

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09399

研究課題名(和文)敗血症における血管リモデリングを標的とした新規治療薬の検討

研究課題名(英文)New therapeutics for targeting vascular remodeling in sepsis

研究代表者

矢野 武志 (Yano, Takeshi)

宮崎大学・医学部・講師

研究者番号：80521707

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：新型コロナウイルス感染症(COVID-19)においてもリモデリングが重要な役割を担い、患者に大きな影響を及ぼしている可能性がある。研究結果から、COVID-19重症例では高頻度に喫煙歴や併存疾患を認め、高齢であるほど人工呼吸の必要性があり、また死亡リスクが高まる可能性が示唆された。またワクチン接種や変異株の種類によって患者背景や重症度が変化している傾向を認めた。COVID-19重症肺炎の治療として人工呼吸が必須であるが、一方で全身性の運動失調やせん妄のリスクとなっている可能性も考えられた。COVID-19および集学的治療が機能障害の遷延を招いている可能性について、今後さらなる検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

未だ感染拡大を続ける新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に関して、日々の報道によって膨大な情報が溢れる一方で、刻々と変わる情勢や流行株の変異に伴って診療状況は常に変化しており、正確な状況判断のためには詳細な現状分析が必要である。またCOVID-19では様々な後遺障害が問題となるが不明な部分が多い。本研究成果より高齢者のリスクが高いことが再確認され、また集学的治療そのもののリスクも考慮する必要が推察された。研究成果がCOVID-19や重症患者管理の一助となることを期待したい。

研究成果の概要(英文)：Remodeling also plays an important role in the new coronavirus infection (COVID-19) and may have a significant impact on patients. The results of this study suggested that severe cases of COVID-19 frequently had a history of smoking and comorbidities, suggesting that the older the patient, the more the need for mechanical ventilation and the increased risk of death. It was also observed that the patient background and severity changed depending on the vaccination and the type of mutant strain. Although mechanical ventilation is essential for the treatment of COVID-19 severe pneumonia, it may also be a risk of ICU-AW and delirium. Further studies are needed on the possibility that COVID-19 and multimodal therapy may lead to prolonged dysfunction.

研究分野：救急医学

キーワード：敗血症

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

組織リモデリングとは生体組織の形態学的変化を意味する。これは元々構成されていた組織が何らかの刺激によって崩壊した後、再び構成される現象を指す。言い換えれば治癒過程であるとも解釈できる。ただし、リモデリングには病的変化というニュアンスが含まれている。研究代表者は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）においてもリモデリングが重要な役割を担い、患者の転帰に大きな影響を及ぼしていると考えている。

本邦における COVID-19 は、2020 年 2 月頃より本格化したように思える。次第に全国へ感染拡大が及んだ結果、当院では 2020 年 8 月に初の COVID-19 重症例が発生し人工呼吸を行った。また同年 11 月には人工呼吸器で対応困難な低酸素血症に対して、宮崎県初の体外式膜型人工肺（ECMO）を用いた。

COVID-19 重症肺炎は著明な低酸素血症を呈し、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）と診断される。呼吸管理の原則は ARDS に対する肺保護戦略を踏襲するが、COVID-19 重症例では肺コンプライアンスが比較的良好な L 型と、不良な H 型（非 COVID-19 疾患に起因する従来の ARDS と同等）の 2 種類が存在するため、L 型と H 型それぞれの病態に応じた独特な呼吸療法が求められている。具体的な呼吸管理方法は施設毎に異なる。当院 ICU においては腹臥位療法が施行される頻度が増えた印象がある。厳重な感染対策を施した上で、L 型あるいは H 型の重症患者に対して個別の呼吸管理を行うためには整備された環境に加えて高度な知識と技術が必要である。

また COVID-19 では人工呼吸から離脱後に、遷延する全身性の後遺障害を認めることが多い。明らかな併存疾患のない患者であっても、確かな回復を得るためには十分な時間が必要となる。後遺障害が発生するプロセスは不明であるが、人工呼吸などの集学的治療が影響している可能性が高い。COVID-19 に関しては未だ不明な部分が多く、詳細な検討が必要と考えられた。

2. 研究の目的

研究代表者は COVID-19 診療に直接携わっており、呼吸療法を中心とした集中治療を専門としている。ワクチン接種が広まるにつれ、診察する患者年齢が若年化していると感じている。比較的若く特記すべき併存疾患を持たない患者であっても、COVID-19 による肺炎は治癒に時間が多く必要となる印象がある。

COVID-19 では様々な後遺障害が問題となっている。高度な全身性炎症を伴う敗血症と同様に、COVID-19 において後遺症あるいは機能障害の遷延が生じるメカニズムには、組織リモデリングが関連していると予想される。本研究では 2020 年 8 月から本格化した当院 ICU における COVID-19 重症例の呼吸管理内容に関して状況調査を行った。COVID-19 の診療内容と治癒過程を検討し、さらに有害なリモデリングを制御し得る治療方法を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は後向き観察研究であり、宮崎大学医学部医の倫理委員会の承認を得た後に行われた。COVID-19 の調査として 2021 年 11 月までに宮崎大学医学部附属病院 ICU へ入院した患者を対象とした。除外基準は、①15 歳以下の小児患者、②呼吸の問題を認めず人工呼吸を受けている患者（定例手術後すぐに抜管可能者など）、③集中治療部入室前から連続して 14 日以上の上侵襲的人工呼吸が行われている患者、④その他、実施責任者が研究対象者として不適当と判断した対象者、とした。対象者の年齢、性別、既往症等の基本情報に加え、血液検査データ、画像データ、人工呼吸や腹臥位療法を含む治療内容、重症度スコア、および合併症や転帰について調査した。統計解析方法として、連続変数は t 検定、名義変数はカイ二乗検定を用いて有意水準は両側 5% とした。

4. 研究成果

宮崎県の COVID-19 対応における当院 ICU の位置づけは、一般的な呼吸管理では不十分で体外式膜型人工肺（ECMO）をも必要とする可能性がある患者を受け入れる施設として考えられていたため、比較的重症の患者が入室することとなった。

調査期間中に当院 ICU へ入室し対象となった COVID-19 患者は 34 名であった（Table 1）。

当院 ICU における COVID-19 診療は、比較的男性が多く、気管挿管を伴う人工呼吸はおよそ 80% の患者に対して行われた。診療の過程で、早期リハビリに取り組みなど積極的な離床を促していたにもかかわらず、65% の患者に四肢の筋力低下などを認め、いわゆる ICU-acquired weakness（ICU-AW）が発生した。またせん妄も効率に出現し、COVID-19 の認知機能障害への関連が示唆された。

Table 1. Background of all patients (n = 34)

Patient characteristics		Medication	
Male, n (Female)	29 (5)	Dexamethasone, n (%)	33 (97)
Age, mean (SD)	62 (13)	Heparin, n (%)	30 (88)
Height: cm, mean (SD)	167 (7)	Remdesivir, n (%)	29 (85)
Weight: kg, mean (SD)	68 (11)	Baricitinib, n (%)	11 (32)
BMI, mean (SD)	24 (3)	Tocilizumab, n (%)	3 (9)
ICU days, mean (SD)	13 (10)	Thrombomodulin, n (%)	2 (6)
Hospital days, mean (SD)	19 (12)	Favipiravir, n (%)	2 (6)
Intensive care		Nafamostat, n (%)	
Mechanical ventilation, n (%)	27 (79)	Comorbidity	
Nasal High Flow, n (%)	18 (53)	Smoking history, n (%)	21 (62)
Prone position, n (%)	11 (32)	Hypertension, n (%)	21 (62)
CHDF, n (%)	2 (6)	Emphysema, n (%)	18 (53)
ECMO, n (%)	2 (6)	Diabetes, n (%)	13 (38)
NPPV, n (%)	1 (3)	Dyslipidemia, n (%)	9 (26)
Tracheostomy, n (%)	1 (3)	Cardiovascular disease, n (%)	8 (24)
Complications and mortality		Malignancy, n (%)	5 (15)
ICU-AW, n (%)	22 (65)	Hyperuricemia, n (%)	4 (12)
Delirium, n (%)	15 (44)	Renal dysfunction, n (%)	4 (12)
Pulmonary artery thrombus, n (%)	5 (15)	Asthma, n (%)	1 (3)
In-hospital death, n (%)	6 (18)	Liver failure, n (%)	1 (3)

Table 2. Comparisons of patient background with and without mechanical ventilation

	Mechanical ventilation		P value
	n = 27	None n = 7	
Age, mean (SD)	64 (11)	52 (15)	0.0164*
ICU days, mean (SD)	15 (11)	8 (6)	0.0452*
Height: cm, mean (SD)	167 (7)	169 (10)	0.5011
Weight: kg, mean (SD)	67 (9)	73 (17)	0.4392
BMI, mean (SD)	24 (3)	25 (5)	0.6160
Emphysema, n (%)	16 (59)	2 (29)	0.2143
Diabetes, n (%)	10 (37)	3 (43)	1.0000
Cardiovascular disease, n (%)	6 (22)	2 (29)	1.0000
Smoking history, n (%)	18 (67)	3 (43)	0.3868
Hypertension, n (%)	17 (63)	4 (57)	1.0000

の目安である BMI において群間差は無かった。また肺気腫や糖尿病、喫煙歴など既往歴にも差を認めなかった。

Table 3. Comparisons of patient severity with and without mechanical ventilation

	Mechanical ventilation		P value
	n = 27	None n = 7	
SOFA score, mean (SD)	6.4 (3)	3.7 (3)	0.0855
P/F ratio, mean (SD)	162 (104)	277 (128)	0.0582
Platelet: *1000/ μ L, mean (SD)	212 (86)	202 (102)	0.8233
Bilirubin: mg/dl, mean (SD)	0.6 (0)	1.6 (3)	0.3681
Cardiovascular score, mean (SD)	0.3 (1)	0 (0)	0.0590
Glasgow Coma Scale, mean (SD)	8 (6)	15 (0)	< 0.0001*
Creatinine: mg/dl, mean (SD)	1.2 (1)	3.1 (5)	0.3038

コアは高く、酸素化の指標である動脈血酸素分圧吸入酸素濃度比 (P/F ratio) は低い傾向があったが統計学的有意差は認めなかった。中枢神経の評価項目である Glasgow Coma Scale (GCS) では人工呼吸を受けた患者で有意に低い結果となったが、これは気管挿管に伴い入院時より鎮痛鎮静薬が投与されていたことによる影響が出ていると考えられた。

Table 4. Comparisons of patient background with survivors and dead patients who received mechanical ventilation

	Survivor		P value
	n = 21	Dead n = 6	
Age, mean (SD)	61 (10)	75 (8)	0.0053*
Height: cm, mean (SD)	168 (6)	163 (7)	0.1646
Weight: kg, mean (SD)	67 (9)	67 (11)	0.9814
BMI, mean (SD)	24 (3)	25 (4)	0.4249
Emphysema, n (%)	13 (62)	3 (50)	0.6618
Diabetes, n (%)	8 (38)	2 (33)	1.0000
Cardiovascular disease, n (%)	3 (14)	3 (50)	0.1009
Smoking history, n (%)	15 (71)	3 (50)	0.3673
Hypertension, n (%)	13 (62)	4 (67)	1.0000

薬物治療はデキサメサゾン、ヘパリン、レムデシビルをはじめとする標準的治療薬が使用された。既往歴および併存疾患として、喫煙歴と高血圧を高率 (62%) に認めた。明らかな肺気腫を認めた症例は 53% であった。糖尿病や脂質異常症、および心血管疾患も比較的多く認められた。また担癌患者が含まれる傾向があった。

調査期間中に ECMO が 2 名で実施され、そのうちの 1 名を含む死亡退院は 6 名であった。

対象患者を人工呼吸された者とされていない者の 2 群に分けて、各種パラメータを比較検討した (Table 2)。

患者背景の比較では、人工呼吸を受けた群において有意に年齢が高く、また ICU 滞在日数が長かった。身長体重、および肥満度

次に人工呼吸の有無と患者の重症度の関係について比較検討を行った (Table 3)。

人工呼吸を受けた患者群で重症度スコアである Sequential organ failure assessment (SOFA) ス

さらに人工呼吸を受けた患者に限定して詳細な調査を行った (Table 4, 5)。

人工呼吸を受けた患者を生存群 (Survivor) と死亡群 (Dead) に分けて群間比較を行った。患者背

Table 5. Comparisons of patient severity with survivors and dead patients who received mechanical ventilation

	Survivor n = 21	Dead n = 6	P value
SOFA score, mean (SD)	6.4 (3)	6.5 (3)	0.9301
P/F ratio, mean (SD)	174 (109)	118 (76)	0.1764
Platelet: $\times 1000/\mu\text{L}$, mean (SD)	221 (88)	177 (77)	0.2620
Bilirubin: mg/dl, mean (SD)	0.6 (0)	0.7 (0)	0.6236
Cardiovascular score, mean (SD)	0.4 (1)	0 (0)	0.0584
Glasgow Coma Scale, mean (SD)	8 (6)	8 (6)	1.0000
Creatinine: mg/dl, mean (SD)	1.2 (1)	1.1 (1)	0.8677

景においては、年齢で統計学的有意差を認めましたが、その他は体格や既往症に差を認めなかった (Table 4)。人工呼吸を受けた生存群と死亡群の SOFA スコアの比較では、いずれも統計学的有意差を認めなかった

(Table 5)。

以上の比較検討より、当院 ICU に入室した COVID-19 患者では高齢であるほど人工呼吸を必要とするリスクが高く、かつ死亡リスクとなる可能性が示唆された。

一方、COVID-19 の変異株毎の特性や 2021 年初頭よりワクチン接種が本格化したことも加わり、経時的に患者集団の特徴や重症度が変化した印象があった。このことを確認するため、COVID-19 患者の当院 ICU 入室日と年齢および重症度 (SOFA スコア) をプロットした散布図を作成した (Fig 1)。

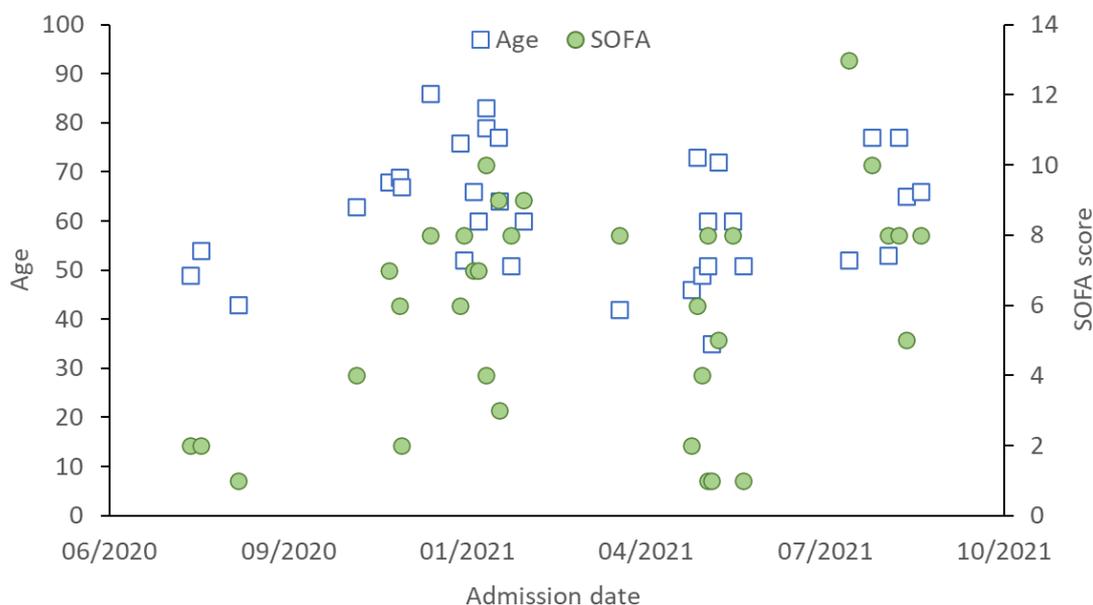


Fig 1. Date of admission, age and severity of all patients (n = 34)

患者の入室日は本邦における COVID-19 流行時期第 2 波から第 5 波に相当した。患者集団の年齢層は第 3 波が最も高い傾向があり、その後はやや若年化した。SOFA スコアは経時的に上昇傾向を認め、第 5 波では最高値を認めた。

このような変化をもたらした原因として、流行当初は活動性の高い者が感染し、次に感染が拡大した結果、高リスク群である高齢者が感染し重症化したためと考えられた。2021 年初頭に入り高齢者を優先としてワクチン接種が広まると、ワクチン未接種やより高リスク群の中老年層への感染が目立つようになり、年齢層は若年化し重症度が上昇したと考えられた。

また、ICU 入室日と腹臥位療法、酸素化 (P/F ratio) および転帰について経時変化を調査した (Fig 2)。

腹臥位療法は、当院 ICU においても従来重症肺炎の治療として行っていた実績があった。COVID-19 診療では 11 名 (32%) に対して行われたが、第 3 波以降、主に第 4 および 5 波で発生した患者に対して実施された。これは患者の呼吸状態や血行動態から勘案して適応を判断したことと、感染防御策を徹底しながら安全に腹臥位療法を行うことに馴れるまで時間が必要であったためと考えられた。

腹臥位療法の適否を判断するために P/F ratio ≤ 150 を目安としていたため、比較的重症度の高い患者で実施された。腹臥位療法を実施した COVID-19 患者ではほぼ全ての症例で酸素化の改善を認めた。しかし、特に第 5 波では腹臥位療法を行っていても死亡例が相次ぎ、これは重症化が著明であったデルタ株の影響であったと考えられた。

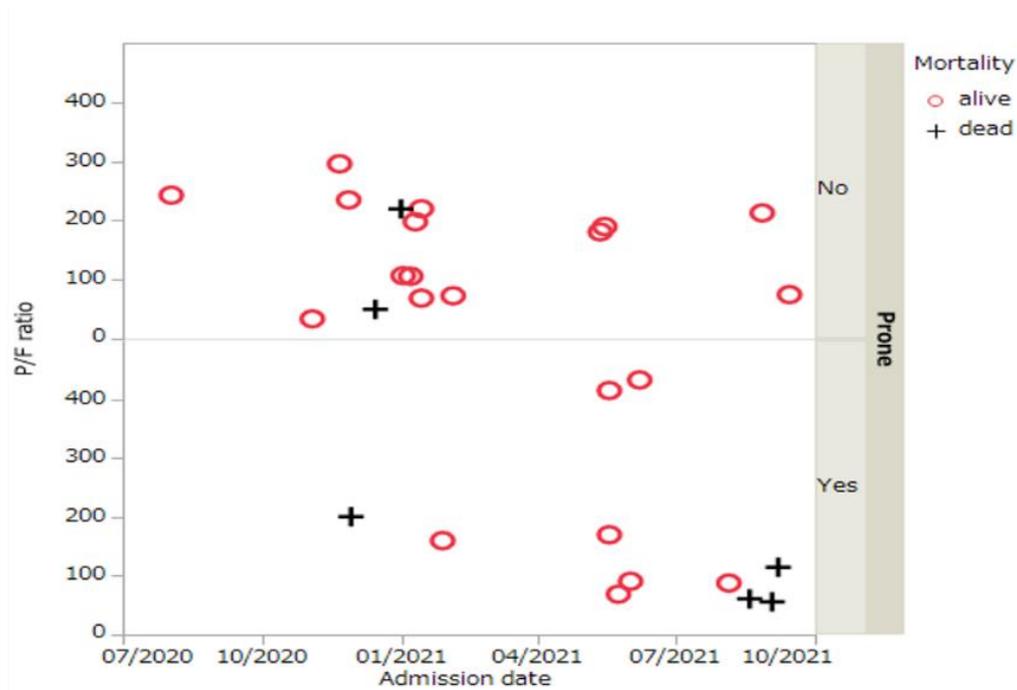


Fig 2. Prone position therapy and P/F ratio and mortality in all patients during the study

COVID-19 では様々な後遺障害が問題となっている。ICU への入室が必要となる重症患者では顕著であり、特に四肢の筋力低下を伴う全身性の運動失調 (ICU-AW) を認めた。また認知機能にも影響があり、失見当識などを呈しせん妄を発症した。

これらの合併症と侵襲的治療である人工呼吸の関係を調査するため、死亡退院の 6 名を除外した 28 名において比較検討を行った (Fig 3)。

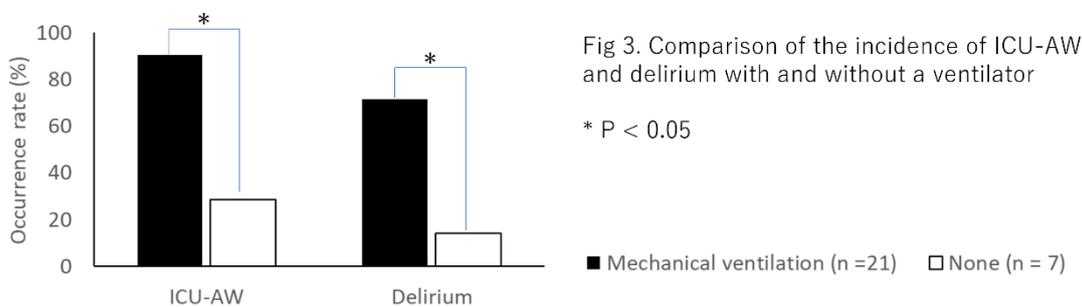


Fig 3. Comparison of the incidence of ICU-AW and delirium with and without a ventilator

* P < 0.05

ICU-AW の発生率は人工呼吸を行った群では 90.5%であり、人工呼吸を行わなかった群 (28.6%) に比べて有意に高かった (P = 0.0038)。せん妄の発生率は人工呼吸を行った群で 71.4%であり、人工呼吸を行わなかった群 (14.3%) に比べて有意に高かった (P = 0.0228)。

本研究結果から、人工呼吸はより高齢の患者で必要となると考えられる。比較的高齢な患者に対して長期間の人工呼吸 (14±13 days, mean±SD) が行われた結果、著しく高確率で ICU-AW が発生したと考えられた。また、閉鎖隔離された環境で防護服を着た医療者としてしか接触しない日常とかけ離れた状況において、鎮痛鎮静薬の影響も加わり、やはり高確率でせん妄が発生した可能性があった。

まとめとして、2021 年 11 月までに当院 ICU で治療された COVID-19 患者では、高頻度に喫煙歴や併存疾患を認め、高齢であるほど人工呼吸の必要性があり、また死亡リスクが高まる可能性が示唆された。また経時的調査よりワクチン接種や流行する変異株の種類によって患者背景や重症度が変化している様子が観察された。COVID-19 重症肺炎の治療として人工呼吸が必須であるが、一方で重篤な合併症である ICU-AW やせん妄のリスクとなっている可能性も考えられた。COVID-19 および集学的治療が機能障害の遷延を招いている可能性について、今後さらなる検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Uchimura Shuji, Taniguchi Masahiko, Nagamine Yoshihiro, Aoyama Takeshi, Nagahama Masumi, Yonaha Tetsu, Yano Takeshi, Tsuneyoshi Isao	4. 巻 28
2. 論文標題 Acute circulatory failure due to positive ventilation in plastic bronchitis after Fontan procedure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the Japanese Society of Intensive Care Medicine	6. 最初と最後の頁 15~19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3918/jsicm.28_15	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 山崎竜魅, 小田裕一, 矢野武志, 谷口正彦, 白阪哲朗	4. 巻 12
2. 論文標題 Nafamostat mesilateを用いた持続的血液濾過透析施行中の至適ACTの検討	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本急性血液浄化学会雑誌	6. 最初と最後の頁 58~63
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 矢野武志	4. 巻 44
2. 論文標題 急性肺炎の集中治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床麻酔	6. 最初と最後の頁 663-676
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 矢野武志	4. 巻 28
2. 論文標題 敗血症と組織リモデリング	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 炎症と免疫	6. 最初と最後の頁 331-337
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeshi Yano, Masahiko Taniguchi, Tetsuro Shirasaka, Isao Tsuneyoshi	4. 巻 47
2. 論文標題 Effectiveness of Soluble Recombinant Human Thrombomodulin in Patients with Severe Acute Pancreatitis Complicated by Disseminated Intravascular Coagulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation	6. 最初と最後の頁 320 ~ 326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5152/TJAR.2019.42709	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yano Takeshi, Uchimura Shuji, Nagahama Masumi, Yonaha Tetsu, Taniguchi Masahiko, Tsuneyoshi Isao	4. 巻 55
2. 論文標題 Continuous hemodiafiltration for hypernatremia and a simple formula for stepwise regulation of the sodium concentration in a dialysate	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Anesthesia	6. 最初と最後の頁 144 ~ 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jclinane.2019.01.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 矢野武志
2. 発表標題 人工呼吸の変革と成長 - COVID-19で変わったこと
3. 学会等名 九州麻酔科学会第59回大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢野武志
2. 発表標題 血行動態パラメータを用いた重症患者の集中治療管理
3. 学会等名 第49回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------