

学部長	所属長	本部長	副本部長	室長
				

令和4年 3 月 30 日

理事長 殿

学 長 殿

令和3年度“オール近大”新型コロナウイルス感染症  
対策支援プロジェクト研究報告書

標記の件に関しまして、別紙のとおり報告いたします。

また、本研究報告の内容は、近畿大学学術情報リポジトリ（KURepo）に公開する旨、承諾いたします。

1. カテゴリー	<input checked="" type="checkbox"/> 研究 <input type="checkbox"/> 開発・提案    /カテゴリーNo 15
2. 企画題目	COVID-19 関連 ARDS 治療に有効なステロイド投与法の探索

研究代表者

所 属： 医学部 呼吸器・アレルギー内科職・氏名： 医学部講師・ 佐野 安希子 

令和3年度“オール近大”新型コロナウイルス感染症  
対策支援プロジェクト研究報告書

企画題目	COVID-19 関連 ARDS 治療に有効なステロイド投与法の探索
研究者所属・氏名	研究代表者：佐野 安希子 共同研究者：佐野 博幸

1. 研究、開発・提案 目的及び内容

COVID-19 関連 ARDS の治療では、抗炎症作用を期待してステロイドや免疫調整薬の投与が試みられているが、その治療効果は一定しない。また、ステロイドの投与プロトコールは様々であり、適切なステロイドの種類や投与期間についての指標は明らかでない。そこで、当院に入院した重症 COVID-19 患者の臨床検体を用いて、適切なステロイドの種類や投与期間を in vivo で検討することを目的とした。

2. 研究、開発・提案 経過及び成果

ARDS の病態では、好中球、マクロファージ、樹状細胞を介した免疫反応が重要であることから、重症 COVID-19 患者の末梢血顆粒球（好中球）を用いて培地中で種々のステロイドを添加することによって好中球活性化の抑制程度を評価し、最も効果的なステロイドの種類や投与期間を in vivo で検討することにした。また末梢血好中球活性化の程度について臨床的指標との関連を評価した。検体採取は、COVID-19 経過中の3点（挿管時、抜管時、退院時）において行った。

<評価項目>

①当院に入院した重症 COVID-19 患者の末梢血から好中球を分離し、培地中にステロイド（プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメサゾン、ベタメタゾン）を添加し、ステロイドの種類の違いや添加期間による好中球活性化の抑制程度を比較した。好中球の活性は、Leukotriene B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>)・Matrix Metalloproteinase-8 (MMP-8) の産生、Elastase・Myeloperoxidase (MPO) 活性で評価した。

②末梢血好中球活性化の程度について下記臨床的指標 a～c との関連を評価した。

a: COVID 重症化のマーカーとして用いられる血液検査値：CRP、白血球、クレアチニン、LDH、フェリチン、トロポニン、D ダイマー、KL-6、IL-6、Thymus and activation-regulated chemokine (TARC)、インターフェロン(IFN)- $\lambda$ 3、chemokine (C-X-C motif) ligand 9 (CXCL9)、CXCL10

b: 鼻腔 COVID-19 の PCR 定量、COVID-19 に対する抗 IgG 抗体定量

c: PaO<sub>2</sub>/ FIO<sub>2</sub> 比。人工呼吸器離脱までの日数。ACU 滞在日数。30 日死亡率

<結果>

●目標症例数 20 症例のうち、10 症例の検体採取を終了した。

●デキサメサゾンが好中球の活性化を抑制するのに最も有効であった。

●重症度がより高い群（血液検査での COVID 重症化マーカー高値、重度の呼吸不全、人工呼吸器離脱までの日数が長期）では、好中球活性化の程度が大きかった。

●重症 COVID-19 におけるステロイド投与方法や、末梢血顆粒球の役割について検討した研究はこれまでになく、これによって有効な治療法探索への手掛かりを得られる可能性がある。

### 3. 本研究と関連した今後の研究、開発・提案 計画

興味深い事実として、最近、アレルギー疾患を有する患者、特に喘息などの好酸球関連疾患を有する患者は、COVID-19の重症化が少ない傾向があることが疫学的調査で指摘された(Liu S, et al. Clin Rev Allergy Immunol, 2020)。さらに、これを支持する事象として、eosinopenia (好酸球減少)がCOVID-19感染症患者に多く認められ、しかもそれが重症化や疾患の回復と関連する傾向があったことが報告された(Rosenberg HF, et al. Review Semin Immunopathol, 2021)。

好酸球は、抗ウイルス反応や免疫維持作用など恒常性を維持する調節細胞として、多面的役割を有することから、COVID-19に対する宿主防御にも関与する可能性が高い。当院の重症COVID-19患者の末梢血から好中球を分離する際、CD16抗体を用いたnegative selection法によって、好酸球も同時に得ることができる。本研究と関連した発展研究として、COVID-19重症化における好酸球の宿主防御のメカニズム探索も今後行いたいと考えている。

### 4. 研究成果の発表等

発表機関名	種類(著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
日本アレルギー学会学術大会	口頭での発表	2022年10月7～9日
日本職業・環境アレルギー学会	口頭での発表	2022年6月18～19日

### 5. 研究、開発・提案 課題の成果発表等

最終目標の論文作成にむけて、関連学会での発表を今年中に行う予定である。