID-19 に対する経鼻ワクチンの開発へと拡大され、より効果的で受容性の高いワクチン接種法の提供を目指している⁹⁾¹⁰⁾。

本研究では、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の一部である受容体結合領域（receptor-binding domain, RBD）および S1 タンパク質を、CpG-デオキシオリゴヌクレオチド（oligodeoxynucleotide, ODN）や水酸化アルミニウム（alum）のアジュバントと組み合わせ、マウスの鼻腔内または皮下に投与した。投与後の分析では、血清中の特異的 IgG 価、肺胞洗浄液中の IgA 価、および中和抗体価を測定しました。RBD タンパク質の鼻腔内投与では、血清中の IgG や肺胞洗浄液中の IgA 価の増加は見られなかった。一方、CpG-ODN を用いた S1 タンパク質の鼻腔内投与群および alum を用いた S1 タンパク質の皮下投与群では、血清中の IgG が有意に増加した。特に、CpG-ODN を用いた S1 タンパク質の鼻腔内投与では、肺胞洗浄液中の IgA および IgG のレベルが有意に増加し、気管支肺胞洗浄液中の中和抗体価も他の群に比べて有意に高い値を示した。これらの結果から、CpG アジュバントを用いた S1 タンパク質ワクチンの鼻腔内投与が有効なワクチン候補である可能性が示された。

COVID-19 パンデミック： 京都府立医科大学附属病院での 手術医療への影響

最後に、2020 年から 2021 年にかけての COVID-19 パンデミック（第 1 波から第 6 波）期間中の手術医療に関する統計的な記録を、著者らが本誌に報告した¹¹⁾。

2020 年 4 月から 6 月にかけて、COVID-19 の影響で麻酔科管理手術が約 50% 削減され、局所麻酔センターは一時閉鎖された。この厳しい手術制限は、感染状況の変化に応じて細かく調整され、第 2 波（2020 年 6 月中旬から 9 月）、

第3波（2020年12月末から2021年1月）では、麻酔科管理手術は約20%削減、局所麻酔センターは50%の稼働で運用された。2021年に入ると、第4波（3月から6月）、第5波（7月から10月初旬）、そして長期にわたる第6波（2021年12月末から2022年5月）が続き、パンデミック対応のため年間通じて手術量の調整が必要とされた。特に、第1種感染症指定病院としての役割と高度先進医療を提供する特定機能病院としての責任を考慮し、全手術では約15%、麻酔科管理手術では約10%の制限を目標として運用された。

また、この期間における手術症例のトリアージやリアルタイム対応の必要性が浮き彫りになった。阪神淡路大震災や東日本大震災を含む自然災害の経験により事業継続計画（business continuity plan, BCP）が整備されていたが、感染症パンデミックという異質な危機への対応は未計画であり、これが総合BCPの策定を加速させる要因となった。この経験は、自然災害

だけでなく感染症パンデミックやサイバーテロにも対応可能な総合的なBCP策定へと繋がる重要な学びとなった。

結 語

突然のCOVID-19の重症患者管理に際し、医師の圧倒的なマンパワー不足があった中、京都府立医科大学大学院医学研究科の臨床系教室に所属する助教および大学院生たちが、臨床医としてのプロフェッショナルリズムを発揮して、本来の研究活動を一旦中断して、未知の病態を持つ重症COVID-19呼吸不全患者の管理に従事してくれた。この困難な状況の中でも、上記のようないくつかの臨床および基礎研究成果が挙げられたことについて、彼らが関わった教室スタッフや大学院生らに心から感謝いたして本稿を終えたい。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Sudo K, Sawa T, Kushimoto K, Yoshii R, Yuasa K, Inoue K, Kinoshita M, Yamasaki M, Kooguchi K. Choice of respiratory therapy for COVID-19 patients with acute hypoxemic respiratory failure: a retrospective case series study. *PeerJ*, 11: e15174, 2023.
- 2) 須藤和樹, 湯浅健人, 吉井龍吾, 井上敬太, 山崎正記, 小尾口邦彦, 佐和貞治. ベイジアンネットワーク解析: COVID-19重症呼吸不全の呼吸管理法がかかわる統計因果推論. *麻酔・集中治療とテクノロジー* 2023. *日本麻酔・集中治療テクノロジー学会*, p.29-34, 2023.
- 3) Matsubara S, Sudo K, Kushimoto K, Yoshii R, Inoue K, Kinoshita M, Kooguchi K, Shikata S, Inaba T, Sawa T. Prediction of acute lung injury assessed by chest computed tomography, oxygen saturation/fraction of inspired oxygen ratio, and serum lactate dehydrogenase in patients with COVID-19. *J Infect Chemother*, 30: 406-416, 2024.
- 4) 佐和貞治, 須藤和樹, 木下真央, 井上敬太, 串本洸輔, 吉井龍吾, 小尾口邦彦. 臨床診断と機械学習二値分類モデル: COVID-19急性低酸素性呼吸不全のデータセットを用いたPythonプログラミング. *麻酔・集中治療とテクノロジー* 2024. *日本麻酔・集中治療テク*

- ノロジー学会, online ahead of print, 2024.
- 5) Sudo K, Kinoshita M, Kawaguchi K, Kushimoto K, Yoshii R, Inoue K, Yamasaki M, Matsuyama T, Kooguchi K, Takashima Y, Masami Tanaka M, Matsumoto K, Tashiro K, Tohru Inaba T, Ohta B, Sawa T. Case study observational research: inflammatory cytokines in the bronchial epithelial lining fluid of COVID-19 patients with acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care*, 28: 134-134, 2024.
- 6) Takashima Y, Inaba T, Matsuyama T, Yoshii K, Tanaka M, Matsumoto K, Sudo K, Tokuda Y, Omi N, Nakano M, Nakaya T, Fujita N, Sotozono C, Sawa T, Tashiro K, Ohta B. Potential marker subset of blood-circulating cytokines on hematopoietic progenitor-to-Th1 pathway in COVID-19. *Front Med*, 11: 1319980, 2024.
- 7) Hamaoka S, Naito Y, Katoh H, Shimizu M, Kinoshita M, Akiyama K, Kainuma A, Moriyama K, Ishii KJ, Sawa T. Efficacy comparison of adjuvants in PcrV vaccine against *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Microbiol Immunol*, 61: 64-74, 2017.
- 8) Naito Y, Hamaoka S, Kinoshita M, Kainuma A,

- Shimizu M, Katoh H, Moriyama K, Ishii KJ, Sawa T. The protective effects of nasal PcrV-CpG oligonucleotide vaccination against *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Microbiol Immunol*, 62: 774-785, 2018.
- 9) Muranishi K, Kinoshita M, Inoue K, Ohara J, Mihara T, Sudo K, Ishii KJ, Sawa T, Ishikura H. Antibody response following the intranasal administration of SARS-CoV-2 spike protein-CpG oligonucleotide vaccine. *Vaccines*, 12, 2023.
- 10) Kinoshita M, Muranishi K, Kawaguchi K, Sudo K, Inoue K, Ishikura H, Sawa T. Immunological response to subcutaneous and intranasal administration of SARS-CoV-2 spike protein in mice. *Vaccines*, 12: 2024.
- 11) 佐和貞治, 山北俊介, 石井祥代, 内藤慶史, 堀井靖彦, 飯田 淳, 木下真央, 井上敬大, 柴崎雅志, 藤原斉, 橋本直哉. 京都府立医科大学附属病院 2020~2021 年度手術・麻酔管理統計 2 年間に渡る新型コロナウイルス感染症パンデミックによる制限下での手術実績. *京府医大誌*, 131: 903-914, 2022.

著者プロフィール



佐和 貞治 Teiji Sawa

所属・職：京都府立医科大学附属病院長

略 歴：1985 年 3 月 京都府立医科大学卒業
 1985 年 5 月 京都府立医科大学附属病院麻酔科研修医
 1987 年 4 月 近江八幡市民病院麻酔科医員
 1988 年 7 月 京都府立医科大学麻酔科学教室助手
 1994 年 7 月 カリフォルニア大学サンフランシスコ校心臓血管血管研究所
 研究員
 1999 年 6 月 カリフォルニア大学サンフランシスコ校麻酔周術期科助教授
 2002 年 7 月 カリフォルニア大学サンフランシスコ校麻酔周術期科准教授
 2006 年 1 月 京都府立医科大学麻酔科学教室教授
 2015 年 4 月 (兼務) 京都府立医科大学附属病院副院長
 (兼務) 同附属病院中央手術部部長, 医療安全管理部部長
 2021 年 4 月 (兼務) 京都府立医科大学副学長
 2013 年 4 月 京都府立医科大学附属病院長 (専従)

専門分野：麻酔科学, 集中治療医学, 医療安全管理学

趣味：ジャズ (アナログレコード), コンピュータプログラミング (JAVA, Processing, Python)

その他：京都府立医科大学体育会系ヨット部