令和3年1月29日発行

JCVA会誌 Vol.8 No.1 2021

心血管薬物療法

Cardiovascular Pharmacotherapy

第8巻 1号

COVID-19と心血管疾患 特集

編集委員長：認定NPO法人日本心血管協会理事・
陽だまりの丘なかむら内科　中村　真潮　院長

Hot topics

COVID-19と循環器診療
COVID-19と血栓症
COVID-19時代の脳卒中診療
COVID-19と静脈血栓塞栓症
COVID-19とRA系阻害薬
COVID-19と心筋障害
COVID-19による心理的ストレスと喫煙・過食

JCVA研究会

第7回脂質・糖代謝異常と心血管疾患
～最新知見とホットトピックス～

第8回脂質・糖代謝異常と心血管疾患
～最新知見とホットトピックス～

第5回COPD・CKD・糖尿病と心血管疾患研究会

認定NPO法人 日本心血管協会
Japan Cardiovascular Association (JCVA)

心血管薬物療法　第8巻　第1号

― COVID-19 と心血管疾患 ―

JCVA 会誌「心血管薬物療法」第八巻編集委員長
認定 NPO 法人日本心血管協会理事・陽だまりの丘なかむら内科：
中村　真潮　院長

目次

巻頭言

編集委員長のことば …… 2
中村　真潮　院長
陽だまりの丘なかむら内科

Hot topics

1）「COVID-19 と循環器診療」…… 3
杉本　匡史
三重大学医学部附属病院中央検査部

2）「COVID-19 と血栓症」…… 9
朝倉英策 [1]、小川晴彦 [2]
[1] 金沢大学附属病院　高密度無菌治療部
[2] 金沢春日クリニック / 金沢大学医薬保健学域医学類

3）「COVID-19 時代の脳卒中診療」…… 21
高下　純平、豊田　一則
国立循環器病研究センター脳血管内科

4）「COVID-19 と静脈血栓塞栓症」…… 27
山下　侑吾 [1]、山田　典一 [2]、孟　真 [3]
[1] 京都大学医学部附属病院　循環器内科
[2] 桑名市総合医療センター　循環器内科
[3] 横浜南共済病院　心臓血管外科

5)「COVID-19 と RA 系阻害薬」…… 34
甲斐　久史
久留米大学医療センター循環器内科

6)「COVID-19 と心筋障害」…… 43
長谷川　浩二、小見山　麻紀、松森　昭
国立病院機構京都医療センター展開医療研究部

7)「COVID-19 による心理的ストレスと喫煙・過食」…… 46
小見山　麻紀、長谷川　浩二
国立病院機構京都医療センター展開医療研究部

JCVA 研究会報告

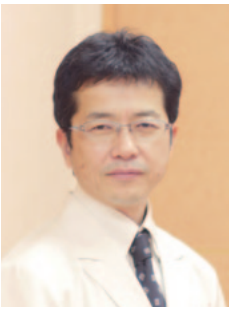
第 7 回脂質・糖代謝異常と心血管疾患 …… 52
～最新知見とホットトピックス～

第 8 回脂質・糖代謝異常と心血管疾患 …… 54
～最新知見とホットトピックス～

第 5 回 COPD・CKD・糖尿病と心血管疾患研究会 …… 57

編集委員長のことば

陽だまりの丘なかむら内科　中村 真潮



認定 NPO 法人日本心血管協会（Japan Cardiovascular Association：JCVA）の会誌「心血管薬物療法」の第 8 巻が発刊されることになりました。

Coronavirus disease 2019（COVID-19）により社会活動が制限される中、それぞれの分野では工夫がなされ、医療・医学分野でも活動が再開されつつあります。本会においても第 5 回 JCVA 学術集会が沢村達也大会長の尽力でオンラインを中心とした形式で開催され、有意義な講演、討論が行われました。また、本会の重要な事業のひとつである国民一般への理解普及活動も制約を受けていますが、公式 WEB サイト（http://j-iscp.com/）を通じてさまざまな情報発信を開始しております。

COVIT-19 の病態は、当初、肺炎などの呼吸器疾患が中心と考えられていましたが、世界各国からの報告により心血管系にも重大な影響を及ぼすことが明らかとなってきました。心血管疾患のある方が Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2（SARS-CoV-2）に感染した場合、重症化するリスクは非常に高くなりますが、心血管疾患の既往がない方でも SARS-CoV-2 への感染で心血管系に影響を受け、長期的な障害が残る可能性が指摘されています。

心血管疾患を診療、研究される方々にとって、これまで感染症はそれほど相対することの多くない領域でした。SARS-CoV-2 と心血管系との関連性の解明は、COVIT-19 を克服するために重要であることはもとより、種々の心血管病の病態解明に全く新しい視点をもたらしたという部分においても重要な事象であるといえます。

このような状況を鑑み、「心血管薬物療法」第 8 巻の特集は「COVIT-19 と心血管疾患」をテーマとして、各分野のエキスパートの先生方に現在までに明らかとなってる COVIT-19 と各心血管疾患との関連についてご執筆をいただきました。COVIT-19 は今なお猛威を振るっており、その病態解明も現在進行中ではありますが、執筆者の先生方には最新の知見を分かり易く解説いただきました。いずれの執筆者も各分野を代表する先生方であり、COVIT-19 と心血管疾患の特集としてはかなり充実したものになったと自負しております。

ご執筆いただいた先生方に改めて感謝いたしますとともに、本特集が COVIT-19 診療の役に立ち、そして今後の心血管疾患の研究の助けになることを願っております。

Hot topics

COVID-19 と循環器診療

杉本　匡史

三重大学医学部附属病院中央検査部

要旨

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症である COVID-19 の診療において、循環器疾患の合併は稀ではない。SARS-CoV-2 は心血管系の内皮細胞表面に多く発現するアンジオテンシン変換酵素Ⅱ（ACE2）を介して細胞内に取り込まれ、ACE2 のダウンレギュレーションなど様々な経路を通じて心血管イベントを引き起こすことが明らかとなってきた。本稿では COVID-19 に合併しやすい循環器疾患として心筋障害・心筋炎、心不全、血栓症、急性冠症候群、不整脈を挙げ、その発生頻度ならびに病態生理について最新の知見を踏まえて報告する。

キーワード　COVID-19、内皮細胞、急性期合併症、慢性期後遺症

はじめに

本邦の統計[1]（厚生労働省 2020 年 2 月 1 日から 7 月 22 日）（図 1）ならびに中華人民共和国からの報告[2]では加齢に伴い COVID-19 の致死率が上昇すると報告されており、加齢によって増加する基礎疾患（高血圧症、糖尿病など）および心血管疾患（冠動脈疾患、心房細動、心不全など）の合併が COVID-19 の重症度ならびに致死率と関連することが報告されている[3-7]。SARS-CoV-2 が細胞膜表面のアンジオテンシン変換酵素Ⅱ（ACE2）を介して細胞内に取り込まれる点、ならびに ACE2 が心血管系と免疫系の両方において重要な役割を果たしている点[8,9]から、COVID-19 と心血管系には双方向性の関連がある可能性が示唆されている[10]。実際に、ACE2 は肺、腎臓、心臓、血管に多く発現しており[8,9]、心臓や冠動脈での ACE2 発現は肺よりも多いと報告されている[11]。また、診断に至った COVID-19 の致死率が 2.3％と報告された対象において、心血管疾患で 10.5％、慢性呼吸器病で 6.3％、がんで 5.6％の致死率が報告されており、心血管疾患の合併が患者予後に強く影響していることが示唆されている[2]。このように、基礎疾患や心血管疾患が患者の重症度および予後に影響することが明らかになってきた中で、COVID-19 治療中の心血管イベントについても多くの報告がなされるようになってきた。

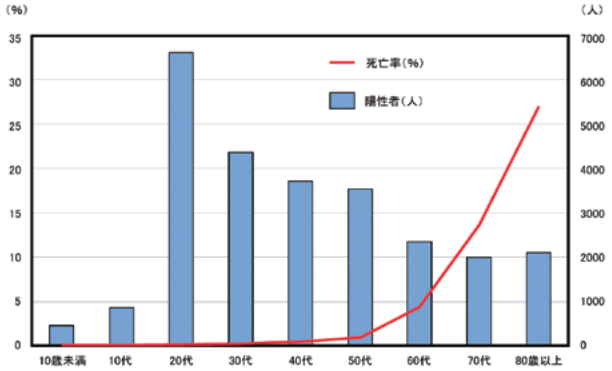


図 1　本邦の COVID-19 における年齢別陽性者数と死亡率

心筋障害・心筋炎

COVID-19 流行の中心地であった武漢からの初期の報告（2020 年 1 月から 2 月）において、COVID-19 に心筋障害が高頻度で合併することが報告されている[12]。これまでの報告から COVID-19 では多くの症例で BNP/NT-proBNP 値およびトロポニン値が共に軽度上昇することが知られてきており、軽度の上昇は急性心不全や急性冠症候群を直接支持するものではなく、全身状態を反映した心臓の負荷ならびに障害を意味していると解釈されるようになって

きている[13]。ニューヨーク市の報告（2020 年 2 月から 4 月）において、COVID-19 入院患者の入院 24 時間以内の血中トロポニン I 値は 64％の患者で正常範囲、16.6％の患者で軽度上昇、19.4％の患者で高値を示しており、計 36％の患者で異常値を示していた[14]（図２）。同研究では加齢、心血管疾患がトロポニン I 高値と関連しており、高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病の合併もトロポニン I 高値と関連する傾向にあったが喘息やがんに関しては傾向を認めず、トロポニン I 値は軽度上昇であっても患者予後（死亡、自宅退院など）の強い予測因子であったと報告されている。また、ニューヨーク市とミラノからの報告（2020 年 3 月から 5 月）では入院時または入院中に経胸壁心エコーを行われた COVID-19 入院患者 305 名において 118 名が入院時トロポニン高値、72 名が入院中トロポニン高値を示しており、計 190 名（63％）に心筋障害を認めたと報告されている[15]。同研究において患者を 3 群（トロポニン基準値内、トロポニン高値かつ心エコー異常なし、トロポニン高値かつ心エコー異常あり）に分けて比較すると 3％、18％、35％の順に院内死亡率が上昇しており患者予後と関連したと報告されている。一方で、患者背景や臨床所見を含めた多変量解析においては『トロポニン高値かつ心エコー異常あり』という群のみで院内死亡率の上昇を認めており、トロポニン値と心エコーとの組み合わせによるリスク層別化の重要性が示唆されている。COVID-19 に伴う心筋障害の病態生理に関しては現時点で不明な点は多いが、SARS-CoV-2 の心筋細胞（cardiomyocyte）への直接浸潤に関しては否定的と考えられている一方、心筋層（myocardium）への直接浸潤は起きていることが報告されている[16-19]。また、SARS-CoV は感染により ACE2 をダウンレギュレーションすることが既に知られており、SARS-CoV-2 においても同様の機序が働くと考えられている[20-22]。ACE2 には心血管系を保護する役割があり[8]、ACE2 が多く発現していることで SARS-CoV-2 の直接標的となる内皮細胞が肺、腸、心臓、腎臓に多く分布していることから[23]、SARS-CoV-2 の感染を契機とした内皮細胞における ACE2 のダウンレギュレーションが心血管イベントの病態生理に深く関与していることが示唆されている。

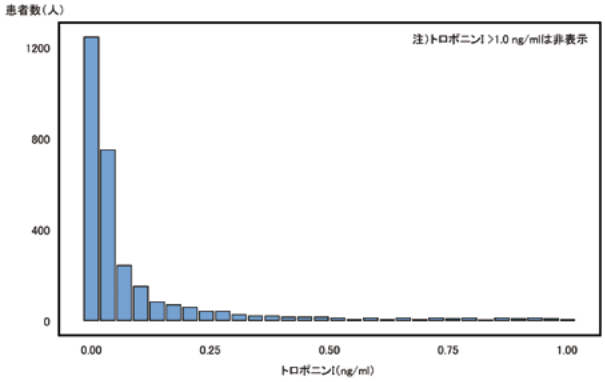


図 2　COVID-19 入院患者の入院 24 時間以内の血中トロポニン I 値

心不全

COVID-19 に合併する心不全に関しては、基礎疾患や心血管疾患の合併により発症頻度が増加するとともに、感染症による発熱、敗血症、低酸素、電解質異常なども発症の要因となる。さらに COVID-19 の主病態である急性呼吸窮迫症候群（ARDS）との鑑別が臨床的に困難である場合も多く、全身状態を踏まえて総合的に評価する必要がある。COVID-19 の急性期心エコー所見においては心筋の浮腫を反映した左室壁厚の増大を認める場合があり、4-7 日ほどで改善すると報告されている[13]。心エコー検査における右室機能障害の出現は COVID-19 で頻度の高い所見であるが、肺血栓塞栓症。低酸素性肺血管収縮、高い呼気終末陽圧（PEEP）による人工呼吸器管理などによって出現しうるため原因を推定することが重要とされている[13]。武漢からの報告（2020 年 2 月から 3 月）によると入院中に経胸壁心エコーを行った COVID-19 入院患者連続 120 例において、右室機能の指標である右室長軸ストレイン値、右室面積変化率、三尖弁輪収縮期移動距離の 3 指標は性別および ARDS の有無を補正した多変量解析において院内死亡を予測し、特に右室長軸ストレイン値の予後予測能が優れていたと報告されている[24]。COVID-19 の回復期ならびに慢性期の心筋障害に関しては今後の報告が待たれるが、心疾患がなく比較的軽症の COVID-19 患者連続 100 例に対して回復後に心臓 MRI を行った研究では、診断後 2-3 か月経過した状態であっても 71％で高感度トロポニン T 値の上昇を認め、78％で心臓 MRI における何らかの異常所見（心筋 native T1 上昇：73%、心筋 native

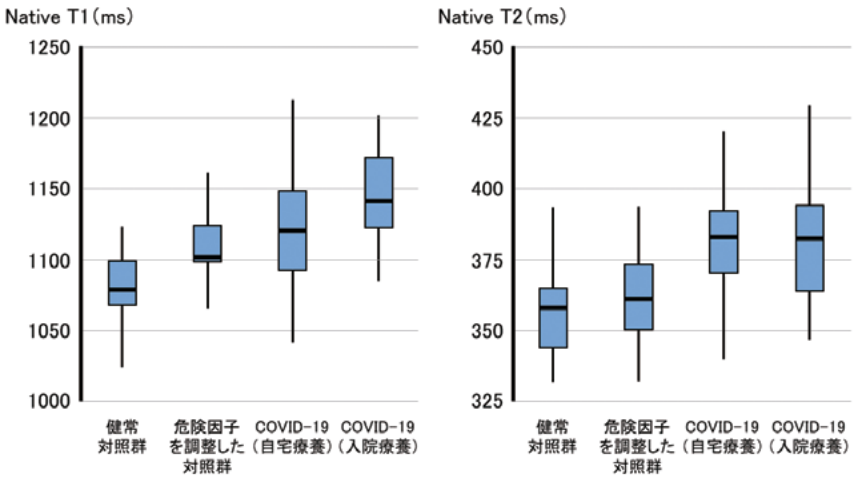


図 3　COVID-19 回復期の心臓 MRI 所見

T2 上昇：60%、ガドリニウム遅延造影：32％）を認めたと報告されており[25]（図３）、COVID-19 関連心血管後遺症の頻度ならびに病態生理に関する報告を引き続き注目していく必要がある。

血栓症

COVID-19 では凝固異常による血栓塞栓症の合併が多く報告されており、D-dimer 値の上昇、血小板数の中等度低下、軽度のプロトロンビン時間延長を伴うことが報告されている[26]。D-dimer 値の上昇は COVID-19 の重症度ならびに予後と強く関連することが報告されており[27,28]、フィブリノゲン値ならびに第 8 因子の上昇も伴うことから過凝固の状態が予後に関連すると考えられている[10]。深部静脈血栓症（DVT）ならびに肺動脈血栓塞栓症の合併は多く報告されており、連続 12 例の剖検では生前に DVT が疑われていなかったにも関わらず、7 例（58％）で DVT を認め、4 例で肺血栓塞栓症が直接死因であったと報告されている[18]。また、静脈系だけではなく大血管や四肢の動脈においても血栓症の報告がなされている[29,30]。COVID-19 患者に対する抗凝固療法の治療効果に関して十分なデータはそろっていないが、ニューヨーク市からの観察研究（2020 年 3 月から 4 月）では、2773 例の COVID-19 患者のうち 28％で抗凝固療法（投与経路にかかわらない）を受けており、人工呼吸器を必要とした患者で抗凝固療法を受けている頻度が高かった（29.8％ vs. 8.1% 非人工呼吸群）。同研究で、人工呼吸器を必要とした 395 例を対象に解析すると、抗凝固療法群で院内死亡率が 29.1％、生存期間の中央値が 21 日であるのに対して、非抗凝固療法群では院内死亡率が 62.7％、生存期間の中央値が 9 日であり、危険因子を補正した場合においても抗凝固療法は予後の改善に寄与する可能性が示唆された[31]（図４）。COVID-19 に対する抗凝固療法の治療効果に関しては、ランダム化比較試験などによる評価を待つ必要はあるが、現時点のエビデンスとしては重症例において予後改善効果が期待できる治療法であると考えられる。

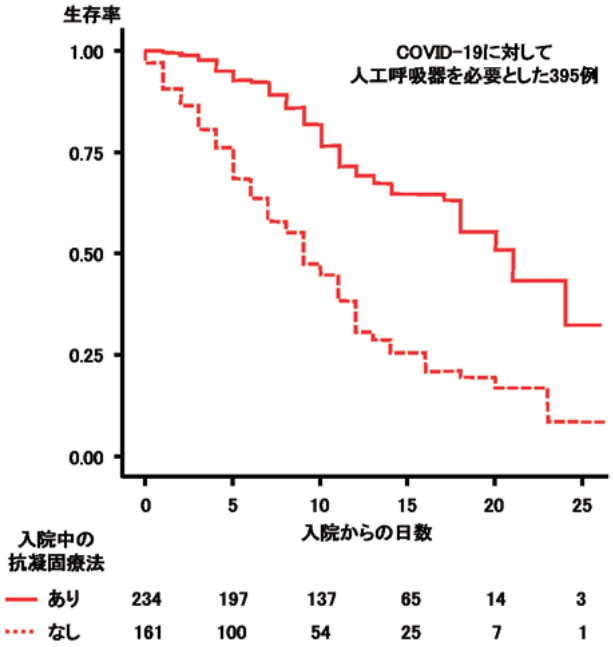


図 4　抗凝固療法の有無で群別した院内死亡率（観察研究）

急性冠症候群

COVID-19 に限らず感染症は急性冠症候群（ACS）の契機となりうることが知られており、COVID-19 においても ACS を合併した症例が多く報告されてきている。ロンドンからの報告（2020 年 3 月から 5 月）によると、連続 115 例の ST 上昇型心筋梗塞（STEMI）（ただし自己心拍再開しなかった院外心停止は除外）において、33.9％の患者に COVID-19 を認め、COVID-19 群では高血圧症（72％ vs. 42%）、糖尿病（46％ vs. 26%）、脂質異常症（62％ vs. 37%）、冠動脈形成術の既往（23％ vs. 7%）を有する割合が高く院外心停止（自己心拍再開あり）の割合も高かった（28％ vs. 9%）と報告されている [32]。同研究によると、COVID-19 群では非 COVID-19 群と比べて高感度トロポニン、D-dimer、CRP が高値でありリンパ球数が低値であった。さらに COVID-19 群では多枝血栓症（18％ vs. 0%）およびステント内血栓症（10％ vs. 1%）の合併率が高く、血栓形成性の高さが示唆された。院内死亡については P=0.1（17.9％ vs. 6.5%）（図５）と有意差はつかなかったものの COVID-19 群では高い院内死亡率を認めることから、COVID-19 合併 ACS については救命率を上げるためのさらなる研究が必要と考えられる。

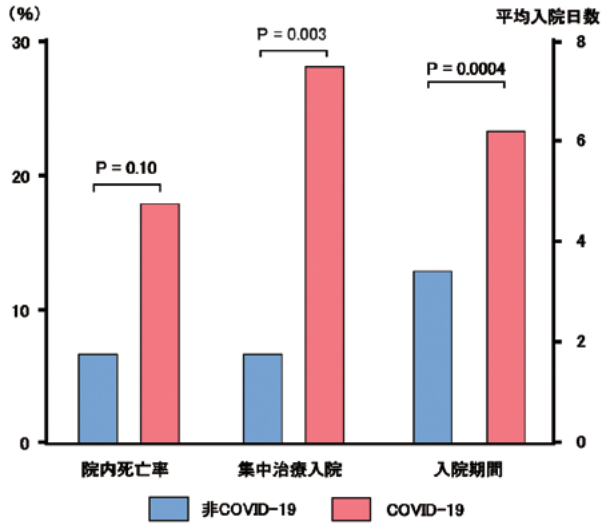


図 5　COVID-19 の有無で群別した ST 上昇型心筋梗塞の予後と重症度

不整脈

動悸症状は発熱、咳に次いで多い COVID-19 の自覚症状であり [33]、COVID-19 における不整脈の合併は稀ではない。COVID-19 重症例では不整脈を多く合併すると報告されているが、どのような不整脈が重症度や予後に関連するかについては不明な点が多い。また心不全と同様に感染症による発熱、敗血症、低酸素、電解質異常などが発症に関与し、さらに COVID-19 治療薬の影響により発症する不整脈もあるため因果関係を評価する際に注意を必要とする [10]。治療薬に関しては特にヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンとの併用に伴う致死性不整脈の危険性が懸念されている。ニューヨーク市からの観察研究（2020 年 3 月）では、ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンの 2 剤併用、いずれか単剤、および不使用の 4 群を比較した際に、院内死亡に有意差は認めなかったが院内心停止の頻度が 2 剤併用群で不使用群と比較して高く（調整オッズ比 2.13）、ヒドロキシクロロキン単剤群でアジスロマイシン単剤群と比較して高かった（調整オッズ比 2.97 ）と報告されている [34]。

まとめ

COVID-19 の病態解明が進むなかで、心血管系の内皮細胞表面に多く発現する ACE ２を介した SARS-CoV-2 の感染が ACE2 のダウンレギュレーションなど様々な経路を通じて心血管イベントを引き起こすことが明らかになってきた。COVID-19 急性期および回復期の心筋障害は稀な病態ではなく、患者の重症度ならびに予後と直結する可能性が示唆されている。依然として COVID-19 回復後の慢性期に関しては十分な情報は得られていないが、既に COVID-19 後遺症とよばれる症状・所見が報告されてきており、COVID-19 心血管後遺症の出現に対して今後十分な注意を払っていく必要がある。

引用文献

1) https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000651933.pdf
2) Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel

Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. China CDC Weekly 2020,2:113-122.
3) Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. JAMA Cardiol 2020;5:831-840.
4) Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. Circulation 2020;141:1648-1655.
5) Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. J Am Coll Cardiol 2020;75:2352-2371.
6) Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol 2020;17:259-260.
7) Han Y, Zeng H, Jiang H, et al. CSC Expert Consensus on Principles of Clinical Management of Patients With Severe Emergent Cardiovascular Diseases During the COVID-19 Epidemic. Circulation 2020;141:e810-e816.
8) Jiang F, Yang J, Zhang Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: novel therapeutic targets. Nat Rev Cardiol 2014;11:413-426.
9) Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. Trends Pharmacol Sci 2004;25:291-294.
10) Nishiga M, Wang DW, Han Y, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. Nat Rev Cardiol 2020;17:543-558.
11) GTEx Portal (ACE2). Gene expression for ACE2 https://www.gtexportal.org/home/gene/ACE2 (2020).
12) Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol 2020;5:802-810.
13) Rudski L, Januzzi JL, Rigolin VH, et al. Multimodality Imaging in Evaluation of Cardiovascular complications in Patients with COVID-19. J Am Coll Cardiol 2020;76:1345-1357.
14) Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. J Am Coll Cardiol 2020;76:533-546.
15) Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. J Am Coll Cardiol 2020;76:2043-2055.
16) Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med 2020;8:420-422.
17) Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. Eur J Heart Fail 2020;22:911-915.
18) Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. Ann Intern Med 2020;173:268-277.
19) Schaller T, Hirschbühl K, Burkhardt K, et al. Postmortem Examination of Patients With COVID-19. JAMA 2020;323:2518-2520.
20) Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. Eur J Clin Invest 2009;39:618-625.
21) Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. Nature 2005;436:112-116.
22) Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat Med 2005;11:875-859.
23) Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet 2020;395:1417-1418.
24) Li Y, Li H, Zhu S, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients With COVID-19. JACC Cardiovasc Imaging 2020;13:2287-2299.
25) Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol 2020 Jul 27 (in press).
26) De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. Eur Heart J 2020;41:2083-2088.

27) Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020;395:1054-1062.
28) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;382:1708-1720.
29) Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. N Engl J Med 2020;382:e60.
30) Bellosta R, Luzzani L, Natalini G, et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. J Vasc Surg 2020 Apr 29 (in press).
31) Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. J Am Coll Cardiol 2020;76:122-124.
32) Choudry FA, Hamshere SM, Rathod KS, et al. High Thrombus Burden in Patients with COVID-19 Presenting with ST-Elevation Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 2020;76:1168-1176.
33) Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. Chin Med J 2020;133:1025-1031.
34) Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. JAMA 2020;323:2493-502.

Hot topics

COVID-19 と血栓症

朝倉英策[1)]、小川晴彦[2)]

[1)] 金沢大学附属病院　高密度無菌治療部　病院臨床教授
[2)] 金沢春日クリニック / 金沢大学医薬保健学域医学類　臨床教授（学外）

要旨

COVID-19 の病態は、サイトカインストームの進行、血栓症の合併、播種性血管内凝固（DIC）の合併によって悪化する。COVID-19 の凝固線溶異常としては、D- ダイマーの上昇に関する報告が最も多く、予後との関連が論じられている。ただし D- ダイマーのみでの評価には限界もある。また、凝固線溶病態は時に短期間に変動するために、検査の意義を理解した上で定期的な検査が望まれる。COVID-19 に合併した DIC の病態は、敗血症性 DIC とは大きく異なっており、血栓と出血の両病態に注意すべきである。COVID-19 の血栓症には、マクロ血栓症とミクロ血栓症があるが、特に後者の生存中診断は凝固線溶マーカーに依存することになる。COVID-19 の治療は、抗ウイルス治療、サイトカインストーム対策、血栓症対策に分類される。画一的な治療を行うのではなく、重症度、病期にもっとも適した治療法を選択すべきである。ヘパリン・ナファモスタット併用療法は、今後の展開に期待したい。線溶療法や吸着療法は今後の検討課題である。

キーワード　新型コロナウイルス感染症、COVID-19、播種性血管内凝固、DIC、血栓症

COVID-19 とは

新型コロナウイルス感染（Coronavirus Disease 2019：COVID-19）は、Severe Acute Respiratory Syndrome Coronaviruses 2（SARS-CoV-2）に起因する感染症である。感染者の 8 割では軽症ないし無症状であるが、2 割の感染者では重症化し、2 ～ 5%で死に至る。女性と比較して男性に感染者が多いことや、高齢者や、並存症（心血管疾患、高血圧症、糖尿病、肥満など）を有している場合に重症化しやすいことは良く知られている[1-3)]。また、何らかの遺伝的な要素もあると考えられる。実際、SARS-CoV-2 に対する免疫学的反応の性差[4)]、血液型 O 型での感染者が比較的少ないこと[5)]が報告されている。

死因としては呼吸不全が最も多いが、過剰な免疫・炎症反応いわゆるサイトカインストームを伴った凝固活性化、血栓症や播種性血管内凝固（DIC）の発症、多臓器不全への進展も死因となる[6, 7)]。特に、血栓症や DIC は病態の急激な悪化につながる可能性がある。

COVID-19 関連の凝固異常

COVID-19 の凝固線溶異常と関連して最も多くの報告が見られているのは、血中 D- ダイマーの上昇である。D- ダイマーの上昇と、予後との関連を論じた報告は多い[2, 6, 8)]。

D- ダイマーは、安定化フィブリン（XIII 因子で架橋化したフィブリン）の重合体がプラスミンによって分解された結果として血中に生じる。つまり、凝固活性化によって体内に血栓が形成されて、それが線溶活性化によって分解されることで生じる。多くの論文では、D- ダイマーの上昇は重症度と関連すると報告されている。しかし、もし生体内に大量の血栓が形成されてもそれが溶解されない病態（生体にとっては最重篤）では、D- ダイマーの上昇は軽度にとどまる可能性がある。具体的には、敗血症に合併した線溶抑制型 DIC[9)] では、死亡するような重症例でも D- ダイマー上昇は比較的軽度である。D- ダイマーの上昇度は重症度と相関すると短絡的に評価することは、病態把握の誤認につながる可能性がある。

凝固線溶病態の変動

図 1 は、COVID-19 患者において、生存例と死亡例に分類して、凝固線溶病態を追跡している[6]。多くの凝固線溶マーカーで検討しているのみでなく、定期的に追跡している点で、極めて価値のある報告である。COVID-19 の凝固線溶病態を論じたほとんどすべての報告でこの論文が引用されている。この論文では３つのポイントがある。

1）死亡例における DIC の合併

DIC の合併率は、生存例では 0.6％であるのに対して、死亡例では 71.4％と報告されている[6]。重症例における DIC の合併率が高いと判断される。換言すれば、生存例では DIC 合併はほとんど見られていない。

死亡例における Day10、14 における高度な凝固線溶異常が注目される。FDP ＞ 100μg/mL、D- ダイマー 20μg/mL 程度、フィブリノゲン 100mg/dL 程度になっている。FDP が著増するのに対して D- ダイマーの上昇は軽度なために、FDP と D- ダイマーの間に乖離現象が見られている。PT は延長しているが、APTT の延長はあまり目立たない。アンチトロンビンの低下も目立たない（80％以上を維持）（図 1）[6]。

これらの所見は、敗血症に起因する線溶抑制型 DIC とは大きく異なっており、むしろ線溶亢進型 DIC に一致した所見である[9]。線溶抑制型 DIC では、FDP や D- ダイマーの上昇は比較的軽度であり、炎症反応のためフィブリノゲンの低下がみられることはほとんどないが、COVID-19 での重症例では大きく様相が異なっている。つまり、COVID-19 の死亡例における末期では、線溶亢進型 DIC の血液検査所見と極めて類似している[10, 11]。

2）入院時の D- ダイマーによる予後予知

入院時の D- ダイマーの値によって、COVID-19 の予後を推測できるという報告は他にも多数存在するが[2,8]、この論文はその先駆け的な論文である[6]。ただし、より正確な評価のためには、経時的な血液凝固検査の追跡は不可欠と考えられる。

3）凝固線溶病態のダイナミックな変動

興味あることに、Day7 と 10 では大きなマーカーの変動に差異が見られている（図 1）[6]。つまり、死亡例では、Day7 におけるフィブリノゲンは 400mg/dL 程度と高値傾向であるが、Day10 までのわずか 3 日間で 100mg/dL 程度にまで急降下している。FDP や D- ダイマーもわずか 3 日間で急上昇している。一方で、生存例では、この同じ期間での変動はほとんどない。

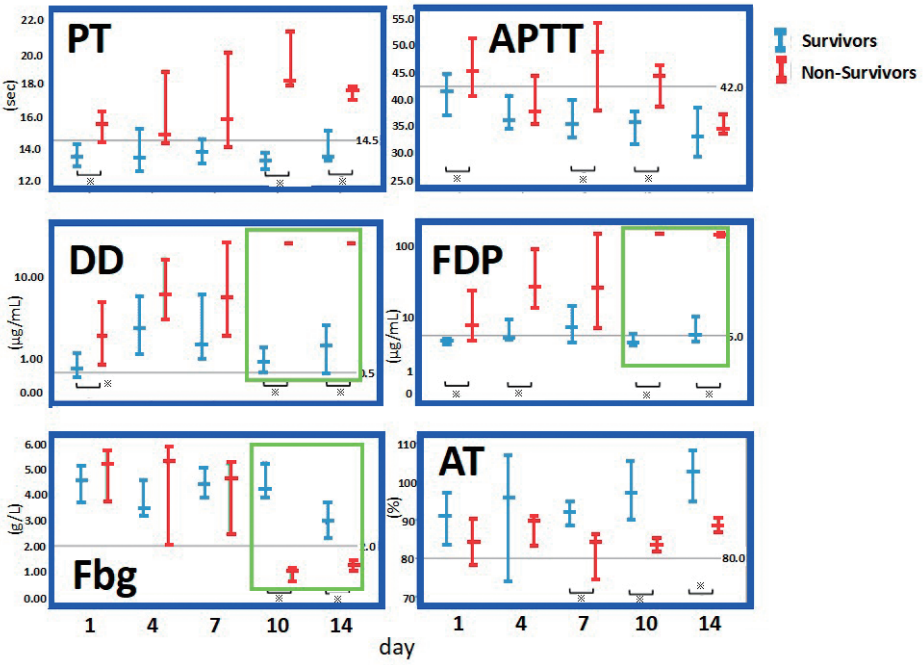


図 1　COVID-19 における凝固線溶病態の経時的変動（文献 6 より作図）
DD:D- ダイマー、Fbg: フィブリノゲン、AT：アンチトロンビン

つまり、凝固線溶マーカーを経時的に追跡していないと、病態の変化を見逃すことになる。当然、病態が変われば治療方法も変化する（変化する病態にあわせて治療方法を選択する）必要がある。線溶亢進型 DIC の病態の時期には、大出血に注意が必要である。

このように、COVID-19 では短期間に凝固線溶病態が急激に変化する可能性がり、2（～ 3）日毎の追跡が必要である。

COVID-19 では、血栓症（特に静脈血栓塞栓症）の発症率が高いことが注目されており確かに患者の重症度と関連することが多い[12]。しかし、死亡するような超重症例（剖検例）では、血栓のみならずかなりの出血が観察されている[13]。つまり、超重症例では線溶抑制型 DIC から線溶亢進型 DIC に変貌している可能性があり、今後の検討課題である[10]。

COVID-19 で必要な凝固検査

COVID-19 における凝固線溶病態を正しく評価するためには、表 1 に示した検査を行うことが肝要である。一流誌での報告でも、D- ダイマーや PT の検討があっても、フィブリノゲン、FDP、APTT などでの検討はほとんどなされていない。

COVID-19 では APTT の延長が高頻度に見られ、高率にループスアンチコアグラントが見つかっている。COVID-19 における APTT 検査は、ヘパリンモニタリング以外に、ループスアンチコアグラントのスクリーニングの意義もあることを知っておきたい。

線溶亢進型 DIC では、D- ダイマーよりも FDP の方が良好な感度で変動する[6, 10]。FDP、D- ダイマーの両者の測定を行うことによって、線溶亢進型 DIC における両者の乖離現象を確認することもできるために、可能な限り両者の測定を行いたい。

フィブリノゲンは、経時的に追跡することで、DIC の病型の変化もチェックしうる。特に、急激にフィブリノゲンが低下した場合には、線溶抑制型 DIC から線溶亢進型 DIC に病型が変化している可能性がある。

凝固活性化マーカーであるトロンビン - アンチトロンビン複合体（TAT）、線溶活性化マーカーであるプラスミン -α2 プラスミンインヒビター複合体（PIC）は、COVID-19 における凝固線溶病態を正確に評価する上で、必須のマーカーである。これらのマーカーを測定することによって、COVID-19 の凝固線溶病態が一気に明確になるであろう。PIC が著明に上昇した DIC 合併症例では、α_2PI が半減以下に低下すると大出血を来たしやすいために注意が必要である。なお、アンチトロンビン活性が著明に低下した症例においては、TAT の感度が低下する懸念がある。そのような場合は、可溶性フィブリン（soluble fibrin：SF）による評価が有用かもしれない。

COVID-19 の重症例では extracorporeal membrane oxygenation（ECMO）が必要になる場合がある。Day 60 まで追跡できた ECMO 使用症例を検討した Schmidt らの報告からは、死亡率 31％、さらに大出血 42％、出血性脳梗塞 5％であった[14]。出血の有害

表 1　COVID-19 で行うべき凝固線溶検査

マーカー	検査の意義
血小板数	・種々の原因で低下（本文参照）
PT	・ビタミン K 欠乏症のスクリーニング検査（PIVKA-II で確定診断） ・肝不全の評価
APTT	・未分画ヘパリンのモニタリング ・ループスアンチコアグラントのスクリーニング検査 ・後天性血友病のスクリーニング検査
フィブリノゲン	・DIC（特に線溶亢進型 DIC）の診断。2 ～ 3 日での短期間での急降下に注意する。 ・上昇すれば血栓傾向 ・肝不全の評価
FDP/D- ダイマー	・DIC（特に線溶亢進型 DIC）の診断。2 ～ 3 日での短期間での急上昇に注意する。線溶亢進型 DIC では、FDP は著増するが D- ダイマーは軽度から中等度の上昇にとどまるために、FDP と D- ダイマーの間に乖離現象がみられる。 ・マクロ血栓症＆ミクロ血栓症の診断 ・肺障害を反映
アンチトロンビン	・肝不全の評価 ・DIC 合併例で低下していれば、アンチトロンビン濃縮製剤投与を考慮。
TAT	・凝固活性化の評価
PIC	・線溶活性化の評価
α_2PI	・PIC 著増例で α_2PI が著減していれば、大出血を来たしやすい。
VWF 抗原＆活性	・後天性 von Willebrand 症候群のスクリーニング検査。後天性 von Willebrand 病では、VWF 抗原量に比較して、VWF 活性が低下する。

（文献 10 より作成）

事象がなければもう少し良い成績を期待できると考えられる。ECMO 装着時の出血症状は、ECMO の回路を循環させる際に使用するヘパリンによる有害事象と考察されやすい。しかし、Schmidt らの論文に読むとその抗凝固療法の強度は適切であり[14]、出血の主因とは考えにくい。したがって、ECMO 使用下の出血の理由として、以下の機序を考えておかなければならない。

1) 線溶亢進型 DIC の合併：前述。
2) 血管内皮炎：COVID-19 では特に重症例ほど血管内皮炎[15]が高度であり、血管脆弱性をきたしていると考えられる。
3) 後天性 von Willebrand 症候群：ECMO などの体外循環時には、高ずり応力によって、von Willebrand 因子の large multimer が分解されることが知られている[16, 17]。この場合、von Willebrand 因子抗原量に比較して von Willebrand 因子活性が低下する。確定診断のためには、von Willebrand 因子マルチマー構造解析が必要である。

COVID-19 では、血栓症のみならず出血の合併症も見られやすく、それらの対策のためにも、表 1 に示した検査を繰り返し行うことが必要である[18]。

マクロ血栓症

COVID-19 では、強い血栓傾向を背景に動脈血栓症も静脈血栓症も報告されている。具体的には、動脈血栓症としては脳梗塞、心筋梗塞、四肢動脈血栓症など、静脈血栓症としては深部静脈血栓症（deep vein thrombosis：DVT）、肺血栓塞栓症（pulmonary thromboembolism：PTE）などが報告されている。一般的に、DVT と PTE は同時に発症することもあり、合わせて静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism：VTE）と呼称されてきた。この中で、COVID-19 において最も多いのは VTE 特に PTE である[19]（図 2）。

また、COVID-19 の VTE の特徴として、DVT の血栓が飛来して発症する PTE もあるものの、それ以上に多いのは、DVT がなくても PTE を発症することがある点である。正確には、肺塞栓（DVT 有り）（pulmonary embolism：PE）よりも、肺血栓（DVT 無し）（pulmonary thrombosis：PT）の方が多い。

ICU に入室になった重症 COVID-19 症例 184 名の検討では、血栓症 75 例の発症が見られている。血栓症の内訳は、PTE 65 例、DVT 3 例、脳梗塞 5 例、全身性の動脈塞栓症 2 例であった。やはり、重症例での血栓症は PTE が圧倒的に多い（DVT はあま

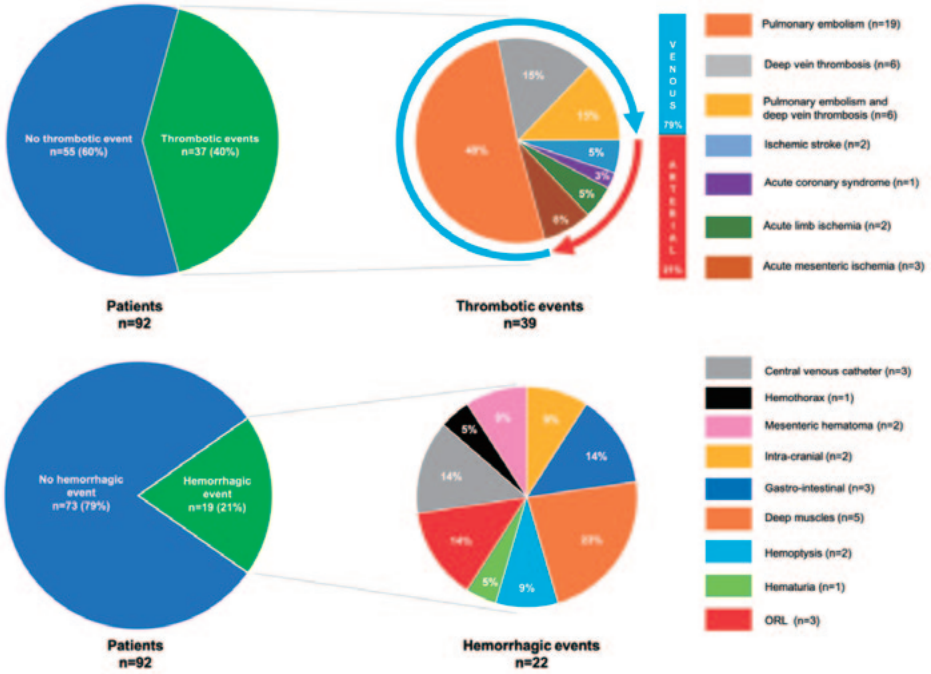


図 2　COVID-19 における血栓と出血の部位
（文献 19 より引用）

り多くない)。なお、抗凝固療法の予防投与は、血栓症発症の抑制に繋がっていなかった[20]。

ICU 入院例（重症例）と一般病棟入院例（軽症例）に分類して検討した報告があるが、ICU 入院例では約６割に VTE が見られ、一般病棟入院例では約１割に VTE が見られている[21]。ICU 患者では入院 3 週間までは VTE の累積発症率は漸増、一般病棟では 1 週間までは漸増しているが、どちらの群においてもその後の新規発症は見られていない。つまり、入院早期の時点での VTE 対策が特に重要と考えられる。なお、この報告でも予防的に抗凝固療法が行われていても VTE を発症していた。

今後、日本からの血栓症発症率に関する報告が待たれるが、どの水準まで検査が実施されたかに留意して正しい情報を集積しなくてはならない。例えば、人工呼吸器や ECMO 管理中の患者では脳梗塞発症を見逃しやすく速やかな画像診断がなされない可能性がある。あるいは、胸部造影 CT や下肢静脈エコー検査が行われていないと、VTE の確定診断はできない。COVID-19 の医療機関内感染のリスクと、どこまで精力的に血栓症診断を行うかに関しては、ジレンマがある。

ミクロ血栓症

VTE などのマクロ血栓症は造影 CT などの画像で診断することが可能であるが、画像では診断できない顕微鏡レベルでの多発性のミクロ血栓症の存在が剖検による検討で明らかになっている。

Fox らの剖検例での検討では、肉眼所見としては、肺の末梢血管の血栓、右心室の拡大が見られているが、同時に鏡見所見として、肺細小動脈や肺細小静脈にも血栓が多発している[13]。これらの血栓はフィブリンと血小板の両成分が含有された血栓である。血管内皮障害を伴っているために、肺において血栓性微小血管障害（thrombotic microangiopathy：TMA）の病態が加味されている可能性もあるが、この点は今後の検討課題である。

Lax らの剖検による検討においても、11 例中 10 例では、予防的抗凝固療法が行われていたにも関わらず、全例で、肺の小～中動脈に血栓が見られ、8 例では梗塞をきたしていた[22]。どの症例も生前には、VTE の診断はなされていなかった点も注目される。

Carsana らの剖検例での検討（N=38）では、肺細小動脈内にいわゆるミクロ血栓（血小板とフィブリン含有）が 33/38 例（87％）で観察されている[23]。検討可能であった 26 例全例で、D- ダイマーは正常上限の 10 倍以上に上昇していた。この報告で注目されるのは、血栓症の存在のみならず肺胞出血も同頻度 33/38 例（87％）見られている点である。この論文では線溶活性化を正確に評価するためのマーカーは測定されていないが、死亡例では線溶亢進型 DIC の病態になっていた可能性がある。

COVID-19 またはインフルエンザに起因する ARDS を比較した興味ある報告がある[24]。COVID-19 とインフルエンザのいずれにおいても、びまん性肺胞障害（diffuse alveolar damage：DAD）の所見が得られていた。ただし、COVID-19 では、高度の血管内皮障害（内皮細胞内にウイルスの存在、細胞膜の破壊）、微小血管障害を伴う広範囲な血栓が見られ、特に肺胞毛細血管レベルで比較すると微小血栓形成の程度は、インフルエンザでの９倍に及ぶなど、COVID-19 の肺における高度な血栓形成が際立っていた。血管新生に関しては、COVID-19 はインフルエンザの 2.7 倍であったが、新生血管は正常機能を有しておらず、血栓形成に拍車をかけていると考えられる。

Pulmonary intravascular coagulopathy（PIC）

サイトカインストームと表現される強い免疫・炎症反応を背景に、全身性に血栓傾向になるものの、肺における血栓症が圧倒的に多いために、DIC ではなく pulmonary intravascular coagulopathy（PIC）と呼称すべきという意見もある[25]。いわゆる PIC では、肺において「マクロ血栓症」のみならず、さらに厄介なことに肺の広範囲に多発する「ミクロ血栓症」が存在する。つまり、胸部造影 CT では分からない肺のミクロ血栓症も想定しながら、抗凝固療法を行う必要がある。生前にミクロ血栓症を病理学的に証明することは困難と思われるが、特に D- ダイマー高値例では、画像診断で診断されなかった場合でも、

血栓症（ミクロ血栓症）の存在を想定して治療戦略を立てるべきであろう。

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の存在部位について、剖検での検討がある[26]。腎、肝、心、脳、血中などにも存在するが、呼吸器領域での SARS-CoV-2 検出量が圧倒的に多い。SARS-CoV-2 の宿主側レセプターである angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) が、各臓器においてどの程度発現しているかと関連している。小児では COVID-19 の発症頻度が少ないことが知られているが、小児では ACE2 の発現が少ないためと考えられている[27]。

D- ダイマーの起源

これまでは、D- ダイマーの上昇は生体内における凝固・線溶両者の活性化を反映していると考えられてきた。これに対して、COVID-19 における D- ダイマーの起源について論じた報告がある。つまり、D- ダイマーの上昇は、肺障害の結果として肺胞内、肺実質内などに形成されたフィブリンの分解産物を反映している（D- ダイマーが肺局所から流血中に移動する）という考え方である[28]。確かに、D- ダイマーの起源が肺局所に形成されたフィブリンであるとすると、D- ダイマーが肺障害の程度や予後と関連するというのは、より理解しやすい。

大量胸水や大量腹水、大量血腫においてしばしば D- ダイマーが上昇するが、この原因は、胸腹水や血腫中の D- ダイマーが流血中に移動することと似た発想である。

D- ダイマーが肺胞から流血中に移動することの証明は困難かもしれないが、興味深い考え方である。

血小板数とリンパ球数の低下

COVID-19 の予後と血小板数との関連を論じた報告がいくつかある。その中で、単施設 1,476 例で検討した報告がある[29]。238 人（16.1％）が死亡例である。血小板数の最低値が、0 ～ 5、5 ～ 10、10 ～ 15、15 ～（万 /μL）に対して、死亡率は、92.1、61.2、17.5、4.7（％）と報告されている。経過中血小板数が 10 万 /μL を切ると、特に予後が厳しくなっている。さらには、血小板数 5 万 /μL を切ると、画期的な治療が行われないと絶望的と考えられる。血小板数低下の原因は、DIC をあげている。

ただし、COVID-19 では多数の薬剤が使用されており、薬剤性の血小板産生低下（骨髄抑制）の場合もあるだろう。その際は、未成熟血小板比率（immature platelet fraction：IPF）をチェックすることで、簡単に鑑別することが可能である。IPF の上昇が見られれば、骨髄抑制を否定できる。現在、IPF の測定が可能な施設が増えているので、積極的に活用したい。MPV（mean platelet volume） や PDW(platelet distribution width) でも、血小板数低下の原因が骨髄抑制かどうか鑑別可能ではある。実際、IPF は MPV や PDW と正相関する。また、MPV、PDW は全ての医療機関、すべての症例でデータが存在する点は強みである。しかし、血小板数が著減していると、MPV や PDW は算出できなくなるのが難点である。

血小板数の低下は、COVID-19 そのものでも見られるようであるが、多くの原因が報告されている（表 2）。前述のように、DIC 合併の報告がある。抗リン脂質抗体（抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント）は高率に出現する。血栓症が見られれば抗リン脂質抗体症候群と診断される。ただし、一般にウイルス感染症で抗リン脂質抗体が一時的に陽性になる場合があることは以前より知られている（この場合は、血栓症と無関係）。COVID-19 での抗リン脂質抗体が血栓症とどの程度関連しているかに関しては、今後の検討課題である。免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）の報告も見られる。急激かつ著明な血小板数の低下が見られた場合には、DIC が否定的であれば ITP の可能性がある。サイトカインストームを背景に、血球貪食症候群の合併も報告されている。COVID-19 症例では、簡単に骨髄検査を行いにくいことが想定されるため、血球貪食症候群の

表 2　COVID-19 における血小板数減少の原因

1）COVID-19 そのもの
2）播種性血管内凝固（DIC）
3）抗リン脂質抗体症候群（APS）
4）免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）
5）血球貪食症候群（HPS）
6）ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）
7）薬物による骨髄抑制
8）偽性血小板減少症

（文献 10 より作成）

未診断例が多い可能性がある。適切な診断とともに、その対処法は今後の検討課題である。

COVID-19 の治療中にヘパリンが使用されることが多く、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の報告も多い。HIT 抗体の測定を積極的に行うことで、診断が遅れないようにしたい。

偽性血小板減少症の報告もある。この報告では、COVID-19 の治療により SARS-Cov-2 抗体の消失と共に、偽性血小板減少症の現象も消失している。SARS-Cov-2 抗体と偽性血小板減少症との関連が論じられている。

COVID-19 の特に重症例では、リンパ球が低下することが知られている[1,30]。CD 4 & 8 陽性細胞ともに低下するが、リンパ球数と CD4 陽性細胞との間には強い相関が見られる[30]。また、CD 4 陽性細胞による IFN- γ の産生も低下する[30]。これらの変化が疾患の重症度と関連しているため、今後の治療法の開発においても念頭におくべきと考えられる。好中球 / リンパ球比が COVID-19 の重症度や予後と関連しているという報告もある。

COVID-19 の治療戦略

COVID-19 に対しては一律の治療を行うのではなく、重症度、病期によって治療戦略を変えるべきであろうと考えられる（図 3）。また、SARS-CoV-2 の宿主細胞への侵入を阻止する最初のステップの治療戦略から始まり、最終段階のサイトカインストームのコントロールに至るまで種々のステップにおける治療方法、治療薬が候補に挙がっている。

＜ COVID-19 の抗ウイルス対策＞

抗ウイルス効果の観点から治療薬の候補に挙がっている薬物、治療法がいくつか知られている（表 3）。現時点では否定的な治療と、逆に有望視されている治療がある。抗ウイルス治療は、特に感染症初期において最も意義が大きいと考えられる（図 3）。

＜サイトカインストーム対策＞

多くの抗サイトカイン療法が検討されているが、最も報告が多いのは、抗 IL-6 受容体抗体であるト

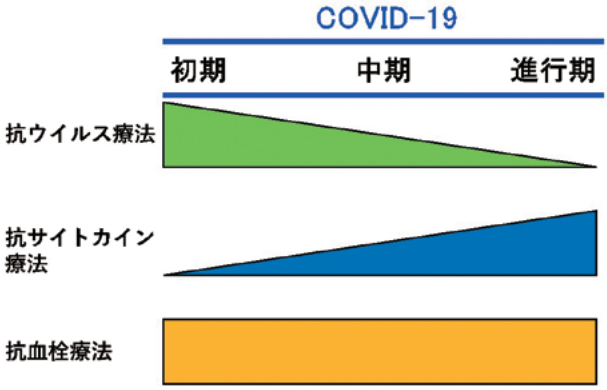


図 3　COVID-19 の病期と治療の考え方（文献 10 より改変）

表 3　COVID-19 に対する治療

1．抗ウイルス薬（抗 SARS-Cov-2 作用）

1）ファビピラビル（アビガン）：RNA ポリメラーゼ阻害薬。インフルエンザ治療薬
2）レムデシビル（ベクルリー）：RNA ポリメラーゼ阻害薬。エボラ出血治療薬。2020 年 5 月 7 日に特例承認。
3）イベルメクチン（ストロメクトール）：マクロライド系抗生剤。駆虫薬。
4）ヒドロキシクロロキン（プラケニル）：抗マラリア薬、SLE 治療薬。
5）ロピナビル・リトナビル配合剤（カレトラ）：プロテアーゼ阻害薬。HIV 治療薬。
6）シクレソニド（オルベスコ）：吸入ステロイド喘息治療剤。抗 SARS-CoV-2 作用あり。
7）ナファモスタット（フサン、コアヒビターなど）：セリンプロテアーゼ阻害薬。日本で DIC や膵炎の治療薬。セリンプロテアーゼである TMPRSS2 を阻害
8）カモスタット（フオイパン）：セリンプロテアーゼ阻害薬。日本で膵炎の治療薬。TMPRSS2 の阻害作用は、ナファモスタットより弱い。
9）ワクチン：多数企業が開発中。
10）回復期血漿治療：回復患者血清中の抗体による治療効果を期待。　など

2．サイトカインストーム対策の治療

1）トシリズマブ、サリルマブ：抗 IL-6 受容体抗体
2）アナキンラ：IL-1 受容体拮抗薬
3）JAK 阻害薬
4）抗 GM-CSF 薬
5）抗補体抗体
6）抗 TNF 薬
7）デキサメタゾン
8）サイトカイン吸着カラムを用いた血液浄化療法　など

3．抗血栓療法

・未分画ヘパリン（+ AT 製剤：保険適用は AT 活性 70% 以下の DIC）
・低分子ヘパリン（+ AT 製剤：同上）
・DOAC（抗 Xa 薬の保険適用は静脈血栓塞栓症）
・トロンボモジュリン製剤（保険適用は DIC）
・アルガトロバン（保険適用は脳血栓症急性期、慢性動脈閉塞症、HIT など）
・tPA：全身投与と吸入の両者での報告あり。

保険適用とは関係なく記載している。保険適用については、添付文書などで確認されたい。

（文献 10 より作成）

シリツマブである[31]。他剤との併用療法を含めて、今後の展開が期待されている。一方で、トシリツマブに否定的な報告[32]もあるが、どのような症例を対象とするかによって結果が大きく変わる可能性がある。

COVID-19の病態が進行してしまった場合に、サイトカインストーム対策の意義が大きいと考えられる。

＜血栓症対策＞

COVID-19に対する抗血栓療法として最も高頻度に使用されるのは、ヘパリンである。海外では、低分子ヘパリンの使用が多い。わが国では、低分子ヘパリン（ダルテパリン）の保険適用がDICと血液透析のみであるため、DICを合併していないCOVID-19に対しては原則として使用できない。そのために、わが国では現時点においては、低分子ヘパリンよりも未分画ヘパリンの方が、使用頻度が高いと推測される（2020年12月現在）。

COVID-19に対するヘパリン治療は、抗凝固作用のみならず、抗ウイルス作用や抗炎症作用も期待されている[33]。

COVID-19に対する ヘパリン・ナファモスタット併用療法

ナファモスタットは、セリンプロテアーゼ阻害剤であり、トロンビン、プラスミン、トリプシンなどのタンパク分解酵素を強力に阻害する。本薬は日本において、DICや膵炎に対して、30年以上にわたって使用されてきた。ナファモスタットは、使用目的によって至適用量が異なり、DICに対しては膵炎に対してよりも高用量（約10倍量）で用いることができる。ただし、ナファモスタットはDIC用量で用いても出血の副作用が見られない点がヘパリンとの大きな違いであり、ナファモスタットの魅力の一つである。ナファモスタットは、DIC治療薬であるが、抗線溶作用が強力であるために、線溶亢進型DICに対して相性の良い薬物である[9, 11]。実際、我が国では、大動脈瘤や悪性腫瘍に合併した線溶亢進型DICに対して、原疾患は改善しない症例ですらナファモスタットがDICに対して著効する症例が蓄積されている。COVID-19は、進行例では前述のように線溶亢進型DICの性格を有しており、ナファモスタットは有力候補として考えられる。

ただし、ナファモスタットの弱点は抗線溶作用に比較して抗凝固作用は弱いことである。ナファモスタットの弱点を補うために、ヘパリンとの併用療法を行えば、さらに効果が増大する可能性がある[34]。

＜COVID-19に対してナファモスタットが有効な３つの理由＞

1）抗コロナウイルス作用

Hoffmannらは、SARS-CoV-2などのコロナウイルスの肺胞上皮細胞への感染には、宿主細胞に存在するACE2とtransmembrane protease serine 2 (TMPRSS2)が必須と報告している[35]。井上らは、ナファモスタットがTMPRSS2の活性を阻害することによってMERS-CoVの宿主細胞への感染を阻害すると、2016年に報告している[36]。ナファモスタットは、SARS-CoV-2においても同様に、ウイルスの侵入を阻止する[37, 38]。ナファモスタット（注射薬）は、同じセリンプロテアーゼインヒビターである カモスタット(経口薬、日本では膵炎治療薬)と比較して10倍以上のコロナウイルス侵入阻害活性を有している[37, 38]。しかも、前述のようにDICに対してナファモスタットを使用する場合、膵炎に対して使用するよりも約10倍用量を使用可能である。

2）抗DIC作用

COVID-19は感染症の一種であるにも関わらず、重症感染症に起因する線溶抑制型DICとは異なる点が多く、進行した重症例でサイトカインストームによる著しい線溶活性化が想定される。我々も、Tangらの報告[6]のように、COVID-19の重症症例においては、FDP著増、フィブリノゲン著減が見られる症例が存在することを確認している。そのような重症例では、凝固活性化マーカーであるTATの上昇のみならず、線溶活性化マーカーであるPICも著増しているのが特徴的である。これらのTAT、PICの上昇が、ヘパリン＆ナファモスタット併用療法を行うと、しばしば劇的に改善する例を経験している[39]。COVID-19に合併したDICに対してナファモスタットは相性の良い治療薬である[34]。

3）抗プラスミン作用

プラスミンは、SARS-CoV-2 の S タンパクを切断することで、ウイルスの病原性と感染力を高めると報告されている[40]。ナファモスタットは抗プラスミン作用を有しており、SARS-CoV-2 の病原性と感染力を低下させることが期待される。なお、抗プラスミン（抗線溶）作用が強力な薬剤として、トラネキサム酸が知られている。トラネキサム酸は、抗プラスミンという観点からは SARS-CoV-2 に対して抑制的に作用する可能性はあるが（実際に海外では臨床試験が行われているが）[41]、致命的な血栓症を誘発する懸念があり、安易に行うべきではないと考えられる[42]。その点、ナファモスタットは抗トロンビンを併せ持っている上での抗プラスミン作用のため、安全に使用可能である。

COVID-19 に対して、ナファモスタットが有効という国内外からの報告が見られているが[43, 44]ヘパリンを併用することの意義についても合わせて検証されることが望まれる。なお、ECMO 治療中（ヘパリンが必要）にナファモスタットを投与すると、必然的にヘパリン・ナファモスタット併用療法になっている。この併用療法を、覚えやすく「ヘパナ療法」と命名したい。

なお、ナファモスタットには高 K 血症の副作用が見られることがあるために注意すべきである。

線溶療法の可能性―吸入治療も含めて

COVID-19 における血栓性病態を是正するために、前述のようにしばしばヘパリン、特に低分子ヘパリンが使用されるが、それにも関わらず重症例では肺塞栓症が 2 ～ 3 割程度の症例で見られており、抗凝固療法の用量、強度に関しても議論のあるところである。抗凝固療法のみの治療には限界がある可能性がある。そのために、線溶療法に期待する報告もある[45]。肺循環を妨げている既存のフィブリンに対して線溶薬による加療を行うことで、血栓性病態の改善が期待される。実際、COVID-19 における ARDS に対して、線溶薬である tissue-type plasminogen activator (tPA) の全身投与が試みられており、一部の症例では有効のようである[46]。

しかし、ARDS を伴った重症 COVID-19 に対して全身性に tPA を投与することには、十分な注意が必要である。前述のように、COVID-19 の凝固線溶病態は 2 ～ 3 日でも大きく変動することがある[6]。もし、フィブリノゲン著減のタイミングで全身性の線溶療法が行われたら極めて危険であり、脳出血を含む致命的な出血をきたす懸念がある。

一方で、tPA や plasminogen など線溶関連物質の「吸入」による治療であれば、COVID-19 のいずれの病期であっても出血の懸念が比較的少なく行うことができる可能性がある[47]。線溶関連物質を吸入で投与することで、肺胞腔内のフィブリン含有浸出物を溶解して肺胞換気を改善する可能性、肺胞近辺の微小循環レベルにおけるフィブリン血栓を溶解する可能性、肺実質内に形成されたフィブリンを溶解する可能性が期待される。ただし、吸入治療はエアロゾルを介して医療機関内で感染拡大に広がらないか、吸入で投与された tPA はどの程度血中に移行するかなど、解決すべき問題も多い。今後の展開を期待したい。

サイトカインストーム対策としての吸着療法

サイトカインストーム対策としては、前述のように抗 IL-6 受容体抗体などによる治療は、候補の一つである。これらに加えて、ポリミキシン B などのカートリッジを用いた吸着療法 (PMX-DHP) も挙げておきたい。これは ECMO と同様の体外循環療法の一つとして知られ、主にグラム陰性桿菌による敗血症性エンドトキシンショックに対して用いられてきた歴史がある。それに対する有効性が十分でなかったこともあり、COVID-19 への適応に関しては賛否がわかれるところである。

しかし、インフルエンザ 2009(N1H1) でのサイトカインストームによる ARDS に対しては、わずか 4 時間の装着で呼吸状態が劇的に改善した報告もある[48]。急性進行性間質性肺炎により呼吸不全を呈した筋無症候性皮膚筋炎患者でも、PMX-DHP の使用により、IL-6 の低下を伴う呼吸不全の改善症例が報告されている[49]。また、日本感染症学会のオンラインジャーナルで、COVID-19 における ARDS 対する PMX-DHP の臨床経験が報告されるようになって

きた。PMX-DHP による吸着療法はサイトカインストーム対策として、今後の発展を期待したい[50]。

まとめ

COVID-19 の病態は不明な点が多い。D- ダイマーは優れたマーカーであるがこれのみでの評価には限界もある。TAT、PIC、SF などのマーカーも加えた病態解明が期待される。

COVID-19 の治療は、画一的な治療を行うのではなく、病態に応じて治療方法を使い分ける方向性が望まれる。

文　献

1) Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395(10223): 497-506.
2) Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395(10229): 1054-62.
3) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; 382(18): 1708-20.
4) Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. Nature 2020, Aug 26, doi: 10.1038/s41586-020-2700-3.
5) Zhao J, Yang Y, Huang H, et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. Clin Infect Dis, 2020 Aug 4, doi: 10.1093/cid/ciaa1150.
6) Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020; 18(4): 844-7.
7) Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020; 395(10229): 1033-4.
8) Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet. 2020; 395(10239): 1763-70.
9) Asakura H. Classifying types of DIC: clinical and animal models. J Intensive Care. 2014; 2(1): 20.
10) Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. Int J Hematol. 2020 Nov 7:1-13. doi: 10.1007/s12185-020-03029-y.
11) Asakura H. Diversity of disseminated intravascular coagulation and selection of appropriate treatments. Int J Hematol. 2020 Nov 7:1-5. doi: 10.1007/s12185-020-03030-5.
12) Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med. 2020; 46(6): 1089-98.
13) Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. Lancet Respir Med. 2020; 8(7): 681-6.
14) Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Respir Med, 2020 Aug 13:S2213-2600(20)30328-3. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30328-3.
15) Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020; 395(10234): 1417-8.
16) Horiuchi H, Doman T, Kokame K, et al. Acquired von Willebrand syndrome associated with cardiovascular diseases. J Atheroscler Thromb. 2019; 26(4): 303-14.
17) Hayakawa M, Takano K, Kayashima M, et al. Management of a COVID-19 Patient during ECMO: Paying Attention to Acquired von Willebrand Syndrome. J Atheroscler Thromb. 2020 Oct 28. doi: 10.5551/jat.58362.
18) Asakura H, Ogawa H. Overcoming bleeding events related to extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19. Lancet Respir Med. 2020; 8(12): e87-8.
19) Fraissé M, Logre E, Pajot O, et al. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. Crit Care. 2020; 24(1): 275.
20) Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence

of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. Thromb Res. 2020; 191: 148-50.

21) Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID - 19. J Thromb Haemost. 2020; 18(8): 1995-2002.

22) Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. Ann Intern Med. 2020; 173(5): 350-61.

23) Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. Lancet Infect Dis, 2020 Jun 8:S1473-3099(20)30434-5. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5.

24) Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 2020; 383(2): 120-8.

25) McGonagle D, Sharif K, O' Regan A, et al. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. Autoimmun Rev, 2020 Jun;19(6):102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.

26) Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. N Engl J Med. 2020; 383(6): 590-2.

27) Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. JAMA. 2020; 323(23): 2427-9.

28) Hunt BJ, Levi M. Re The Source of Elevated Plasma D-dimer Levels in COVID-19 Infection. Br J Haematol. 2020; 190(3): e133-4.

29) Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 2020; 18(6): 1469-72.

30) Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest. 2020; 130(5): 2620-9.

31) Biran N, Ip A, Ahn J, et al. Tocilizumab among pa tients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. Lancet Rheumatol. 2020; 2(10): e603-12.

32) Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Oct 21: NEJMoa2028836. doi: 10.1056/NEJMoa2028836.

33) Thachil J. Clinical differentiation of anticoagulant and non-anticoagulant properties of heparin. J Thromb Haemost, 2020 May 29:10.1111/jth.14933. doi: 10.1111/jth.14933.

34) Asakura H, Ogawa H. Potential of heparin and nafamostat combination therapy for COVID-19. J Thromb Haemost. 2020; 18(6): 1521-2.

35) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020; 181(2): 271-80.

36) Yamamoto M, Matsuyama S, Inoue JI, et al. Identification of Nafamostat as a Potent Inhibitor of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus S Protein-Mediated Membrane Fusion Using the Split-Protein-Based Cell-Cell Fusion Assay. Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60(11): 6532-9.

37) Yamamoto M, Kiso M, Sakai-Tagawa Y, et al. The Anticoagulant Nafamostat Potently Inhibits SARS-CoV-2 S Protein-Mediated Fusion in a Cell Fusion Assay System and Viral Infection In Vitro in a Cell-Type-Dependent Manner. Viruses. 2020; 12(6): 629.

38) Hoffmann M, Schroeder S, Kleine-Weber H, et al. Nafamostat Mesylate Blocks Activation of SARS-CoV-2: New Treatment Option for COVID-19. Antimicrob Agents Chemother. 2020; 64(6): e00754-20.

39) Takahashi W, Yoneda T, Asakura H, et al. Potential mechanisms of nafamostat therapy for severe COVID-19 pneumonia with disseminated intravascular coagulation. Int J Infect Dis. 2020 Nov 3:S1201-9712(20)32297-9. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.093.

40) Ji HL, Zhao R, Matalon S, et al. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. Physiol Rev. 2020; 100(3): 1065-1075.

41) Barker AB, Wagener BM. An Ounce of Prevention May Prevent Hospitalization. Physiol Rev. 2020; 100(3): 1347-8.

42) Ogawa H, Asakura H. Consideration of Tranexamic Acid Administration to COVID-19 Patients. Physiol Rev. 2020; 100(4):1595-6.

43) Doi K, Ikeda M, Hayase N,et al. Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series. Crit Care. 2020; 24(1): 392.

44) Jang S, Rhee JY. Three cases of treatment

with nafamostat in elderly patients with COVID-19 pneumonia who need oxygen therapy. Int J Infect Dis. 2020; 96: 500-2.

45) Whyte CS, Morrow GB, Mitchell JL, et al. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. J Thromb Haemost. 2020; 18(7): 1548-55.

46) Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. J Thromb Haemost. 2020; 18(7): 1752-1755.

47) Asakura H, Ogawa H. Perspective on fibrinolytic therapy in COVID-19: the potential of inhalation therapy against suppressed-fibrinolytic-type DIC. J Intensive Care. 2020; 8: 71.

48) Araki T, Ogawa H, Nakashima A. Endotoxin adsorption therapy for a patient with severe pneumonia resulting from novel influenza A (H1N1) virus infection. Ther Apher Dial 2011; 15(2): 207-8.

49) Yasuda H, Ikeda T, Hamaguchi Y, et al. Clinically amyopathic dermatomyositis with rapidly progressive interstitial pneumonia: The relation between the disease activity and the serum interleukin-6 level. J Dermatol. 2017; 44 (10), 1164-7.

50) Ogawa H, Kakuchi Y, Asakura H. The adjunctive therapies for early withdrawal from extracorporeal membrane oxygenation. J Card Surg. 2020 Sep 29:10.1111/jocs.15024.

Hot topics

COVID-19 時代の脳卒中診療

高下　純平、豊田　一則

国立循環器病研究センター脳血管内科

要旨

新型コロナウイルスによる COVID-19 は脳卒中を合併し得る。そのため脳卒中の診療現場は、病院搬送前の段階から救急診療に至るまで、大きな影響を受けている。COVID-19 関連脳卒中は、主幹動脈病変を生じやすく、重症化率が高いという特徴がある。COVID-19 蔓延後の脳梗塞患者の減少が多数報告され、当院でも緊急事態宣言発令期間中の脳梗塞入院患者数減少を経験した。COVID-19 蔓延後、医療従事者の感染防御に重点を置いた Protected Code Stroke が提案され、当院では個人用保護具の装着、頭部の初期画像診断モダリティの変更などの施設内の脳卒中診療プロトコル改変を行った。再灌流療法施行例の診療時間経過を COVID-19 蔓延前後で比較したところ、COVID-19 蔓延後は来院から画像診断、血栓溶解療法までの時間が COVID-19 蔓延前と比較して延長していた。再灌流療法の適応判定の主要モダリティは、MRI 検査から CT 検査へ変化していた。COVID-19 関連脳卒中の特徴、診療現場への影響を含めて概説し、COVID-19 時代の脳卒中診療について考えたい。

キーワード　急性期脳梗塞、COVID-19、再灌流療法、血栓溶解療法、機械的血栓回収術

1．はじめに

2020年の新型コロナウイルス（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-Co-V-2）の蔓延により、2020 年 11 月 18 日執筆時点において、世界で 55,624,562 人の感染者、1,338,106 人の死亡が報告されている [1, 2]。SARS-Co-V-2 感染による新型コロナウイルス感染症（Coronavirus Disease 2019: COVID-19）は発熱、呼吸器症状を呈することが多いものの、無症状から多臓器不全に至る幅広い表現型が報告されている。COVID-19 は、中枢神経系、末梢神経系、筋疾患など、神経系への合併症を生じ得ることが示され、COVID-19 患者の約 8% が初期症状として神経症状を呈するとされる [3]。また、COVID-19 蔓延初期の中国から、COVID-19 患者の約 5% が脳卒中を合併していたことが報告され [4]、脳卒中の救急診療現場で、COVID-19 患者と接触する可能性が想定された。そのため、脳卒中診療に従事する医療関係者は、病院搬送前から院内の診療に至るあらゆる現場で、常に COVID-19 の可能性を念頭に診療を行わなければならない状況に置かれている。COVID-19 蔓延後、カナダの研究チームから、医療従事者の感染防御を第一に考慮した急性期診療指針（Protected Code Stroke）が発表された [5]。世界各国の脳卒中センターで診療体制の変更､脳梗塞入院患者数の推移、院内ワークフローの変化などの実態が報告されており、複数の施設で COVID-19 蔓延による脳卒中入院患者の減少 [6]、脳卒中発症から医療機関受診までの時間延長などの影響が挙げられている [7, 8]。

本稿では、COVID-19 関連脳卒中および COVID-19 蔓延前後の当施設の診療実態の変化を紹介し、COVID-19 の脳卒中診療への影響を概説する。また、With-COVID-19 時代の脳卒中診療の問題点を明らかにし、今後の診療について考えてみたい。

2．COVID-19 関連脳卒中

COVID-19 蔓延初期の中国では、COVID-19 患者の 4.9%[4]、重症 COVID-19 患者の 5.7% に脳卒中を合併していたことが報告された [9]。最近報告された

メタ解析では、COVID-19 患者 108,571 例のうち、脳卒中を合併した症例は 1.4 % であった [10]。脳卒中の内訳は、虚血性脳卒中が 87.4%、出血性脳卒中が 11.6% であった。また、脳梗塞の患者は、62.1% に主幹動脈病変を、26.2 % に多血管領域の病巣を認めるという特徴があった。脳卒中合併 COVID-19 患者は、脳卒中を合併していない COVID-19 患者と比較して、高齢で、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患などの危険因子を有する症例が多かった。COVID-19 関連脳卒中患者の 16 ヶ国の多施設研究では、COVID-19 関連脳卒中患者 174 例は、傾向スコアマッチングを用いて抽出した COVID-19 非感染の脳卒中患者と比較して、初診時の National Institutes of Health Stroke Scale スコア（10 [4–18] vs. 6 [3–14], P=0.03）、神経学的機能予後（modified Rankin Scale score の中央値、4 [2–6] vs. 2 [1–4], P<0.001）はともに重症で、死亡率も高率であった（オッズ比、4.3 [95% 信頼区間、2.22–8.30]）[11]。

COVID-19 流行地域であるニューヨーク市から、50 歳未満の若年者の主幹動脈病変を有する COVID-19 関連脳梗塞 5 例が報告され、COVID-19 が若年者の致死的脳卒中発症の危険因子となる可能性が示された [12]。また、同じニューヨーク市の施設では、主幹動脈閉塞例の約 50% が COVID-19 陽性であり、42% の症例で脳梗塞が COVID-19 の初期症状であったことが報告された [13]。上述のメタ解析においても、COVID-19 関連脳卒中患者は、COVID-19 非感染者の脳卒中患者と比較して、若年、重症、主幹動脈閉塞の合併率、死亡率が高いという特徴が示されている [10]。

COVID-19 患者の脳卒中発症の機序は十分に解明されていないものの、凝固異常は重要な要因と考えられている [14]。COVID-19 蔓延初期の中国で研究では、COVID-19 患者の 46% が D-dimer 高値（>0.5 mg/l）であった [15]。上述のニューヨーク市の報告では、COVID-19 関連脳卒中患者の D-dimer 値は平均 10.7 [±7.9] μg/mL であった [13]。また、重症 COVID-19 患者で抗リン脂質抗体の存在が報告されており、凝固異常との関連が示唆されている [16]。また、SARS-Co-V-2 によって引き起こされる重度の炎症反応や angiotensin-converting enzyme2 受容体を介した細胞内への直接浸潤による血管内皮障害が凝固異常を引き起こす可能性が指摘されている [17]。

特に若年者で主幹動脈閉塞、多血管領域の梗塞を有する場合や、血液検査で D-dimer の高値を認める場合は、COVID-19 関連脳梗塞を鑑別に挙げる必要があると考える。また、COVID-19 関連脳卒中患者が重症かつ致死率が高いことは認識しておかなければならない。D-dimer 高値は、重症 COVID-19 を示唆する所見でもあり [9]、COVID-19 関連脳卒中の初期診療の段階における D-dimer 測定は、非常に有用と考える。

3．COVID-19 蔓延の脳梗塞患者数への影響

COVID-19 の蔓延は、脳卒中の病態に関連するのみならず、医療機関への受診、脳卒中センターの診療体制、診療時間経過など脳卒中診療に幅広く影響を与え得る。国立循環器病研究センターの所在地である大阪府では、執筆時点（2020 年 11 月 18 日）で、累積 15763 人の COVID-19 陽性者数、265 人の死亡者を認めており、国内屈指の COVID-19 流行地域といえる [18]。当院が所在する大阪府吹田市の COVID-19 感染者数、救急搬送数、当院に入院した脳梗塞の入院患者数、当院の再灌流療法施行数の関連を調べたところ（図 1）、2020 年 3 月から上昇傾向であった吹田市の COVID-19 感染者数は 4 月 7 日緊急事態宣言発令後、減少していた。緊急事態宣言発令期間中は、吹田市内の救急搬送数、当院の脳梗塞の入院患者数も同時に減少を認めていた。2020 年 5 月 25 日の緊急事態宣言解除後、COVID-19 感

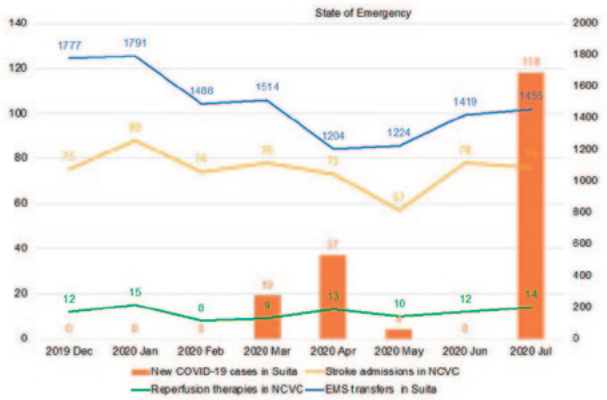


図 1　吹田市の月毎の COVID-19 陽性者数、救急搬送数と、国立循環器病研究センターの脳梗塞入院患者数。再灌流療法施行数の推移（参考文献 25 より引用）

染者数は再増加し、第 2 波の様相を呈した。緊急事態宣言解除後は、吹田市内の救急搬送数、当院の脳梗塞入院患者数も再増加していた。再灌流療法の施行数は、COVID-19 蔓延後や緊急事態宣言発令期間中も一定して推移していた。

脳卒中の入院患者数減少については、世界各国で報告されている[7, 8]。また、同様の入院患者数の減少は急性冠症候群の領域でも報告されており[19]、その現象は“vanishing strokes and heart attacks”と表現されている[20]。脳梗塞入院患者数減少の明らかな原因は不明であるものの、軽症から中等度の脳卒中患者の入院数の減少が報告されており[8]、医療機関での COVID-19 感染を懸念した受診控えや、外出制限が影響している可能性がある。一方、当院の再灌流療法施行数は、COVID-19 蔓延前後で明らかな変化はなかった。海外の脳卒中センターからも、脳梗塞入院患者数が減少しているにも関わらず機械的血栓回収術の施行数は維持されているという同様の現象が報告されている[21, 22]。当院の脳梗塞入院患者数や吹田市の救急搬送数の推移をみると、緊急事態宣言発令期間中に減少が認められ、COVID-19 感染の再増加（第 2 波）の時期には、再度増加が認められていた。緊急事態宣言発令期間中の危険因子の管理、アドヒアランスの悪化が、緊急事態宣言解除後の脳卒中発症リスク増加に関連した可能性は否定できないものの、この推移からは、COVID-19 蔓延の状況ではなく緊急事態宣言による外出制限が、脳卒中の入院患者数に影響を与えている可能性が伺える。

4．日本脳卒中学会版 Protected Code Stroke

日本脳卒中学会は、2020 年 4 月 28 日に日本脳卒中学会版 Protected Code Stroke（JSS-PCS）を発表した[23]。カナダの研究チームから発表された、「医療従事者の感染防御を第一に考慮した急性期診療指針（Protected Code Stroke）」[24] を参考に日本脳卒中学会 COVID-19 対策チームのワーキンググループが作成したものであり、診療時間の短縮以上に医療従事者の確実な感染防御を優先した診療プロトコルである。JSS-PCS は、(1) すべての脳卒中患者が潜在的に COVID-19 患者である可能性を想定し、COVID-19 未判定者として扱うこと、(2) 医療従事者の個人用保護具の装着および全ての患者のサージカルマスク使用、(3) 頭部画像診断では、原則として CT 検査を用い、同時に胸部単純 CT を用いた COVID-19 のスクリーニングを行うこと、(4) なるべく最低限の医療従事者で診察、処置、搬送と行うことなどが記載されている。日本国内の多くの脳卒中センターで、この診療指針を参考に各施設の診療体制の見直しが行われていると考える。

5．国立循環器病研究センターの脳卒中診療プロトコル

脳血管内科では、2020 年 4 月より新たな院内の脳卒中診療プロトコルを策定した[25]。来院時点で、37.5℃以上の発熱または呼吸器症状を有する患者かつ初期診療を行う医師が COVID-19 を疑った場合、COVID-19 疑い症例とみなした。また、国立循環器病研究センターでは、2020 年 5 月 1 日から、緊急入院を含む全入院患者に対して COVID-19 polymerase chain reaction（PCR）検査を行う方針となったため、PCR 検査で COVID-19 陰性が確認されていない患者は COVID-19 未判定例として対応した。救急外来で初期診療を行う医師、看護師は COVID-19 感染に関連なく、N-95 マスク、サージカルマスク、フェイスシールド、ガウン、手袋などの個人用保護具を装着することとした。また、患者には、COVID-19 に関連なく、サージカルマスクを装着することとした。救急外来でのエコー機器の使用を行った場合は、使用ごとにアルコールによる清拭消毒を徹底した。頭部画像を撮像する前にポータブル胸部単純 X 線検査で肺野のスクリーニングを行い、頭部画像診断のモダリティは、MRI ではなく CT を優先する方針とした。COVID-19 未判定例では、必要であれば頭部 MRI を撮像可能とした。ポータブル胸部単純 X 線検査で肺野になんらかの異常所見が認められる場合には、CT 検査を選択し、胸部 CT 検査で同時に COVID-19 のスクリーニングを行うこととした。頭部画像診断の際には、患者搬送に関与しない医師が操作室で読影を行うこととした。COVID-19 疑い患者の搬送時には、外来者、他の職員、患者とのすれ違いのないよう、患者搬送の動線を整理した。

入院後、摂食嚥下機能のスクリーニングについては、水飲み・フードテストと比較して飛沫の発生するリスクが低い反復唾液嚥下テストを優先し、評価時は標準的な個人用保護具（サージカルマスク、手袋、フェイスシールド）を着用した医療者と患者の距離を可能な限り保った状態で行った。頚動脈エコー、経食道心エコー検査については、COVID-19陰性確認後に行う方針とした。

2020年11月から、当院では緊急入院患者に対するCOVID-19抗原検査が導入された。COVID-19抗原検査は検体提出後約40分で結果が得られるため、救急外来での初期対応時に抗原検査提出すれば、抗原検査の結果を患者搬送の動線、入院病室の決定等、診療現場の意思決定にリアルタイムに反映させることができる。特に機械的血栓回収術施行例では、画像診断部門、血管造影室、集中治療室を含めた複数の部門間への患者搬送、集中治療の必要性から、多くの人的資源を要するため、COVID-19の早期判定は院内感染防止に有用と考える。今後抗原検査の結果に応じたワークフローの使い分けなど、プロトコルの改訂を行う可能性がある。

6．COVID-19の脳梗塞診療時間経過への影響

当院で再灌流療法を施行した患者の脳梗塞の診療経過時間について、COVID-19蔓延前（2019年12月から2020年3月）と蔓延後（2020年4月から7月）で比較した（表1）。年齢、脳梗塞の重症度、脳梗塞の病型は、COVID-19蔓延前後で明らかな変化はなかった。COVID-19蔓延後は、脳梗塞発症から来院までの時間は延長する傾向があった（中央値71 [四分位値52–182] 分 vs. 109 [49–182] 分、*P*=0.54）。来院から頭部画像診断（25 [21–33] 分 vs. 30 [25–38] 分、*P*=0.03）、血栓溶解療法までの時間（38 [31–52] 分 vs. 51 [37–64] 分、*P*=0.03）は有意に延長していた。来院から機械的血栓回収術開始までの時間も延長する傾向を認めていた（70 [53–90] 分 vs. 82 [67–101] 分、*P*=0.03）。退院時の日常生活動作自立（modified Rankin Scale score 0-2）の割合は、COVID-19蔓延前後で差を認めなかった（32% vs. 45%）[25]。

来院から初期の頭部画像診断までの時間、血栓溶解療法開始までの時間延長は、個人用保護具の着脱、患者搬送の動線整備、救急外来でのポータブル胸部X線検査など、確実な感染防御を優先した結果と推測する。機械的血栓回収術開始までの時間の延長が比較的軽度であったことは、初期画像診断モダリティがCT検査へ変更されたことによる時間短縮効果が影響している可能性がある。今後もCOVID-19蔓延が持続する可能性があることを考えると、今後は診療時間の短縮、診断の精度、感染防御のバランスがとれた診療体制を各施設で発展させていく必要があると考える。COVID-19蔓延後も、来院から頭部画像撮像までの時間や、来院から血栓溶解療法開始までの時間が延長していない施設もあり[5-7]、診療体制次第では、COVID-19時代でも診療時間の短縮が可能な見込みはあると考える。胸部CT、頭頚部CTによる肺尖部の同時評価の有用性が報告されている[26, 27]。CTを用いたスクリーニングは、短時間の撮像が可能で、病歴聴取の困難な症例に対して有用であり、高い感度でCOVID-19患者を検出できるという利点がある[26]。救急外来での初診時の病歴、

表1　COVID-19蔓延前後の国立循環器病研究センターの院内診療時間経過の比較（参考文献25を一部改変し引用）
n (%) または中央値（四分位値）で表示
NIHSS, National Institutes of Health Stroke scale.

	COVID-19 蔓延前	COVID-19 蔓延後	*P*-value
	2019年12月～2020年3月 (N=44)	2020年4月～2020年7月 (N=49)	
年齢、歳	79 (65–86)	75 (65–86)	0.20
女性	15 (34)	10 (20)	0.16
来院時NIHSSスコア	11 (6–20)	10 (5–19)	0.56
アテローム血栓性脳梗塞	9 (20)	7 (14)	0.58
心原性脳塞栓症	23 (52)	26 (53)	1.00
ラクナ梗塞	1 (2)	0 (0)	0.47
その他の脳梗塞	9 (20)	11 (22)	1.00
原因不明の脳梗塞	2 (5)	5 (10)	0.44
血栓溶解療法のみ施行例	22 (50)	30 (61)	0.30
血栓溶解療法と機械的血栓回収術施行例	12 (27)	11 (22)	0.64
機械的血栓回収術施行例	10 (23)	8 (16)	0.60
発症から来院、分	71 (52–182)	109 (49–182)	0.54
発症から頭部画像撮像、分	25 (21–33)	30 (25–38)	0.03
来院から血栓溶解療法開始、分	38 (31–52)	51 (37–64)	0.03
発症から血栓溶解療法開始、分	117 (89–175)	150 (106–210)	0.11
来院から機械的血栓回収術開始、分	70 (53–90)	82 (67–101)	0.16
発症から機械的血栓回収術開始、分	186 (109–450)	210 (153–291)	0.79
退院時日常生活動作自立	14 (32)	22 (45)	0.21

身体所見、画像所見をもとにワークフローを使い分けている施設もあり[21, 28]、これらの取り組みが、感染防御、時間短縮を両立する診療体制整備の参考になるかもしれない。

7．COVID-19 パンデミック前後の頭部画像診断モダリティの変化

当院では COVID-19 蔓延前、再灌流療法施行前の頭部画像診断は MRI を優先して用いる方針としていた。COVID-19 蔓延後は、撮像時間や撮像後の換気、クリーニングなどの感染管理、予定検査への影響等の観点から、CT 検査を優先して使用する方針とした。その結果、COVID-19 蔓延後は最初の頭部画像診断モダリティとして CT 検査を使用した割合が増加した（図 2A）。再灌流療法の治療内容別に頭部画像診断のモダリティを比較したところ、血栓溶解療法のみを施行した症例では、2020 年 6 月から 7 月にかけて頭部 MRI 検査の割合が増加していた（図 2B）。しかし、機械的血栓回収術施行例では、COVID-19 蔓延後、一貫して頭部 CT 検査が優先されていた（図 2C）。COVID-19 蔓延後の発症時間不明脳梗塞に対して、頭部 MRI を追加することで血栓溶解療法が施行可能であった症例を経験しており[29]、COVID-19 蔓延後も、脳梗塞の発症時間、臨床症状、COVID-19 患者数などの状況に応じた適切な画像診断モダリティの選択が必要である[25]。

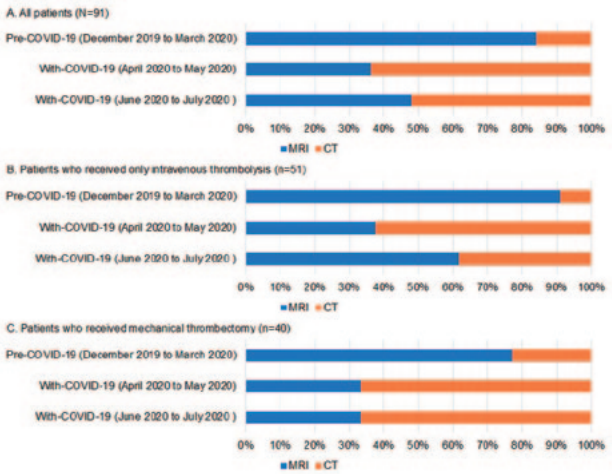


図 2　国立循環器病研究センターの再灌流療法施行前の頭部画像診断モダリティの推移（参考文献 25 より引用）
(A) 再灌流療法施行例全例、(B) 血栓溶解療法のみ施行した症例、(C) 機械的血栓回収術施行例

8．おわりに

COVID-19 と脳卒中について、病態、脳卒中診療への影響の側面から概説した。COVID-19 患者の脳卒中の併発は稀ではなく、若年者の発症、主幹動脈病変の合併、重症脳梗塞の原因となり得る。一方、当院を含めた多くの脳卒中センターで COVID-19 蔓延後の脳梗塞入院患者数の減少が報告されている。脳卒中診療の現場では、従来の診療時間短縮ではなく確実な感染防御を優先した診療体制が提案され、院内のワークフローや画像診断モダリティの選択に大きく影響している。COVID-19 関連脳梗塞の早期診断、治療について、さらなる知見の蓄積が待たれる。感染防御を念頭に置きながらも、time-dependent な疾患である脳卒中の診療の質を維持するため、今後も COVID-19 時代に最適な診療体制を模索していく必要がある。

参考文献

1) Mahase E: Covid-19: WHO declares pandemic because of “alarming levels” of spread, severity, and inaction. BMJ. 2020;368:m1036.
2) COVID-19 information and resources for JHU. https://hub.jhu.edu/novel-coronavirus-information [Accessed November 18, 2020].
3) Herman C, Mayer K, Sarwal A: Scoping review of prevalence of neurologic cormorbidities in patients hospitalized for COVID-19. Neurology. 2020;95:77-84.
4) Li Y, Wang M, Zhou Y, et al: Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. Stroke Vasc Neurol. 2020. svn-2020-000431. doi:10.1136/svn-2020-000431.
5) Rudilosso S, Laredo C, Vera V, et al: Acute stroke care is at risk in the era of COVID-19: experience at a comprehensive stroke center in Barcelona. Stroke. 2020;51:1991-5.
6) Teo KC, Leung WC, Wong YK, et al: Delays in stroke onset to hospital arrival time during COVID-19. Stroke. 2020;51:2228-31.
7) Uchino K, Kolikonda MK, Brown D, et al: Decline in stroke presentations during COVID-19 surge. Stroke. 2020. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030331.

8) Diegoli H, Magalhães PS, Martins SC, et al: Decrease in hospital admissions for transient ischemic attack, mild and moderate stroke during the COVID-19 era. Stroke. 2020. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030481.
9) Mao L, Jin H, Wang M, et al: Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020;77:683-90.
10) Nannoni S, de Groot R, Bell S, et al: Stroke in COVID-19:A systematic review and meta-analysis. Int J Stroke. 2020. doi:10.177/17474930972922.
11) Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, et al: Characteristics and outcomes in patients with COVID-19 and acute ischemic stroke: the global COVID-19 stroke registry. Stroke. 2020;51:e254-8.
12) Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al: Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the Young. N Eng J Med. 2020;382:e60.
13) Majidi S, T.Fiti J, Ladner TR, et al: Emergent large vessel occlusion stroke during New York City's COVID-19 outbreak: clinical characteristics and paraclinical findings. Stroke. 2020;51:2656-63.
14) Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E, et al: COVID-19-related stroke. Transl Stroke Res. 2020;11:322-5.
15) Wang D, Hu B, Hu C, et al: Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323:1061-9.
16) Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al: Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. N Eng J Med. 2020;382:e38.
17) Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al: Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020;395:1417-8.
18) 大阪府新型コロナウイルス感染症対策サイト. https://covid19-osaka.info [accessed November 18, 2020]
19) Filippo OD, D'Ascenzo F, Angelini F, et al: Reduced rate of hospital admissions for ACS during COVID-19 outbreak in northern Italy. N Engl J Med. 2020;383:88-9.
20) Bekelis K, Missios S, Ahmad J, et al: Ischemic stroke occurs less frequently in patients with COVID-19: a multicenter cross-sectional study. Stroke. 2020. doi:10.1161/STROKEAHA.120.031217.
21) Paliwal PR, Tan BYQ, Leow AST, et al: Impact of the COVID-19 pandemic on hyperacute stroke treatment: experience from a comprehensive stroke centre in Singapore. J Thromb Thrombolysis. 2020;50:596-603.
22) Sacco S, Ricci S, Ornello R, et al: Reduced admissions for cerebrovascular events during COVID-19 outbreak in Italy. Stroke. 2020. Doi:10.1161/STROKEAHA.120.031293.
23) Japan Stroke Society PCS Working Group: Protocol for stroke management during COVID-19 pandemic: Protected Code Stroke, Japan Stroke Society edition (JSS-PCS). Jpn J Stroke. 2020;42:315-43.
24) Khosravain H, Rajendram P, Notario L, et al: Protected code stroke: hyperacute stroke management during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. Stroke. 2020;51:1891-5.
25) Koge J, Shiozawa M, Toyoda K: Acute stroke care in With-COVID-19 era: experience at a comprehensive stroke center in Japan. Front Neurol. In press.
26) Esenwa C, Lee J, Nisar T, et al: Utility of apical lung assessment on computed tomography angiography as a COVID-19 screen in acute stroke. Stroke. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030959.
27) Kihira S, Schefflien J, Chung M, et al. Incidental COVID-19 related lung apical findings on stroke CTA during the COVID-19 pandemic. J Neurointerv Surg. 2020;12:669-72.
28) Dhillon PS, Pointon K, Lenthall R, et al. Regional mechanical thrombectomy imaging protocol in patients presenting with acute ischemic stroke during the COVID-19 pandemic. AJNR Am J Neuroradiol. 2020;41:1849-55.
29) Kamogawa N, Egashira S, Tanaka K, et al: MRI and intravenous thrombolysis for unclear-onset stroke during the COVID-19 pandemic: a case report. Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:706-711.

Hot topics

COVID-19 と静脈血栓塞栓症

山下　侑吾[1]、山田　典一[2]、孟　真[3]

[1] 京都大学医学部附属病院　循環器内科、[2] 桑名市総合医療センター　循環器内科、
[3] 横浜南共済病院　心臓血管外科

要旨

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、静脈血栓塞栓症（VTE）を高頻度で合併する事が報告され、大きな注目が集まっている。海外では、入院患者には一律に予防的に抗凝固療法を実施する指針が近年提唱されている。一方で、日本での検討は進んでおらず、その実態も不明である。ごく最近、日本静脈学会と肺塞栓症研究会の合同アンケート調査が実施され、日本では COVID-19 の入院患者での抗凝固療法を含めた VTE 予防の対応方針は施設により大きく異なっており、VTE と診断された症例の割合は、諸外国から報告されている割合と比較すると極めて低率である可能性が示唆された。今後、COVID-19 症例を対象とした VTE 発症の実態を正確に調査する研究の実施が早急に望まれる。

キーワード　COVID-19、静脈血栓塞栓症、肺塞栓症、抗凝固療法、予防

はじめに

新型コロナウイルス感染症（Coronavirus disease 2019：COVID-19）は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2：SARS-CoV-2）によって引き起こされるウイルス性の急性の呼吸器疾患である。COVID-19 は、2019 年 12 月に中国の武漢より初めて報告されて以来、その後、世界中で流行しパンデミックとなった[1,2)]。感染症としての主病態は、呼吸器感染症と考えられているが、これまでに、循環器疾患を含めた様々な合併症を併発する可能性が報告されている[3,4)]。その中でも、肺塞栓症および深部静脈血栓症からなる静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism：VTE）が、COVID-19 の患者に高頻度で合併する事が報告され、それらは病態の悪化にも関与しうるため、その対応を含めて大きな注目が集まっている。本稿では、COVID-19 と VTE に関して、抗凝固療法による一次予防を含めて現況を概説する。

COVID-19 と凝固異常

COVID-19 では、様々なメカニズムにより凝固異常が惹起される事がこれまでに報告されている。その正確なメカニズムに関しては不明な点が多いが、COVID-19 そのものによる影響に加えて、重症感染症として播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation：DIC）の病態を通して凝固異常が惹起される可能性も報告されている[5,6)]。COVID-19 の患者では、血小板減少や D-dimer 値の上昇が頻繁に認められることが報告されており、また、そのような患者は、重症化しやすく、しばしば人工呼吸器管理や集中治療室（Intensive Care Unit：ICU）での管理を要する可能性が高く、また死亡するリスクも高い事が報告されている[7,8)]。そして、プロトロンビン時間（PT）の延長、一方で活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の短縮などの血液凝固マーカーの異常所見を頻繁に認める事も報告されている[9,10)]。これらの血液凝固マーカーの異常所見も、患者の予後と関連する事が報告され、COVID-19 患者に於いて、死亡した患者と生存した患者を比較すると、死亡した患者では、

PT がより延長していたと報告されている[5]。さらに、COVID-19 の患者で、死亡した 71% の患者は DIC の基準を満たしていたが、生存患者では 0.6% に過ぎなかったとも報告されており、凝固異常が COVID-19 の患者の予後と強く関連していると考えられている。

実際の COVID-19 の患者では、これらの凝固異常を契機に、血栓形成傾向となる可能性が考えられている。また、感染症としての治療のために ICU での管理を要する状態となる事が多い事も、血栓形成傾向のリスクとなると考えられる[11,12]。さらには、COVID-19 の感染症治療のために使用される様々な薬剤が、血小板作用や凝固作用に影響し、血栓形成傾向を惹起する可能性も考えられている。これまでの報告から考えると、COVID-19 による血栓形成傾向のメカニズムは、凝固異常を契機としている可能性が一番考えられるが、残念ながら COVID-19 の患者における血栓形成傾向の正確なメカニズムは、現在不明である。ごく最近では、COVID-19 によるサイトカインストームによる影響や抗リン脂質抗体の出現による影響も報告されており[13,14]、正確な病態生理に関するさらなる今後の検討が望まれる。

COVID-19 と静脈血栓塞栓症

COVID-19 の患者での血栓形成傾向は、冠動脈では急性心筋梗塞、脳動脈では脳梗塞、下肢動脈では急性下肢動脈閉塞等の動脈系の血栓症 / 塞栓症の臨床病型として現れうるが、現在、臨床現場で大きな問題となりつつある臨床病型は、静脈系の血栓症 / 塞栓症である静脈血栓塞栓症（VTE）と考えられる。最近の中国からの研究では、VTE 発症のリスク評価である Padua モデルによると、COVID-19 にて入院した患者の 40% は、VTE 発症の高リスク状態であったと報告されている[15]。一般的に、肺炎などの感染症を含む内科系急性疾患にて入院中の患者は、VTE 発症のリスクが高い状況にあると考えられるが、COVID-19 の患者では、上述の様に、凝固異常を背景に特に血栓形成傾向となっていると考えられるため、より VTE 発症の高リスク状態になっていると考えられる。ドイツからの COVID-19 にて死亡した患者の剖検症例からの検討では、12 名中 7 名に深部静脈血栓症を認め、それらは生前には疑われておらず、また、12 名中 4 名に肺塞栓症を認め、それらが直接的な死因と判定されたと報告されている[16]。COVID-19 の患者の中で、どのような患者で VTE 発症により注意すべきかに関しては、まだまだ不明な点も多いが、COVID-19 の患者を診療する現場の医療従事者は、VTE を合併する可能性がある事を少なくとも念頭に置いておく必要性があると考えられる。

COVID-19 の患者での VTE の発症率

COVID-19 の患者は、内科系急性疾患の中でも特に VTE 発症の高リスク状態であると考えられるが、しかしながら、実際の VTE の発症率は、未だに不明な点も多いのが実情である。これまでに世界各国から多数の報告がなされているが、報告によりかなりばらつきがある状況である。

イタリアからの研究では、COVID-19 にて入院した 362 名の患者の内、16 名（4.4%）が VTE を発症し、内訳として ICU 入院患者では 4/48（8.3%）、一般病棟入院患者では 12/314（3.8%）と、ICU 入院患者ではより高率であった事を報告している。中国からの観察研究では、重症 COVID-19 のために ICU に入院した患者 81 名の内（全例で予防的な抗凝固療法は未実施）、20 名（25%）が VTE を発症したと報告している[17]。オランダからの研究では、重症 COVID-19 の患者 184 名の内（全例で予防的な抗凝固療法が実施）、31% の患者が VTE を発症したと報告している[18]。

VTE の発症率に関して、かなりばらつきが多い理由としては、各施設の診療方針の違い、画像診断の施行率およびスクリーニング的な画像診断の有無、予防的抗凝固療法の有無、COVID-19 の重症度の相違（対象患者の相違）、および人種差等の様々な影響による可能性が考えられる。一方で、特に重症 COVID-19 の患者を中心として未診断症例（under-diagnosis）の存在にも注意する必要があると考えられる。

COVID-19 の患者での VTE の診断

一般的には、急性 VTE を疑う臨床所見が無い状況での網羅的な画像検査による血栓検索は推奨されていない。一方で、上述の様に、COVID-19 の患者では、D-dimer 値の上昇が頻繁に認められることが報告されており [8]、何らかの臨床症状を呈する場合、呼吸器感染症の病態にそぐわず低酸素血症が目立つ場合、原因不明の右心負荷所見を認める場合などには、必要に応じた画像検査を速やかに実施する事も重要であると考えられる。しかしながら、COVID-19 診療に於いて問題となるのは、造影 CT 検査や下肢静脈超音波検査を実施するためには、病院内での移動や検査者の患者との接触を要し、他の患者および医療従事者への感染伝播の危険性を有するという点である。さらに、COVID-19 により重度の呼吸不全に陥った患者では、腹臥位にて ICU 管理されている場合もあり、検査の実施の敷居が高くなっているケースも考えられる。実際の現場では、検査施行のメリットとデメリットを天秤にかけて判断する必要があると考えられるが、肺塞栓症を含めた VTE の病態が存在する場合には、呼吸不全の改善のためにも、抗凝固療法を含めた異なる治療戦略が必要となり、やはり遅滞なく適切な画像診断を実施すべきとも考えられる。今後、どのような COVID-19 の患者に VTE を疑い、画像検査をより積極的に実施するのかという事も明らかにすべき課題であると思われる。

COVID-19 患者の静脈血栓塞栓症の一次予防

COVID-19 の患者での血栓形成傾向および VTE 発症リスクの高さより、海外では、予防的に抗凝固療法を実施し、一律の患者で血栓症の予防を図る指針も提唱されている。一方で、現時点では、それらを支持するエビデンスは限られている。いくつかの観察研究では、COVID-19 による入院患者に於いて、入院中の抗凝固療法の施行が死亡率の低減と関連していたと報告し（図 1）[19,20]、肺動脈内での微小血栓の発生の抑制を含めて、予防的な抗凝固療法の有用性の可能性を報告している。これらの報告に沿う形で、国際的な学会の各ステートメントでは、COVID-19 のために入院を要する患者では、一律の抗凝固療法による薬物的な VTE 予防対応を推奨する流れに現在至っている [21,22]。しかしながら、これらの推奨が医学的に適切であるかは現時点では不明であり、近い将来、世界中で進行中の前向きのランダム化比較介入試験にて、その意義が明らかになるものと期待される（NCT04345848, NCT04344756, NCT04359277, NCT04362085, NCT04367831, NCT04377997, NCT04394377, NCT04373707）。さらに欧米では、予防的な抗凝固療法の投与量に関して、予防用量とするのか治療用量とするかの議論が進んでおり、特に高リスク患者では、治療用量での投与が推奨されつつある。これらの議論は、欧米では日本と異なり内科系急性疾患に、もともと広く VTE

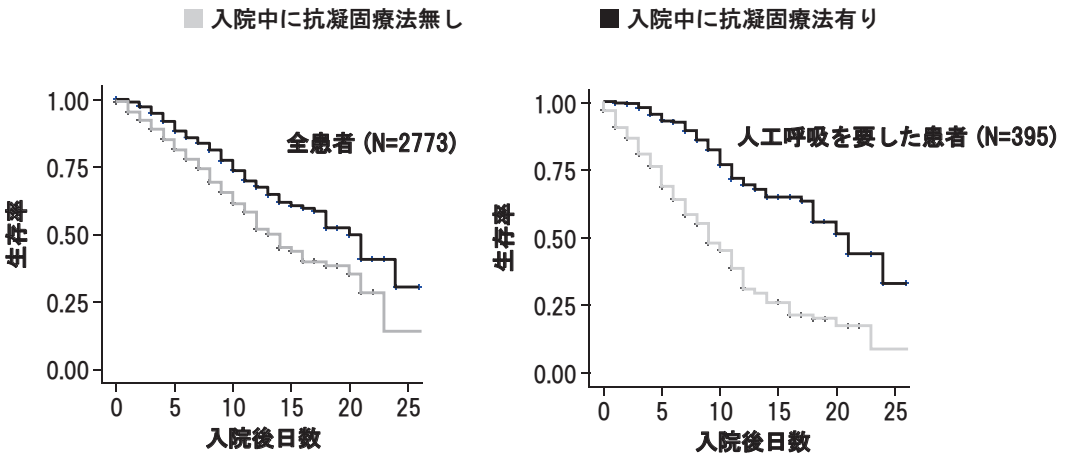


図 1　COVID-19 にて入院した患者に於ける入院中の抗凝固療法の施行の有無による生存率のカプランマイヤー曲線
特に人工呼吸を要した患者（図の右）に於いては、入院中の抗凝固療法の施行が、高い生存率と関連しており、重症患者に於ける抗凝固療法の使用が有用である可能性を報告している。（文献 20 より改変）

発症の予防のために低分子ヘパリン（low-molecular-weight heparin：LMWH）による抗凝固療法が行われていた経緯もある。日本ではLMWHの保険収載上の問題もあり、未分画ヘパリンを使用しなければならず、議論が進んでいないのが実情であると考えられる。

日本人での予防的な抗凝固療法の施行時の懸案点

近年、日本人を含めたアジア人でのVTE発症頻度は決して低くない事が報告されつつあるが、歴史的には、白色人種と比較してアジア人種ではVTEは比較的稀な疾患と考えられていた[23]。VTEは、人種差が比較的大きな疾病であり、各地域ごとでの診療指針の検討が重要な疾病であると考えられる。特に抗凝固療法の施行時には、出血のリスクが懸案事項となる。白色人種と比較してアジア人では、抗凝固療法施行時に出血のリスクが特に高い可能性が報告されており[24]、血栓性イベントと出血性イベントのリスクのバランスを人種差も考慮した上でうまくとる事が重要であると考えられる。まだ発症していないVTEイベントの予防という観点からは、欧米を中心に推奨されつつある、COVID-19にて入院した患者への一律の予防的な抗凝固療法が妥当であるかは、やはり日本でも独自に検討し議論する事が重要であると考えられる。

日本でのCOVID-19とVTEに関する現況

海外では、様々な観察研究からの報告に加えて、前向きのランダム化比較介入試験が続々と開始されつつあるが、残念ながら、現時点では、日本のCOVID-19の患者でのVTEに関する大規模な研究や報告は存在せず、その実態は一切不明であるというのが実情である。そもそも、COVID-19にて入院した患者でVTE発症がどの程度認知され、医療現場で問題となっているのかすら不明な状況である。さらに、一部ではCOVID-19にて入院した患者に対する予防的な抗凝固療法の対応指針を検討している施設も存在すると考えられるが、日本の各施設に於いてどのような対応指針がとられているかのも不明である。これらの基本的な情報は、今後日本での適切なVTE予防の指針を検討する上で、極めて重要な情報になると考えられる。

その様な状況の中で、ごく最近、日本静脈学会と肺塞栓症研究会が合同にて、学会所属員の施設を対象としたアンケート調査が実施され、その結果が公表された[25,26]。同アンケート調査では、各施設での抗凝固療法を含めたVTE予防の指針の実態およびVTE発症症例の有無が調べられている。調査の方法としては、各施設での抗凝固療法を含めた予防の指針の詳細、2020年3月から6月の間のCOVID-19にて入院した患者の総数、およびCOVID-19の診断後にVTEを発症した症例数に関するアンケートが、2020年7月20日に日本静脈学会および肺塞栓症研究会に所属する学会員全員に送付された。計837施設が対象施設となり、重複した施設を除く総計77施設からの回答が得られ、9.2%（77/837）の回答率であった。77施設の中には、25施設（32%）の大学病院および47施設（61%）の感染症指定医療機関（特定 / 第1種 / 第2種）を含んでいた。全77施設の内、施設内のCOVID-19症例での血栓症予防の指針や推奨を有している施設は16施設（21%）に過ぎず、その大半（79%）は定まった指針はなく、各担当医に委ねられていると考えられる状況であった（図2）。

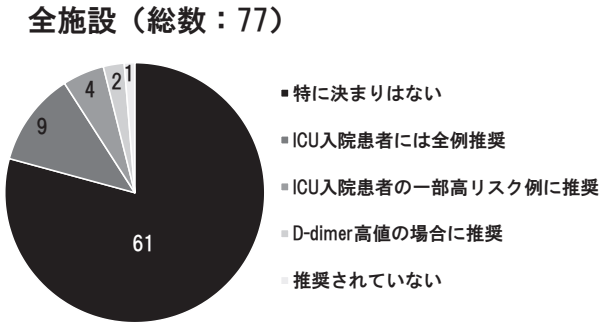


図2　各施設でのCOVID-19症例での血栓症予防の指針・推奨の詳細（日本静脈学会・肺塞栓症研究会の合同アンケート調査結果より）
施設でのCOVID-19症例での血栓症予防の指針・推奨が無い施設が、61施設（79%）であり、その大半を占めていた。（文献25,26より改変）

同アンケート調査では、対象施設の中で有効回答数71施設に於いて、COVID-19にて入院した患者の総数は1243例であった（図3）。特筆すべき点は、

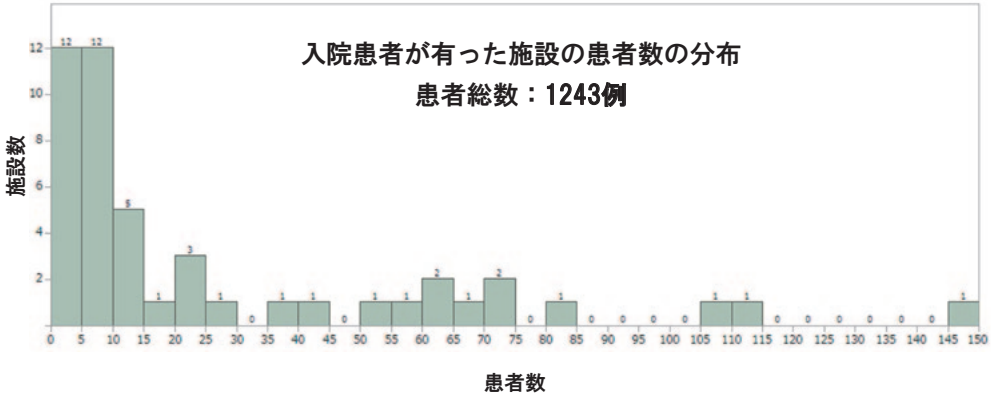


図 3　全対象施設に於いて、有効回答数 71 施設の中で、入院患者が有った施設の患者数の分布（日本静脈学会・肺塞栓症研究会の合同アンケート調査結果より）（文献 25,26 より改変）
施設により多数の入院症例を受け入れている施設から少数の入院症例を受け入れている施設まで多様であった。

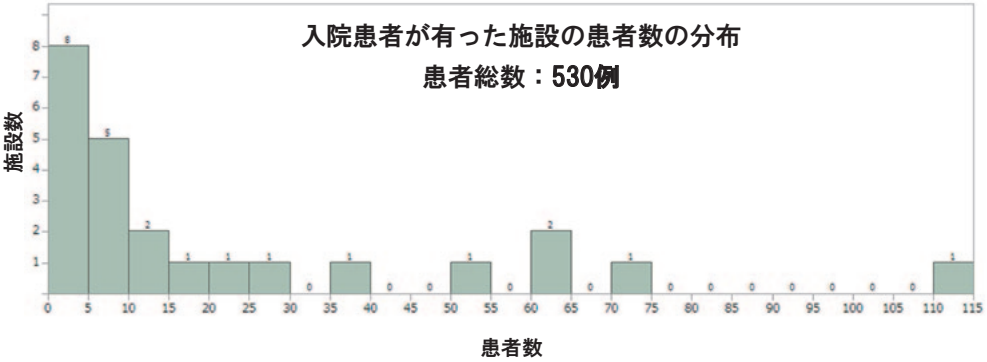


図 4　感染症指定医療機関以外の施設に於いて、有効回答数 43 施設の中で、入院患者が有った施設の患者数の分布（日本静脈学会・肺塞栓症研究会の合同アンケート調査結果より）（文献 25,26 より改変）
一部の医療機関では、感染症指定医療機関ではないが、非常に多数の入院症例を受け入れている施設もあった。

感染症指定医療機関以外の施設の有効回答数 43 施設の中で、24 施設に COVID-19 の入院患者の受け入れがあり、総数は 530 例であった（図 4）。日本では、COVID-19 の感染拡大に伴い、COVID-19 の患者は、感染症指定医療機関のみで対応されているものではなく、一般医療機関でも入院患者の受け入れが相当数発生しており、COVID-19 入院患者での血栓症予防の対策が、入院施設を有する全ての医療機関にとって問題となりうることを示唆しているものと考えられる。

全 77 施設の中で、COVID-19 の入院症例で VTE の発症を経験した施設は、7 施設（9%）であり、5 施設は感染症指定医療機関、2 施設は感染症指定医療機関以外であった。総数 1243 例の中では、VTE 発症症例は 7 例であり、その内訳としては肺塞栓症が 5 例であった。VTE 発症率としては、VTE：7/1243 ＝ 0.6%（図 5）、肺塞栓症 5/1243 例（0.4%）と低率であった。

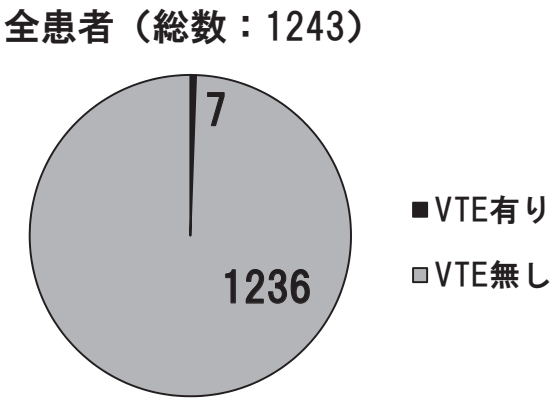


図 5　COVID-19 の入院患者の総数における VTE 発症患者の割合
VTE, Venous thromboembolism

同アンケート調査からは、現在日本では、COVID-19 の入院患者に対する抗凝固療法を含めた VTE の予防方針は施設により大きく異なっており、VTE と「診断」され臨床的に VTE と認知されている症例の割合は、諸外国から報告されている割合と比較す

ると極めて低率である可能性が示唆された。残念ながら、同調査は、各施設の学会員によるアンケート調査に過ぎず、同結果が、本当に発症率が低い可能性を示唆するのか、それとも未診断症例（under-diagnosis）の存在が多いことを示唆するのか、その詳細は不明であると考えられる。本テーマの重要性を鑑みると、今後、日本でも COVID-19 症例を対象として VTE 発症の実態を正確に調査するコホート研究 / レジストリ研究の実施が早急に望まれる。

終わりに

本稿では、近年注目の集まる COVID-19 と VTE に関して、最新のエビデンスを含めて概説を行った。世界的には、COVID-19 の入院患者に対して、一律な抗凝固療法による VTE の一次予防が推奨される流れとなりつつあるが、2020 年秋現在、それを明確に支持するエビデンスは乏しい状況と考えられる。現在、日本では、本テーマの検討が全く進んでいない状況ではあるが、日本では異なる実態が存在する可能性も否定はできず、やはり海外の指針に準拠した予防対応が適切であるか、我が国でも独自に検証する事が喫緊の課題であると考えられる。本稿が、医療現場の最前線で、実際に COVID-19 の患者の診療に携わる全ての医療従事者にとって少しでも役立つことを切に願い、今後さらなる検討が日本でも早急に進むことを強く期待する。

文献

1) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 382:1708-1720, 2020
2) Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 395:497-506, 2020
3) Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. Circulation. 141:1648-1655, 2020
4) Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. J Am Coll Cardiol. 75:2352-2371, 2020
5) Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020 [Epub ahead].
6) Fan BE, Chong VCL, Chan SSW et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. Am J Hematol 2020 [Epub ahead].
7) Lippi G, Plebani M, Michael Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clin Chim Acta 2020 [Epub ahead].
8) Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) : a pooled analysis. Thromb Haemost 2020 [Epub ahead].
9) Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med 2020 [Epub ahead].
10) Lippi G, Salvagno GL, Ippolito L, Franchini M, Favaloro EJ. Shortened activated partial thromboplastin time: causes and management. Blood Coagul Fibrinolysis. 21:459-63, 2010
11) Lew TW, Kwek TK, Tai D et al. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. JAMA. 290:374-80, 2003
12) Madjid M, Aboshady I, Awan I, et al. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? Tex Heart Inst J. 31:4-13, 2004
13) Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020 [Epub ahead].
14) Zhang Y, Xiao M, Zhang S et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. N Engl J Med 2020 [Epub ahead].
15) Wang T, Chen R, Liu C et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. Lancet Haematol 2020 [Epub ahead].
16) Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. Ann Intern Med. 173:268-277, 2020

17) Cui S, Chen S, Li X, Liu S, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020 [Epub ahead].
18) Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis Research 2020 [Epub ahead].
19) Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 18:1094-1099, 2020
20) Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. J Am Coll Cardiol. 76:122-124, 2020
21) Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 18:1859-1865, 2020
22) Zhai Z, Li C, Chen Y, et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. Thromb Haemost. 120:937-948, 2020
23) Liao S, Woulfe T, Hyder S, et al. Incidence of venous thromboembolism in different ethnic groups: a regional direct comparison study. J Thromb Haemost. 12:214-219, 2014
24) Chiang CE, Wang KL, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation: an Asian perspective. Thromb Haemost. 111:789-797, 2014
25) 日本静脈学会：「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)と静脈血栓塞栓症」の緊急のアンケート結果について　https://js-phlebology.jp/?p=3326
26) 肺塞栓症研究会：「COVID-19 患者での VTE 発症の実態に関するアンケート調査報告」http://www.ja-sper.org/ja/file/pdf/coronavirus_questionnaire.pdf

Hot topics

COVID-19 と RA 系阻害薬

甲斐　久史

久留米大学医療センター循環器内科

要旨

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）感染拡大早期に、過去の基礎研究を踏まえて、RA 系阻害薬が COVID-19 感染性・重症化を助長する悪玉説、COVID-19 重症化を抑制する善玉説が提唱された。しかし、両仮説ともに、その根拠は脆弱で、その是非を明らかにした動物実験は未だにない。一方、日々世界各国から蓄積される臨床知見を踏まえると、現時点での結論は、RA 系阻害薬が、少なくとも臨床的に感染性増大あるいは重症化はきたすことはなく、これらに影響を与えないと言える。したがって、エビデンスに基づく内科的療法として投与中の RA 系阻害薬は継続すべきである。また、新規症例においても従来の適応に応じて RA 系阻害薬を選択すべきと考えられる。

キーワード　アンジオテンシン変換酵素 2（ACE2）、アンジオテンシン受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、COVID-19 感染、COVID-19 重症化

1．はじめに

2019 年 12 月、中国武漢市に出現した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は瞬く間に世界中に蔓延しパンデミックを引き起こした。2021 年 1 月には、世界における感染者数は 9,000 万人、死亡者数は 190 万人を越え、さらに増加し続けている。わが国においても、感染者数 29 万人、死亡者数 4,000 人以上にのぼり感染拡大はとどまらない。COVID-19 への切り札と考えられている新型コロナワクチン接種は 2020 年 12 月より英国、米国で開始されたが、その安全性･有効性は確立されておらず、終息への道筋は依然不透明である。

COVID-19 の拡大に際して、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）やアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬といったレニン・アンジオテンシン（RA）系阻害薬が、COVID-19 の感染リスクを増やし重症化や死亡に悪影響を与えるのではないかという懸念が、インターネットやマスメディアを通じて研究者･医師のみならず、患者や市民まで拡散した。高血圧や心血管疾患の治療の根幹となる薬剤であるだけに大きな危惧を覚え、あるいは患者からの質問や薬剤中止の希望を受け苦慮したのは筆者だけではあるまい。結果として、2021 年 1 月時点において、COVID-19 感染・重症化に RA 系阻害薬は関係しないという結論に落ち着いている。本稿では、この背景とこれまでのエビデンスについて概説する。

2．COVID-19 における RA 系阻害薬 “悪玉説” と “善玉説”

中国武漢市をはじめ欧州、米国からの初期の後向き観察研究において、COVID-19 患者に高血圧の合併が多いことが強調された[1-4]。おりしも、COVID-19 の原因ウイルスである severe acute respiratory syndrome coronavirus-2（SARS-CoV-2）が同定された。2002 年に中国広東省から数カ国に感染拡大した重症急性呼吸器症候群（SARS）を引き起こす SARS コロナウイルス（SARS-CoV）と類縁で、感染に際して同様に宿主細胞のアンジオテンシン変換酵素 2（ACE2）を受容体とすることが解明された[5-7]。そこで、RA 系阻害薬が心疾患や腎疾患のモデルにおいて ACE2 発現を増加させるという過去の動物実験を根拠に、ARB や ACE 阻害薬を服用している高血圧や心血管疾患の患者では、SARS-CoV-2 への感染性が増大し、COVID-19 が重症化するのではない

かという危惧、RA 系阻害薬“悪玉説”が一部の研究者から挙がった[8,9]。一方、SARS 感染モデルにおける急性肺傷害 / 急性呼吸促迫症候群（ARDS）を ARB が抑制する動物実験から[10]、RA 系阻害薬により COVID-19 発症・重症化も抑制できるのではないかという“善玉説”も提唱された[11]。いずれも独自の実験的根拠はなくアカデミア間でのディベートであったが、やがて薬剤の副作用に敏感な一般マスメディアにより、もっぱら悪玉説が拡散された。

3．ACE2 と急性肺傷害

(1) ACE2 とは

古典的 RA 系、すなわち ACE/ アンジオテンシン（ang）II/angII1 型受容体（AT1R）系の慢性的な過剰活性亢進は、高血圧、心肥大、心不全、腎疾患、動脈硬化を引き起こし、臓器障害を進展させる。ACE は、全身組織に広く存在し、angI から ang II を産生する。一方、ACE2 は、ACE のホモローグである細胞膜メタロプロテアーゼだが、その働きは全く異なり、ang II と angI を分解し ang 1-7 を産生する[12]。ang 1-7 は mas 受容体を介して、AT1R の血管収縮・炎症・線維化・細胞増殖作用などを抑制する。すなわち、ACE2 は、angII 減少と AT1R 作用減弱により、古典的 RA 系を抑制する臓器保護的な調整システムの要である。因みに ACE2 活性は ACE 阻害薬には阻害されない。

ACE2 は、心臓、腎臓、小腸をはじめ、肺や上気道に分布している。肺での ACE2 発現は、主に II 型肺胞細胞とマクロファージに集中しており、気管支と気管上皮細胞にもある程度発現している[13]。これまで、高血圧や心筋梗塞・心不全などの心疾患、腎疾患などの病態モデル動物における多く検討から、ACE2 は angII/AT1R 系を介する臓器障害に対して保護的に作用すると考えられている[12,14]。

(2) ウイルス受容体としての ACE2

ACE2 は、ヒト感冒コロナウイルス（CoV）や SARS-CoV の細胞感染に際しての受容体ともなる[15]。ウイルスが細胞標的細胞に感染する最初のステップとして、ウイルスのエンベロープに存在する膜貫通型スパイク糖タンパク質（S タンパク）が細胞膜 ACE2 に結合する（図 1）[16,17]。すると SARS-CoV は標的細胞に接着する。次に、S タンパクの構造が、膜貫通プロテアーゼセリン 2（TMPRSS2）などの細胞表面プロテアーゼにより変化することで、ウイルスエンベロープと細胞膜が融合する。その結果、ウイルスが細胞内に侵入し、複製・増殖、さらに細胞傷害が始まる。ACE2 ノックアウトマウスでは、SARS-CoV の細胞侵入・複製および肺傷害が抑制されることから、ACE2 は感染ならびに肺傷害に極めて重要な役割を果たすことが示唆される[10]。SARS-CoV と比較して、SARS-CoV-2 の S タンパクは、80％以上のアミノ酸配列の相同性を有し、ヒト ACE2 への親和性は同等またはそれ以上である。抗ヒト ACE2 抗体 / 抗血清により SARS-CoV-2 の培養細胞への侵入が阻害される。したがって、COVID-19 の原因ウイルス SARS-CoV-2 も ACE2 を受容体として感染すると考えられる[5-7]。

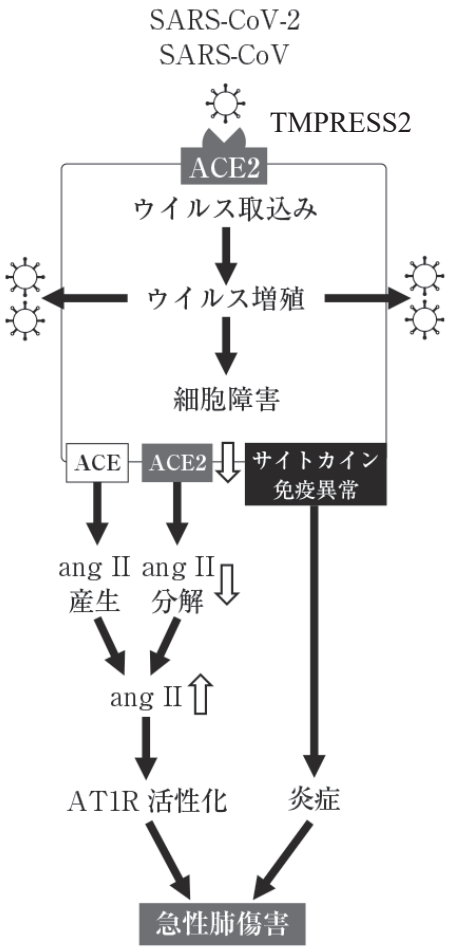


図 1　COVID-19 における急性肺傷害の機序（文献 16 より引用）
略語は本文参照。

(3) 急性肺傷害の機序

ウイルス感染・誤嚥（酸吸入）・薬剤などの病態モデルでは、急性呼吸不全、血管内皮障害による肺血管透過性亢進・間質浮腫、炎症細胞浸潤、肺胞壁肥厚といった共通の急性肺傷害 / ARDS の病態および病理学的変化とともに、肺 angII 増加が共通して認められる [16,17]。その機序として ACE2 の関与が示唆されている（図 1）。代表的な急性肺傷害モデルである酸吸引モデルは、SARS-CoV 感染モデルと類似した機能的・病理学的変化を示す。酸吸引モデルや SARS-CoV 感染モデルでは、肺 ACE 発現は変化しないが、肺 ACE2 発現は著明に低下する [10]。また、これらの肺傷害は、ヒト組換え ACE2 タンパク投与により抑制され、ACE2 ノックアウトにより増悪する [18]。つまり急性肺傷害において、angII 分解系である ACE2 発現のみが低下することにより、ACE/angII/AT1R 系と ACE2/ang1-7/mas 受容体系のバランスが崩れ、前者が後者を凌駕する結果、肺 angII 増加・AT1R 過剰活性化をきたすことが、共通な機序であると考えられる。ウイルス性肺傷害に関しては、ACE2 を受容体とするヒト感冒 CoV や、SARS-CoV のみならず、シアル酸オリゴ糖鎖を受容体とする高病原性鳥インフルエンザ H5N1 などインフルエンザ肺炎においても、ACE2 発現低下を介する機序が関与する [19]。さらに、SARS-CoV や SARS-CoV-2 では、ウイルスと細胞膜 ACE2 が結合した後、細胞内に取り込まれ、細胞膜 ACE2 は減少する。その結果、ACE/ACE2 発現不均衡が増大し、より強い肺傷害が生じる可能性がある。

(4) RA 系阻害薬と ACE2 発現変化

COVID-19 に関する RA 系阻害薬の“悪玉説”は、SARS-CoV-2 の受容体である ACE2 の発現が ARB あるいは ACE 阻害薬によって増加する可能性に基づいている [8,9,11,20-21]。その根拠として、2000 年代初頭、ACE2 研究黎明期に発表された、正常動物あるいは疾患モデルの心臓・腎臓・血管における少数の報告がしばしば挙げられる [22-24]。しかしながら、RA 系阻害薬が ACE2 発現に及ぼす影響について、その後の多くの研究がなされているが、臓器間、疾患モデル間、薬剤間、報告間での一貫性は乏しい [16,17,25]。そこで、組織 ACE2 発現に対する RA 系阻害薬の効果について、適切なコントロール群との比較検討を行った動物実験を、システマティック・レビューの手法を用いて包括的論文検索を行った（Kai ら投稿中）。それらの検討の結果、RA 系阻害薬投与により組織 ACE2 mRNA またはタンパク質が、正常コントロール群の 2 倍以上過剰発現したものは、正常動物約 40 実験グループ中 8.1%、心臓、腎臓、血管を中心とする約 130 実験グループ（約 100 疾患モデル）中 5.4% のみであった。これには、それぞれ同様なモデル・薬剤を用いた検討との一貫性がみられないものも多かった。SARS-CoC-2 感染門戸である肺については、正常動物 3 実験グループ、珪肺症・タバコ吸入・肺高血圧の各モデル 1 実験グループにおいて、ARB と ACE 阻害薬は肺 ACE2 を過剰発現させなかった [26-29]。同じく腸管についても正常動物 3 実験グループと炎症性腸疾患モデル 1 実験グループにおいて、ARB と ACE 阻害薬は ACE2 過剰発現をきたさなかった [26,30]。疾患モデルの約 27.2％（約 40 実験グループ）で ACE2 発現が正常コントロール群の 1 /2 倍未満に低下していた。このうち、9 割のグループでは、発現低下が RA 系阻害薬投与により予防、あるいは正常レベルに回復した。また、疾患モデルの 56.3％（約 72 実験グループ）では、RA 系阻害薬の有無にかかわらず ACE2 発現変化はみられなかった。以上から、一部の疾患モデルの臓器障害において ACE2 発現が低下し、RA 系阻害薬はその低下を予防あるいは正常レベルまで回復する可能性が示唆された。RA 系阻害薬により組織 ACE2 が正常レベルを超えて過剰発現することはまれであり、その可能性についてはあらためて慎重に再検討すべきである。SARS-CoV-2 感染に関しては、受容体である ACE2 の発現レベル以外に、ウイルス暴露量、ACE2 のウイルスへの感受性、ウイルス -ACE2 結合体の internalization 効率など多数の重要な要素が関与する。さらに、SARS-CoV-2 の感染成立には、受容体 ACE2 単独では不十分で、TMPRESS2 など細胞膜プロテアーゼとの共発現が必須である [25]。今後、これらの総合的な検討が必要である。

なお、高血圧や心疾患を対象とした臨床研究において、RA 系阻害薬が血中および尿中 ACE2 に及ぼす変化が報告されている。現時点においては、可溶性 ACE2 の意義は不明であり、細胞膜 ACE2 発

現や活性の指標とは言いがたく、ウイルス感染・COVID-19 急性肺傷害のマーカーとなり得るかについては明らかでない[16,20]。

(5) RA 系阻害薬と急性肺傷害モデル

COVID-19 に関する RA 系阻害薬の“善玉説”は、SARS-CoV 感染モデルの急性肺傷害 /ARDS に対する ARB の予防効果を示す動物実験をその裏付けとする。しかし、これは酸吸引モデルに SARS-CoV の S タンパクを投与した実験であり、実際に SARS-CoV 感染に対する RA 系阻害薬の効果を直接検討したものではない[10]。なお、COVID-19 による肺障害の重症度が血漿 angII 濃度と相関したという少数例の臨床報告もある[31]。しかし、後述するように、COVID-19 による重症肺傷害や多臓器障害には、多彩な全身的機序が関与しており、単に RA 系だけの抑制では、不十分であると思われる。

以上のように、現時点では、悪玉説・善玉説ともに、動物実験において、根拠は薄弱で、また肯定あるいは否定しうる直接的エビデンスは存在しない。

4．COVID-19 重症化と心血管疾患

(1) COVID-19 重症化の機序

COVID-19 は、潜伏期間が 1 ～ 14 日、かぜ症状・嗅覚味覚障害などで発症し、約 80％は 1 週間程度で軽症のまま治癒するが、約 20％で感染 7 ～ 10 日前後に呼吸困難、咳・痰などの肺炎症状が増悪し入院を要する[32]。さらに、約 5％で 10 日以降に人工呼吸管理や ECMO などによる集中管理が必要となり、2 ～ 3％で致命的になる。COVID-19 の特徴は、無症状感染者が多く、無症状から発症早期に感染性が高いことに加えて、重症例・死亡例には ARDS をきたす重症肺炎のみならず、心血管合併症、全身性血栓塞栓症・全身炎症性合併症による多臓器不全が多くみられることである[32]。

当初、COVID-19 重症例・死亡例に高齢者、男性や肥満、慢性肺疾患・慢性腎臓病（CKD）・糖尿病・高血圧・心血管疾患などの併存率が高いことから、これらが入院や重症化リスク因子の候補とされた[32]。その後、大規模なコホート研究の結果、年齢、性別や併存疾患などで調整後の独立したリスク因子が明らかとなった。入院リスクとしては、年齢、心疾患（心不全、冠動脈疾患）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）/ 慢性間質性肺疾患、肥満などが、有意な危険因子であり、一貫性して年齢が最も強い因子である[34,35]。重症化 / 院内死亡のリスク因子は、より高齢であること、より肥満であること（特に BMI40 以上）、心疾患（心不全・冠動脈疾患）、COPD/ 慢性間質性肺疾患などが有意なリスク因子だが、高感度 CRP や IL-6 といった炎症マーカー、クレアチンキナーゼやトロポニンといった心筋傷害マーカー、血栓マーカーである D- ダイマーなどがさらに強いリスク因子である[34,35]。わが国における後向きコホート研究 Kanagawa RASI COVID-19 においては、重症化 / 院内死亡に対する調整後リスク因子は年齢のみであった[36]。

さらに、COVID-19 では、末梢血中の免疫細胞および炎症性サイトカインの著明な異常と、多彩かつ重篤な全身疾患をきたすことが明らかとなった。すなわち、中等症 COVID-19 では、末梢血リンパ球・CD4 陽性 T 細胞・CD8 陽性 T 細胞の減少と血中 IL-6 増加を認めるが、重症例では、末梢血リンパ球・CD4 陽性 T 細胞・CD8 陽性 T 細胞が著減し、IFN γ 陽性 CD4 陽性 T 細胞・NK 細胞が減少する一方、血中 IL-6・IL-2・IL-10・TNF-α などが著増する[37]。免疫の暴走とも表現される免疫応答異常とサイトカインストームによる全身炎症が COVID-19 重症化の機序と考えられる[25]。最近、わが国における少数例での前向き登録研究検討において、IL-6 などの炎症性サイトカイン血中濃度は COVID-19 重症化数日前から上昇したのに対して、入院時に Th2 細胞走化性誘導因子 CCL17 血中濃度が低値であると、その後の重症率が高かった[38]。すなわち、CCL17 は重症化予測マーカーとしてのみならず、重症化機序解明の糸口としても注目される。

(2) 心血管疾患としての COVID-19

COVID-19 の重症化において、心不全や冠動脈疾患などの心疾患がリスク因子となる一方、COVID-19 経過中に多彩な心血管疾患、さらには全身性血栓塞栓症が発症し、予後を悪化させることが明らかとなった[25,39,40]。武漢市における初期の研究において、心疾患既往の有無にかかわらず入院時ト

ロポニンT高値例において、院内死亡リスクが高く、さらに心疾患既往例でのトロポニンT高値が最も高リスクであることが報告された[41]。また、剖検例で心筋や血管内皮の細胞内にSARS-CoV-2が確認された。そこで当初は、ウイルス感染による直接的な心筋炎が心不全や致死性不整脈を発症させ、肺傷害/ARDSによる低酸素血症がそれらを助長すると考えられた（図2）。しかしながら、その後、深部静脈血栓症、肺塞栓症のみならず脳梗塞、心筋梗塞など全身動静脈における血栓症が重症化・死亡に大きく関与することが示され、さらに、肺細動脈微小血栓症や臓器細動脈微小血栓症が肺傷害増悪あるいは多臓器障害をきたす可能性も示唆されている[25,39,40]。このような全身性凝固亢進状態の原因は、サイトカインストームによる全身血管の血管内皮障害とそれにともなう血管炎症と考えられている[25]。最新のわが国のアンケート調査によれば、血栓症発症率は、欧米に比して少ないものの、全体の1.85%、人工呼吸・ECMO中の重症例の13.2%にみられた[42]。61%が全身状態の悪化時に発症したが、回復期の症例も25%みられた。内訳としては、深部静脈血栓症が最も多く、次いで症候性脳梗塞、心筋梗塞であった。

COVID-19回復例の90%近くの慢性期に、倦怠感や呼吸困難といった後遺症を認められる[43]。COVID-19発症2～3か月後の心臓MRI画像において、78%に何らかの異常が認められ、60%に心筋炎症所見がみられた[44]。感染時の症状の程度にかかわらず心臓後遺症をきたす可能性が示唆される。

5．COVID-19に対するRA系阻害薬の臨床的エビデンス

(1) SARS-CoV-2感染性とRA系阻害薬

イタリア・ロンバルディアにおけるCOVID-19検査陽性6,272例を対象としたケース・コントロール研究において、年齢・性などをマッチングし併存症などで調整したところ、ACE阻害薬、ARB、Ca拮抗薬、β遮断薬、サイアザイド系利尿薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）はいずれも検査陽性に関連しなかった[45]。スペインにおけるCOVID-19検査陽性1,139例を対象としたケース・コントロール研究においても、ACE阻害薬、ARB、MRAは年齢・性・併存症調整後の入院リスクに関連しなかった[46]。ニューヨークにおけるCOVID-19検査施行高血圧4,357例を対象とした後向きコホート研究では、ACE阻害薬服用の有無、ARB服用服用の有無によって、傾向スコアマッチ後のCOVID-19検査陽性率に差はなかった[47]。オハイオとフロリダにおけるCOVID-19検査陽性1,735例を対象とした後向きコホート研究において、傾向スコアによる重付け調

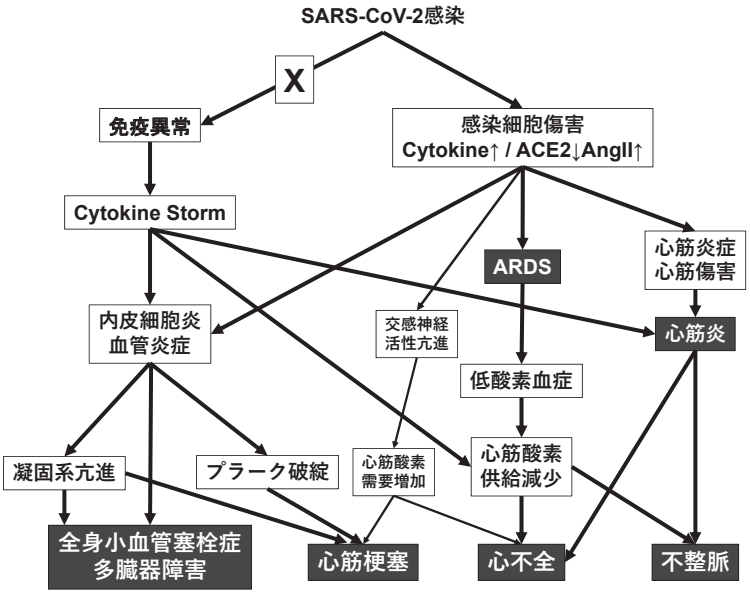


図2　COVID-19における心血管疾患の発症機序。
略語は本文参照。

整後オッズ比は 0.97(0.81-1.15) で、ARB/ACE 阻害薬服用は検査陽性に関連しなかった[48]。現時点で、降圧薬、とくに ARB や ACE 阻害薬が SARS-CoV-2 感染性を増すという臨床的エビデンスは認められず、感染性には影響しないと考えられる。

(2) COVID-19 重症化と RA 系阻害薬

ロンバルディアにおける COVID-19 検査陽性 6,272 例を対象とした大規模ケース・コントロール研究では、年齢・性・併存症で調整した重症化 / 死亡オッズ比は、ACE 阻害薬 0.83（0.63-1.10）、ARB0.91（0.69-1.07）と影響はみられなかった[45]。ニューヨークにおける COVID-19 検査施行高血圧 4,357 例における傾向スコアマッチ後の RA 系阻害薬服用の有無による症化率の差は -0.1（-0.37-3.5）% と同等であった[47]。デンマークの National Administrative Registry における ICD コード基づく COVID-19 症例 4,480 例では、院内死亡調整オッズ比 0.83（0.67-1.03）と RA 系阻害薬服用との関連はなかった[49]。Kanagawa RASI COVID-19 において、RA 系阻害薬服用は、主要評価項目（院内死亡 / 重症化）や重症肺炎に関連しないが、精神錯乱発症について調整オッズ比 0.06（0.002-0.69）が低値であった[36]。

臨床エビデンスの蓄積をもとに、総数数万例を対象とした大規模なものも含めてシステマティックレビューメタ解析が行われている。おおむね、RA 系阻害薬服用の有無で COVID-19 の重症化あるいは死亡に差がない[50-52]、または服用例でややリスクが低値という結果である[53-55]。ただし、服用例の重症化リスクが低いという結果の解釈には慎重さを要する。採用された論文はすべて観察研究でありエビデンスレベルは低く、さらに COVID-19 診断や重症化の定義などに一貫性を欠く。また、いずれのメタ解析においても異質性も大きい。RA 系阻害薬の有用性を示唆する研究は、小規模な傾向がある。したがって、これまでのシステマティックレビューメタ解析からは、少なくとも RA 系阻害薬は COVID-19 を重症化させないと捉えるのが妥当であろう。

RA 系阻害薬服用中の COVID-19 において、服用を継続すべきか中止すべきについては、ESC Congress 2020 において、多施設前向きランダム化試験 BRACE-CORONA の速報結果が公表された[56]。ブラジル 29 施設に入院した ARB または ACE 阻害薬服用中に COVID-19 と確定診断された軽症または中等症 659 例を、ARB/ACE 阻害薬中止群と継続群にランダム化して 30 日間の生存 / 退院率を比較したところ、オッズ比 0.95（0.09-1.01）と両者に差はなかった。

このように、これまで蓄積された臨床データからは、ARB や ACE 阻害薬が、SARS-CoV-2 感染性増大あるいは COVID-19 重症化に関与することは否定的である。一方、COVID-19 重症化を予防するという仮説も証明されない。現時点では、RA 系阻害薬は、SARS-CoV-2 感染性や COVID-19 重症化に影響しないと結論して良いだろう。

6．日常診療における若くて健全な血管作りの重要性

血管内皮障害や血管炎症は、脳・心血管疾患や腎疾患の発症・進展に関与していることから、これらの疾病の一次予防・二次予防のターゲットとされてきた。今回、血管内皮障害と血管炎症は COVID-19 重症化にも重要な役割を果たすことが明らかとなった。ウイルス感染予防と早期診断、抗ウイルス治療開発、適切なタイミングでのステロイド療法・抗凝固療法が重要であることは言うまでもない。一方で、血管内皮傷害や血管炎症、さらには心血管疾患や CKD といった、重症化の素地いわば COVID-19 感受性亢進状態を作らないことも重要であろう（図 3）。RA 系阻害薬単独では不十分だが、日常診療において、高血圧・脂質異常症・糖尿病・肥満・喫煙などに対する適正な生活習慣修正・薬物療法による包括的管理を通じて、COVID-19 や未知の新興感染症につけ込まれないように、若く健全な血管作りを目指すことが、内科医、特に循環器内科医の新しい役割かもしれない。

7．おわりに

感染拡大早期、過去の基礎研究を踏まえて、RA 系阻害薬が SARS-CoV-2 感染性・COVID-19 重症化を増すという善玉説、COVID-19 重症化を抑制するという悪玉説が提唱された。しかし、両仮説ともに、

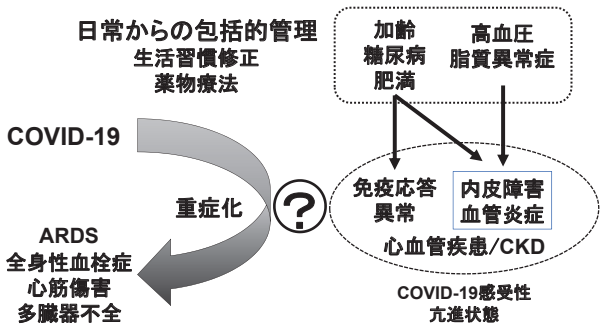


図 3　COVID-19 感受性亢進状態をきたさない若くて健全な血管作りの必要性。
略語は本文参照。

その根拠は脆弱で、また、その是非を明らかにした動物実験はない。一方、臨床データの蓄積により、現時点では、RA 系阻害薬は、少なくとも SARS-CoV-2 感染性増大あるいは COVID-19 重症化はきたさず、これらに影響しないと結論される。これは、国内外の循環器 / 高血圧関連学会が感染拡大早期に発した声明を裏付けるものである。すなわち、RA 系阻害薬を服用中の症例、とくに心不全・冠動脈疾患などの心疾患、CKD、糖尿病などガイドラインに基づく内科的療法を施行中の高リスク症例では、中止することなく継続すべきである。さらに、新規症例においても、従来の適応に応じて RA 系阻害薬を選択すべきだと考えられる。

参考文献

1) Zhou F, Yu T,Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 395:1054-1062, 2020.
2) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 382:1708-1720, 2020.
3) Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. JAMA 323:1574-1581, 2020.
4) Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. JAMA 323:2052-2059, 2020.
5) Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 579：270-273，2020.
6) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell 181: 271-280.e8, 2020.
7) Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. Cell. 181:281-292.e6, 2020.
8) Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med. 8:e21, 2020.
9) Sommerstein R, Kochen MM, Messerli FH, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Do angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers have a biphasic effect? J Am Heart Assoc. 9:e016509, 2020.
10) Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. Nat Med 11: 875-879, 2005.
11) Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. N Engl J Med. 382: 1653-1659, 2020.
12) Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. The ACE2/angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: Focus on angiotensin-(1-7). Physiol Rev. 98:505-553, 2018.
13) Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 203:631-637, 2004.
14) Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin converting enzyme 2- SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin angiotensin system. Circ Res. 126:1456-1474, 2020.
15) Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM, et al. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. Trends Pharmacol Sci. 25:291-294, 2004.
16) Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. Hypertens Res. 43:648-654, 2020.
17) 甲斐久史、甲斐麻美子 . COVID-19 と高血圧診療 . 日本臨牀 . 78（増刊 2）:462-472, 2020.
18) Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. Nature 436:112-116, 2005.

19) Zou Z, Yan Y, Shu, Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. Nat Commun 5:3594, 2014.
20) Brojakowska A, Narula J, Shimony R, et al. Clinical implications of SARS-Cov2 interaction with renin angiotensin system. J Am Coll Cardiol. 75:3085-3095, 2020.
21) Kreutz R, Algharably EAE, Azizi M, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury- implications for COVID-19. Cardiovasc Res. 116:1688-1699, 2020.
22) Ferrario CM, Jessup JA, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. Circulation 111:2605-2610, 2005.
23) Igase M, Strawn WB, Gallagher PE, et al. Angiotensin II AT1 receptors regulate ACE2 and angiotensin-(1-7) expression in the aorta of spontaneously hypertensive rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 289: H1013-H1019, 2005.
24) Jessup JA, Gallagher PE, Averill DB, et al. Effect of angiotensin II blockade on a new congenic model of hypertension derived from transgenic ren-2 rat. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 291:H2166-2172, 2006.
25) Shibata S, Arima H, Asayama K, et al. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hyperension Task Force on COVID-19. Hypertens Res. 43:1028-1046, 2020.
26) Wu C, Ye D, Mullick AE, et al. Effects of renin-angiotensin inhibition on ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) and TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) expression: insights into COVID-19. Hypertension 76:e29-e30, 2020.
27) Yuan YM, Luo L, Guo Z, et al. Activation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the lung of smoking-induced pulmonary arterial hypertension (PAH) rats. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 16:249-253, 2015.
28) Zhang BN, Zhang X, Xu H, et al. Dynamic variation of RAS on silicotic fibrosis pathogenesis in rats. Curr Med Sci. 39:551-559, 2019.
29) Hao XQ, Zhang SY, Li M, et al. Imidapril provides a protective effect on pulmonary hypertension induced by low ambient temperature in broiler chickens. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 15:162-169, 2014.
30) Yisireyili M, Uchida Y, Yamamoto K, et al. Angiotensin receptor blocker irbesartan reduces stress-induced intestinal inflammation via AT1a signaling and ACE2-dependent mechanism in mice. Brain Behav Immun. 69:167-179, 2018.
31) Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Sci China Life Sci. 63:364-374, 2020.
32) 診療の手引き検討委員会．新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き（第 4.1 版）．2020 年 12 月 25 日発行.
33) Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet 395:1763-1770, 2020.
34) Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ 369:m1966, 2020.
35) Giacomelli A, Ridolfo AL, Milazzo L, et al. 30-day mortality in patients hospitalized with COVID-19 during the first wave of the Italian epidemic: A prospective cohort study. Pharmacol Res. 158:104931, 2020.
36) Matsuzawa Y, Ogawa H, Kimura K, et al. Renin-angiotensin system inhibitors and the severity of coronavirus disease 2019 in Kanagawa, Japan: A retrospective cohort study. Hypertens Res 43:1257-1266, 2020.
37) Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: A Storm is raging. J Clin Invest. 130:2202-2205, 2020.
38) Sugiyama M, Kinoshita N, Ide S, et al. Serum CCL17 level becomes a predictive marker to distinguish between mild/moderate and severe/critical disease in patients with COVID-19. Gene 766:145145, 2021.
39) Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. Circulation 141:1648-1655, 2020.
40) Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system:

implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. Cardiovasc Res. 116:1666-1687, 2020.

41) Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 5:811-818, 2020.

42) 厚労省難治性疾患政策研究事業「血液凝固異常症等に関する研究」班．COVID-19 関連血栓症アンケート調査報告書．2020 年 12 月 8 日

43) Carfì A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. JAMA 324:603-605, 2020.

44) Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al., Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 5:1265-1273, 2020.

45) Mancia G, Rea F, Ludergnani M,et al. Renin–angiotensin–aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. N Engl J Med 382：2431-2440, 2020.

46) de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. Lancet 395:1705-1714, 2020.

47) Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. N Engl J Med 382:2441-2448, 2020.

48) Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, et al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 5:1020-1026, 2020.

49) Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. JAMA 324:168-177, 2020.

50) Patoulias D, Katsimardou A, Stavropoulos K, et al. Renin-angiotensin system inhibitors and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. evidence for significant geographical disparities. Curr Hypertens Rep. 22:90, 2020.

51) Pranata R, Permana H, Huang I, et al. The use of renin angiotensin system inhibitor on mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 14:983-990, 2020.

52) Chan CK, Huang YS, Liao HW, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risks of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review and meta-analysis. Hypertension 76:1563-1571, 2020.

53) Baral R, White M, Vassiliou VS. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19- a systematic review and meta-analysis of 28,872 patients. Curr Atheroscler Rep. 22:61, 2020.

54) Pirola CJ, Sookoian S. Estimation of renin-angiotensin-aldosterone-system (RAAS)-inhibitor effect on COVID-19 outcome: a meta-analysis. J Infect. 81:276-281, 2020.

55) Ssentongo AE, Ssentongo P, Heilbrunn ES, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and the risk of mortality in patients with hypertension hospitalised for COVID-19: systematic review and meta-analysis. Open Heart. 7:e001353, 2020.

56) Lopes RD. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers - BRACE CORONA. ESC Congress 2020 Clinical Trials –Hot Lines on 2020 Sept 1. https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2020/08/29/13/05/brace-corona.

Hot topics

COVID-19 による心筋障害

長谷川　浩二、小見山　麻紀、松森　昭

国立病院機構京都医療センター展開医療研究部

要旨

WHO は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2（SARS-CoV-2）によって引き起こされた世界的なパンデミック COVID-19 を国際的に懸念のある公衆衛生上の緊急事態であると宣言した。アンジオテンシン変換酵素 2（ACE2）は、SARS-CoV-2 の機能的受容体であり、気道内の粘膜上皮細胞や肺胞Ⅱ型上皮細胞だけでなく心筋、血管内皮などにも多く発現している。COVID-19 の重症化は、トロポニンの血中濃度上昇と強く関連するという複数の報告がある。COVID-19 感染後、心筋障害マーカーであるトロポニン血中濃度が上昇した患者は、その後、軽快しても心機能を注意深く長期的にフォローアップする必要があるだろう。

キーワード　新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)、ACE2、心不全、心筋症

世界保健機関（WHO）は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2（通称：新型コロナウイルス、SARS-CoV-2）によって引き起こされた世界的なパンデミック COVID-19 を国際的に懸念のある公衆衛生上の緊急事態であると宣言した。パンデミックは依然として進行中であり、COVID-19 による死亡を最小化することは、世界的に喫緊の課題である。COVID-19 重症化のリスク因子として，高齢であることに加えて心血管疾患，糖尿病，悪性腫瘍，慢性呼吸器疾患などの基礎疾患を合併することが知られている [1,2,3]。COVID-19 の致命的なアウトカムに繋がる心臓合併症に関する情報は限られている。しかし、SARS-CoV-2 の心臓への直接的および間接的な影響が COVID-19 の予後決定因子として非常に重要であるという報告が増えている。

アンジオテンシン変換酵素 2（ACE2）は、レニン - アンジオテンシン系活性化を阻害し、心不全、高血圧および糖尿病の発症を抑制する保護的作用を有する膜結合型アミノペプチダーゼである [4]。さらに ACE2 は、SARS-CoV-2 の機能的受容体であり、COVID-19 は、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質が ACE2 に結合することで引き起こされる。SARS-CoV-2 の受容体である ACE2 は、気道内の粘膜上皮細胞や肺胞Ⅱ型上皮細胞に発現することはよく知られているが、それだけでなく心筋、血管内皮などにも多く発現している。したがって、ウイルスが体内に入ると、肺炎だけでなく、心臓及び血管系にも障害を引き起こす可能性がある（図１）。

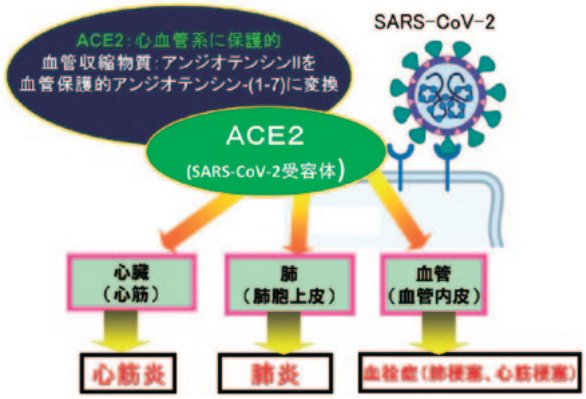


図 1

血中トロポニン（トロポニンＩまたはトロポニンＴ）の上昇は心筋障害の指標であり、その測定は、急性冠症候群の診断に広く用いられている。COVID-19 の重症化は、トロポニンの血中濃度上昇と強く関連するという複数の報告がある [5-7]。入院した COVID-19 患者において、血中トロポニン値が

正常群では死亡率 4.5-8.9% であるが、上昇群では 51.2-59,6% に跳ね上がる [5-6]。血中トロポニン値が上昇した患者において、疾患経過中に致死的不整脈の発生率が増加することが知られている [3]。そのため、トロポニン血中濃度が上昇している COVID-19 患者においては、管理中に心機能・不整脈のモニタリング（モニター心電図、NT-proBNP 測定）を施行することにより、患者を適切にトリアージし、治療戦略を考慮することが重要であろう。心血管疾患を持つ患者は持たない患者より血中トロポニンが高い傾向にある。しかし基礎に心血管疾患を持たない患者でも血中トロポニン値が高いと予後不良であることから、血中トロポニン値の上昇は入院 COVID-19 患者の予後決定因子である可能性がある。

血中トロポニン T レベルの上昇は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEi）/ アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）の使用（高トロポニン群 :21.1％対正常トロポニン群 :5.9％、p = 0.002）とも関連していた [5]。この関連は、高トロポニン群に心不全患者や高血圧患者が多く含まれていることに起因している可能性があり、COVID-19 患者において ACEi/ARB と致命的転帰との関連を示す証拠とはならないと考えられる。しかしながら、心不全そのものも COVID-19 重症化因子であり、心不全患者は COVID-19 について注意深くフォローアップする必要がある。

SARS-CoV-2 感染において、心筋障害を示す血中トロポニン値上昇の原因詳細は不明である。様々な可能性が考えられるが、主には以下の 5 つのメカニズムが考えられる [1]。1 つ目目は、肺炎に起因する呼吸不全・低酸素血症ならびにショック・低血圧による循環不全が心筋酸素供給の低下から虚血を引き起こす可能性、2 つ目目は、炎症性サイトカインやケモカインの強力な放出 [8,9] により誘発された、いわゆるサイトカインストームが心臓に波及し心筋障害を引き起こす可能性、3 つ目目は、冠動脈への炎症波及による動脈硬化プラークの不安定化・破綻あるいは冠動脈スパスムによる急性冠動脈症候群の可能性、4 つ目目は炎症による凝固活性の亢進から心筋内小冠動脈閉塞の可能性、5 つ目目は、SARS-CoV-2 が心筋細胞に直接結合することによって引き起こされた心筋細胞障害・ウイルス性心筋炎の可能性である。

3 つ目の急性冠症候群の可能性に関して、心電図で ST 上昇を示した COVID-19 患者 18 例についての転機が報告されている [10]。18 例中 9 例において冠動脈造影が施行され、6 例において冠動脈閉塞が確認され、残り 3 例は非冠動脈閉塞性心筋障害、と考えられた。冠動脈造影が施行されなかった残り 9 例において、心エコー・心電図所見から臨床的に 2 例が心筋梗塞、7 例が非冠動脈性心筋障害と診断された。以上より心電図 ST 上昇を認めた患者の約半数強が非冠動脈性心筋障害、約半数弱が冠動脈閉塞による心筋梗塞という結果であり、COVID-19 において非冠動脈性心筋障害の頻度が比較的多いことが示唆される。また 18 例全例において D-dimer が上昇しており、心電図 ST 上昇の機序として 4 つ目の心筋内小冠動脈の血栓性閉塞の可能性も示唆される。いずれにしても、この 18 例の内、13 例が死亡に至っており、冠動脈閉塞の有無にかかわらず、心筋障害が予後不良と密接な関係にあることを示すものと考えられる。

5 つ目目の心筋炎について、SARS-CoV-2 感染により心筋炎を発症する危険性が高いという証拠は現時点では存在しない。しかしながら、SARS-CoV や MERS-CoV で急性 / 劇症心筋炎が報告されており、病原性の類似性を考えると、SARS-CoV-2 は直接および / または間接的な影響を通じて心筋障害を引き起こす可能性があると推測される [7]。また心臓に SARS-CoV-2 受容体である ACE2 が豊富に発現していること、重症 COVID-19 患者で心筋障害マーカーであるトロポニンが上昇していることなど、SARS-CoV-2 の心臓へ感染に関する間接的エビデンスは多くある。非遺伝性の拡張型心筋症についてはいまだ発症原因不明であるが、拡張型心筋症と診断された患者の心筋組織において、炎症細胞浸潤がなくともウイルスゲノムが検出されることが報告されている [11]。さらに心筋炎症例の中には、再発や寛解を繰り返すものがあることは知られており、ウイルス感染を契機に持続的な免疫機序が作動し，拡張型心筋症に移行すると推定されている。したがって、COVID-19 感染後、心筋障害マーカーであるトロポニン血中濃度が上昇した患者は、その後、軽快しても心機能を注意深く長期的にフォローアップする必

要があるだろう。また咽頭粘膜や鼻粘膜から採取した検体における PCR 検査にて SARS-CoV-2 が陰性化した後も、心臓に潜在的に持続感染する可能性が否定できないため、無症候性の COVID-19 が将来、拡張型心筋症のような病態を発症しないかについても検討が必要かもしれない [1)]。

References

1) Komiyama M, Hasegawa K, Matsumori A. Dilated Cardiomyopathy Risk in Patients with Coronavirus Disease 2019: How to Identify and Characterise it Early? Eur Cardiol 2020 May 27;15:e49. doi: 10.15420/ecr.2020.17.
2) Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. Published online February 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648
3) European Centre for Disease Prevention and Control: Information on COVID-19 for specific groups: the elderly, patients with chronic diseases, people with immunocompromising condition and pregnant women https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/information-covid-19-specific-groups-elderly-patients-chronic-diseases-people
4) Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, Winter H, Meister M, Veith C, Boots AW, Hennig BP, Kreuter M, Conrad C, Eils R. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. EMBO J. 2020 Apr 4:e105114. doi: 10.15252/embj.20105114.
5) Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020 Mar 27. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
6) Shaobo Shi, Mu Qin, Bo Shen, Yuli Cai, Tao Liu, Fan Yang, et al., Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. Published online March 25, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
7) Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. JAMA Cardiol. Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1105
8) Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16.
9) Yang C, Jin Z. An acute respiratory infection runs into the most common noncommunicable epidemic—COVID-19 and cardiovascular diseases. JAMA Cardiol. Published online March 25, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0934
10) Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B, Ibrahim H, Friedman GH, Thompson C, Alviar CL, Chadow HL, Fishman GI, Reynolds HR, Keller N, Hochman JS. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series. N Engl J Med. 2020 Apr 17. doi: 10.1056/NEJMc2009020.
11) Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viralgenomes and multiple viral infections in the myocardium of adultswith "idiopathic" left ventricular dysfunction. Circulation 2005; 111:887-893. PMID: 15699250

Hot topics

新型コロナウイルス感染症による心理的ストレスと喫煙・過食

小見山　麻紀、長谷川　浩二

国立病院機構京都医療センター展開医療研究部

要旨

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックは依然として進行中であり、世界中に深刻な事態をもたらしている。COVID-19 は、緊急に取り組むべき優先事項と位置付けられ、COVID-19 による死亡の最小化は、世界的に喫緊の課題であるが、その弊害は感染による直接的なものにとどまらない。社会全体のメンタルヘルスは深刻な影響を受け、世界でうつ病の兆候を示す人が増え、自殺者の増加にも繋がっている。さらにメンタルヘルスの問題は、タバコ、アルコール、薬物など依存性物質の開始や増加、食生活の変化にも繋がり、心血管疾患といった非感染性疾患の増加など更なる弊害に繋がる懸念をはらんでいる。

キーワード　COVID-19、SARS-CoV-2、Depression、Mental Health、Smoking、Obesity

コロナうつ

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックにより、さまざまな国が厳格な衛生体制と社会的距離対策を実施することを余儀なくされ、ストレスの多い出来事に直面している。その結果、「コロナうつ」という言葉が新たに生まれるほど、COVID-19 の世界的な流行がメンタルヘルスの危機をもたらしている[1)]。世界中の多くの人々が、長期間にわたる外出自粛または禁止など生活に大きな影響を受け、物理的孤立に曝されている。多くの人が感染への恐怖のみならず、愛する家族や仲間を失う恐怖に苦しんでいる。世界経済は、リーマンショックをはるかに上回る危機に見舞われ、膨大な数の人々が生計を失い経済的な打撃に直面している。女性や子供を中心に、家庭内暴力と虐待の増加がみられている。子供や青年は、教育の混乱により将来への不安を抱える。感染者やその家族、医療従事者等に対する差別や風評被害すら存在する。ウイルスと予防策に関する広範な誤報と将来に関する深い不確実性は、さらなる苦痛の原因となる。重病の人々、死体、棺に関する繰り返されるメディア画像は恐怖を増長させる。故人に最期の別れを告げる機会すら持つことができない可能性は、人々にさらなる苦痛をもたらす[1)]。これらの結果、人々のストレスレベルが劇的に高まることは想像に容易い。

一般にメンタルヘルスの問題は、軽度で期間限定のものから重度な状態までの連続体で存在し[2)]、COVID-19 パンデミックは、全てのメンタルヘルス状態に影響を及ぼす。以前よりメンタルヘルスに問題を抱えていた人は状態が更に悪化し、機能低下に至るのみならず[2)]、これまではストレッサーに対してうまく対処していた多くの人々も、COVID-19 によって新たに生み出された複数のストレッサーに対して、今では対処することができなくなっている。国連も「感染拡大でストレスが生じ、健康面に問題がなかった人も不調を抱えるようになった」と警告した。メンタルヘルスの危険に特に強く曝されているのは、最前線で闘う医療従事者、高齢者、青年、若者、メンタルヘルス不調が既に存在する人々およびコロナ感染症の危機に巻き込まれた人々である[3)]。実際に、うつ病や不安症状が通常よりも高いレベルで様々な国から報告されている。国連によると、感染拡大後のアンケート調査において、COVID-19

パンデミックにおいて苦痛を感じる人の比率が中国で35%、米国で45%、イランでは60%に達したとされる[3]。アメリカ疾病対策センター（CDC）によると、パンデミック時のメンタルヘルス、物質使用、自殺念慮を評価するために、米国で2020年6月に行われた成人5,412人に対するオンライン調査の結果、回答者の40.9%が不安障害または抑うつ障害の症状を含む何らかの精神障害を訴えた。うち、10.7%は過去30日間で自殺を真剣に検討したと回答した。これらは、前年度（2019年）の同時期と比較して、大幅に増加していた[4]。また、2020年4月にエチオピアのアムハラ地域州で行われた大規模な研究では、抑うつ障害と一致する症状の推定有病率は33%であり[5]、流行前と比較して3倍の増加に達したと報告されている。また、収入や貯蓄額が少ない被験者および失業といったストレッサーへの曝露が多い被検者において、うつ病症状の負担がより大きいと報告されている[6]。日本においても、自殺者が2020年7月以降4か月連続で増え、2020年10月の自殺者は前年の同時期に比べて39.9%増加し、とりわけ女性で82.6%もの増加を認めた[7]。これらのことから、「人工的ひきこもり」の結果、うつが簡単に作られてしまうことが示唆され、今後、外出制限の長期化によりメンタルヘルスの更なる増悪が懸念される。

COVID-19によるストレスと依存症

大規模な自然災害に際し、閉塞状態に長くいることで、精神障害発生率の増加など、人は精神的に大きな影響を受けることが知られている[8]。また、緊急事態宣言中のように、いつ終わるかわからない状況下でストレスを受けることで、自分では意思決定をコントロールできない状態に陥る[9]。ストレス対処のため、人々は依存性薬物、アルコール、タバコの使用、オンラインゲームなどの潜在的に中毒性のある行動により多くの時間を費やすなど、否定的な対処方法に頼る傾向がある。ストレスは、依存症の発症、増悪および再発の脆弱性におけるよく知られた危険因子である。その根本的な病態生理学として、中脳辺縁系ドーパミン、グルタメート、およびガンマアミノ酪酸（GABA）経路を含む皮質線条体 - 大脳辺縁系の動機付け、学習、および適応システムに対するこれらの変化の影響と説明されている[10]。COVID-19パンデミック下で、外出自粛によるストレス対処のために、アルコールなどの依存性物質の使用が増えることが世界的に懸念されている[11]。実際に、カナダの統計によると、パンデミックの間に15～49歳の人口の20%においてアルコール消費量が増加したと報告されている[12]。米国では、18歳以上の成人の13.3%において、薬物使用の開始または増加が報告されている[4]。

COVID-19によるストレスと喫煙の関係

喫煙に関しても同様で、ストレスとメンタルヘルスの悪化により、喫煙者のニコチンの依存度の増加、喫煙の増加（量と頻度）および再喫煙の素因であることが知られている[13]。COVID-19パンデミックによる外出自粛により在宅時間が増えた結果、喫煙行動にも変化が出ており、他国において様々な研究が行われている。喫煙本数が増加するという報告が多くみられる一方で、喫煙本数を増やす人もいれば減らす人もいて、総じて本数は変わらないと言う報告も多い[14]。英国の研究では、現在喫煙者（n = 329）のうち、25.2%において通常より喫煙本数が増加し、50.9%は同じ量で、20.2%において喫煙本数の減少を認めた。この研究で、喫煙量が増えた喫煙者において、有意にメンタルヘルス（$p < 0.001$）、不安（$p < 0.001$）、ストレス（$p < 0.001$）、気分の落ち込み（$p = 0.012$）の悪化がみられ、パンデミックのもたらすメンタルヘルスと心理社会的幸福の悪化と喫煙の増加との関連が明らかとなった[15]（図1）。タバコ会社にとって、こうした状況は恰好のビジネスチャ

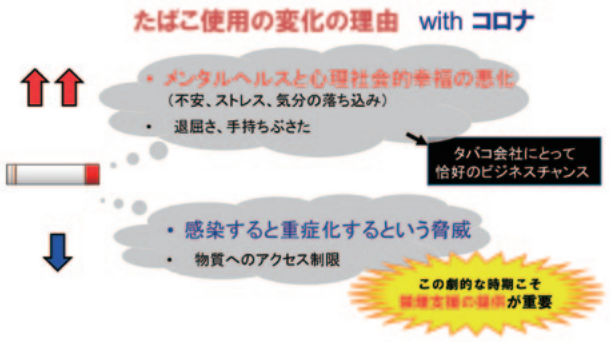


図1

ンスとなりうり、媒体への宣伝攻勢を止めない。したがって、タバコの消費量が増え、再喫煙する人が増えるなどの可能性が懸念され、引き続き注意を要する。また、社会的な結びつきの低下は、喫煙開始とも関連するため注意を要する[16]。

一方で、注目すべきは、喫煙本数が減少した人々である。この原因については、COVID-19 に感染すると重症化するという脅威が、健康を改善する動機付けとなっている。タバコの入手制限についても示唆されているが、前者の影響が主な要因だと考えられている[17]。喫煙は COVID-19 重症化の重要な因子であり、喫煙者にとって、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2（SARS-CoV-2）は深刻な脅威となり[18]、喫煙および副流煙暴露による確立された害を踏まえ、世界保健機関（WHO）はタバコ使用者に対し禁煙を推奨している[19]。減煙では効果が得られないが、禁煙すると早ければ 1 か月程度で、免疫系の機能が回復し、感染症にかかりにくくなる。これらの情報提供は、禁煙の更なる動機付けとなるであろう。

禁煙によりメンタルヘルスは改善する

喫煙者が喫煙のメリットとして感じるストレス軽減効果は、あくまでニコチン切れによる離脱症状の緩和にすぎない。むしろ禁煙によって離脱症状から解放され、ストレスが低下し、不安神経症、うつ病といったメンタルヘルスは長期的に改善することが知られている[20]。また、禁煙治療開始から 12 週間といった短期的な経過でも、抑うつ傾向は有意に改善すると報告されている[21]。さらに、禁煙がもたらすうつ病改善の程度は、薬物療法（抗うつ薬）が気分または不安障害を軽減する程度と同等かそれ以上である[20]。したがって、COVID-19 のパンデミックによりメンタルヘルスの深刻な問題が明るみとなっている現在こそ、禁煙の重要性は益々高まる。

COVID-19 パンデミックにおける禁煙方法

禁煙を支援する介入を評価したレビューは数多く存在するが、禁煙成功率を最大にするためには、禁煙治療薬の使用と行動支援とを併用すべきであるとされている[22]。日本国内の禁煙外来における禁煙成功率は高く、5 回の受診を終えた時点で、ニコチンパッチを用いた場合には 82％、バレニクリンを用いた場合には 83％と報告されている[23]。したがって、COVID-19 重症化を防止する対策として、喫煙者に禁煙を強く推奨し、禁煙が容易でないと感じる喫煙者に対して禁煙外来受診を推奨することは、医療者の重要な責務である。特に COVID-19 パンデミック下においては､医療従事者は喫煙者に対して、喫煙が COVID-19 の重症化因子であると言う情報を発信し続けていく必要がある。また、患者を診察する際に、喫煙状態を聴取して記録することが推奨される。禁煙支援においては、これまで以上に精神的なケアも同時に重要となるであろう。

さらに、信頼できるサービスから提供された印刷物、インターネットプログラム、携帯電話のテキストメッセージプログラムを介して提供される行動支援は禁煙成功率をあげる効果があるとされている。多くの国で、喫煙者が禁煙電話相談（クイットライン）を受けることもできる。外出困難な時代、遠隔地でも可能なサービス提供の重要性は益々高まるだろう[24]。COVID-19 拡大に対する公衆衛生上の施策の一環として、禁煙啓発を強く勧奨する。

“コロナ太り”

COVID-19 の流行により我々の生活様式は大きく変容し、外出自粛による運動不足やストレスによる摂取カロリーの増加から体重増加を来す人が増え、「コロナ太り」という言葉もすっかり定着した。ストレスは体重増加の原因になることがよく知られている。ストレスが加わると、グレリンやコルチゾールなどのホルモンが分泌されることで、食欲増進や脂肪蓄積の促進に繋がる。食欲は、空腹といった内的要因だけでなく、食事の好みや環境による刺激といった外的要因にも大きく影響を受ける。

COVID-19 パンデミックが食事状況や体重変化に与える影響について検討した横断的オンライン調査（n = 1097）によると[25]、全体の 43.0％以上において食事量が増え、52％近くにおいて間食量が増え、これらの傾向は過体重および肥満の被験者でより顕

著に認めた。また、全体の30％において体重増加（3.0 ± 1.6kg）が認められ、過体重、肥満、および高齢の被験者において、より顕著に認めた。体重増加は、外出制限または禁止による生鮮食品や豆類の消費量の減少、および脂肪や糖分、塩分が多い加工食品の摂取量の増加と関連していた。反対に、全体の18％以上において体重減少（-2.9 ± 1.5 kg）を認め、低体重の被験者において更なる体重減少を認める傾向を認め、サルコペニアなどの危惧が生じる。ちなみにアルコール消費量の増加は14.6％でみられ、特にアルコール中毒者において顕著であった[25]。以上のように、COVID-19パンデミックのような緊迫した状況下において、我々の持つ元々の性質がより顕著に表れる傾向があるのかもしれない。

肥満は、心血管疾患、糖尿病、癌などの非感染性疾患（Non-Communicable Diseases, NCDs）のリスクとなるだけでなく、COVID-19による肺炎の重度化リスクとなる点についてエビデンスが蓄積されつつある。肥満は呼吸を抑制し、免疫能力を弱め、炎症反応を亢進させる。したがって、COVID-19対策として肥満解消を提唱するガイドラインはまだ存在しないが、肥満予防は重要であると考えられる。

COVID-19パンデミックのNCDsに対する影響

感染性病原体を封じ込めるために課せられた封鎖は、我々の生活習慣に様々な影響を与える。外出の制限または禁止により、身体活動の大幅な減少、健康的で新鮮な食品へのアクセス制限による不健康な食事、健康増進サービスへのアクセス制限、精神面の悪化、タバコやアルコールの有害な使用などにつながり、二次健康被害を来たしうる（図２）。このため、COVID-19流行の結果、心血管疾患や呼吸器疾患、糖尿病、癌などのNCDsの発症や増悪に繋がる可能性が懸念されるため注意を要する。

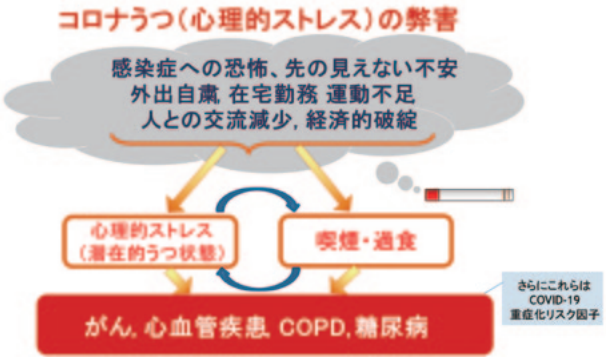


図２

また、COVID-19パンデミックはメンタルヘルスに深刻な問題をもたらしているが、うつ病と心血管疾患との関連について古くから報告されている。具体的には、冠動脈疾患および心不全患者の約20％程度において、うつ病を合併するとされている。うつ病の存在は、冠動脈疾患の相対リスクを2.69倍上昇させ、それが例え抑うつ気分のような大うつ病でないものであっても1.49倍の相対リスクの増加につながる。また、心不全について、うつ病合併例は相対リスクが2.1倍に上昇する[26]。その機序に関してはさまざまな報告がされているが、ストレスによる直接的な冠動脈硬化機序促進と、生活習慣の変化を介する間接的な影響とに分けられる。直接的な影響として、血中コルチゾール・カテコラミン分泌増加、炎症性サイトカイン増加、血小板凝集能亢進、酸化ストレス増大、内皮機能障害、自律神経障害などが挙げられる。間接的な機序として，生活習慣の変化による肥満・喫煙、服薬遵守や適度な運動習慣を保てないことなどが報告されている[27]。したがって、COVID-19パンデミックで制限措置がなされる中で、心血管疾患などのNCDsを管理する上で、うつ病を早期に発見し、適切な治療につなげることが重要である。併せて、禁煙、適切なレベルの身体活動、健康的な食事の摂取、ストレス管理の実施が肝要である。

Recommended actions

COVID-19流行によるメンタルヘルス管理として、WHOが提案しているように、家族や友人と連絡を取り合い、十分な休息をとり、深呼吸、健康的な食事、適度な身体活動および睡眠をとるなど、健康的な生活習慣を心がけることが重要である[28]。また、信頼できる情報源から情報を求め、不安をあおるようなマスコミの報道に触れる時間を減らすことが勧められる。気持ちを落ち着かせるためにアルコールやタバコなどの依存性物質に頼らないことも重要である。これまで逆境を乗り越えた時に役立っ

たスキルを活かすことや、必要に応じて、医療従事者やカウンセラーに相談することも重要だ[29]。

食事、運動、睡眠、禁煙は、免疫力の維持および向上にもつながり、COVID-19の対応において重要な役割を果たす[30]。具体的に、食事に関しては、免疫システムを最適化しかつ肥満を防止するために、果物、野菜、全粒穀物食品の摂取が推奨され、逆に、塩分、脂質、砂糖の過剰摂取を避けることが推奨される[31]。運動に関しては、NCDs、ロコモティブシンドローム、うつ、認知症などのリスク低下にも有効であり、パンデミックの今、非常に重要である。人混みを避けてのウォーキングや家でのヨガや筋力トレーニングにより、感染対策を講じながら適度な強度の運動習慣をつけることが推奨される。

禁煙に関しては、「COVID-19パンデミックにおける禁煙方法」の項で詳細を記したように、禁煙外来における薬物療法と行動療法の併用を勧める。また、遠隔地でも禁煙支援が可能となるよう、禁煙アプリの使用、メール、電話やオンラインと言ったツールを駆使することが推奨される[13]。一般に、禁煙後に一時的に体重増加が認められることが知られており[32]、体重増加の懸念や耐糖能の悪化が禁煙の失敗につながるなどの弊害を認めうる。しかしながら、禁煙後、一時的に体重増加を認めたとしても、心血管リスク減少など禁煙によるメリットが上回るため、禁煙の継続が推奨される[33]。とりわけニコチン依存度の高い喫煙者は、禁煙後に体重増加を来しやすいと報告されており[32]、禁煙支援と同時に体重増加に対する介入を行うことが望ましい。ニコチン代替療法や食事運動療法の併用は、これらの禁煙後体重増加を予防するだけでなく、禁煙成功率の上昇にもつながる[32]。これらにより、COVID-19パンデミックと共に生きる人々のケアが継続的に維持されるであろう。

References

1) World Health Organization. COVID-19 and the Need for Action on Mental Health. https://unsdg.un.org/sites/default/files/2020-05/UN-Policy-Brief-COVID-19-and-mental-health.pdf
2) Lancet Commission on global mental health and sustainable development, 2018
3) UN leads call to protect most vulnerable from mental health crisis during and after COVID-19. https://news.un.org/en/story/2020/05/1063882
4) CDC, National Center for Health Statistics. Early release of selected mental health estimates based on data from the January–June 2019 National Health Interview Survey. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, National Center for Health Statistics; 2020. https://www.cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/ERmentalhealth-508.pdf
5) Ambaw et al, unpublished data, 2020
6) Catherine K. Ettman, Salma M. Abdalla, et al. Prevalence of Depression Symptoms in US Adults Before and During the COVID-19 Pandemic. JAMA Netw Open. 2020 Sep; 3(9): e2019686.
7) https://www3.nhk.or.jp/news/html/20201110/k10012704501000.html
8) David M. Fergusson, et al., “Impact of a Major Disaster on the Mental Health of a Well-Studied Cohort.” JAMA Psychiatry, Vol.71(9), 1025-1031, 2014
9) Katrin Starcke, Matthias Brand, “Decision making under stress: A selective review.” Neuroscience & Biobehavioral Reviews, Vol.36, Issue4, 1228-1248, 2012
10) Rajita Sinha, “Chronic Stress, Drug Use, and Vulnerability to Addiction.” Annuals of the New York Academy of Sciences, Vol.1141, 105-130, 2009
11) James M. Clay, Matthew O. Parker, “Alcohol use and misuse during the COVID-19 pandemic: a potential public health crisis?” THE LANCET, Public Health, doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30088-8, April, 8, 2020
12) How are Canadians coping with the COVID-19 situation? https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/11-627-m/11-627-m2020029-eng.htm
13) Pooja Patwardhan. COVID-19: Risk of increase in smoking rates among England’s 6 million smokers and relapse among England’s 11 million ex-smokers. BJGP Open. 2020 Jun; 4(2): bjgpopen20X101067.
14) Jeroen B, Petra H, Bethany H et al. The double-edged relationship between COVID-19 stress and smoking: Implications for smoking cessation. Tob Induc Dis. 2020; 18: 63
15) Daniel Tzu-Hsuan Chen. The psychosocial impact of the COVID-19 pandemic on changes in smoking behavior: Evidence from a nationwide survey in the

UK. Tob Prev Cessat. 2020; 6: 59.
16) Giordano GN and Lindstrom M, The impact of social capital on changes in smoking behaviour: a longitudinal cohort study. Eur J Public Health. 2011 Jun;21(3):347-54
17) Rubén López-Bueno, Joaquín Calatayud, José Casaña, et al. COVID-19 Confinement and Health Risk Behaviors in Spain. Front Psychol. 2020; 11: 1426.
18) Komiyama M, Hasegawa K. Smoking Cessation as a Public Health Measure to Limit the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. Eur Cardiol. 2020 Apr 23;15:e16.
19) WHO statement: Tobacco use and COVID-19, 11 May 2020. https://www.who.int/news-room/detail/11-05-2020-who-statement-tobacco-use-and-covid-19
20) Taylor, G., McNeill, A., Girling, A., et al. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2014;348, g1151.
21) Komiyama M, Yamakage H, Satoh-Asahara N, et al. Sex differences in nicotine dependency and depressive tendency among smokers. Psychiatry Res. 2018 Sep;267:154-159.
22) Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, et al. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation.Cochrane Database of Systematic Reviews 2016;(3):CD008286. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008286.pub3
23) 診療報酬改定結果検証に係る特別調査（平成 29 年度調査）ニコチン依存症管理料算定保険医療機関における禁煙成功率の実態調査 報告書 https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000192293.pdf
24) コロナウイルス (COVID-19)：パンデミック時の禁煙に効果的な選択肢（日本語版） https://www.cochrane.org/ja/effective-options-for-quitting-smoking-during-the-covid-19-pandemic
25) Aleksandra Sidor, Piotr Rzymski. Dietary Choices and Habits during COVID-19 Lockdown: Experience from Poland. Nutrients. 2020 Jun; 12(6): 1657.
26) ugulies R, et al. Am J Prev Med. 2002 Jul；23 (1)：51-61
27) Anil Gehi, et al. Arch Intern Med. 2005 November 28；165(21)：2508-2251.
28) COVID-19: Mental health in the age of coronavirus. UN News. https://news.un.org/en/story/2020/03/1059542
29) WHO, COVID-19流行によるストレスへの対処. https://extranet.who.int/kobe_centre/sites/default/files/pdf/Coping-with-stress-print-JPN%20ver.pdf
30) Hans Henri P Kluge, Kremlin Wickramasinghe, Holly L Rippin, Romeu Mendes, David H Peters, Anna Kontsevaya, Joao Breda. Prevention and control of non-communicable diseases in the COVID-19 response. Lancet. 2020 30 May-5 June; 395(10238): 1678–1680.
31) de Faria Coelho-Ravagnani C, Corgosinho FC, Sanches FFZ, Prado CMM, Laviano A, Mota JF. Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic. Nutr Rev. 2020 Jul 12:nuaa067.
32) Komiyama M, Wada H, Ura S, et al. Analysis of factors that determine weight gain during smoking cessation therapy. PLoS One. 2013 Aug 21;8(8):e72010.
33) Komiyama M, Wada H, Ura S, et al. The effects of weight gain after smoking cessation on atherogenic α1-antitrypsin-low-density lipoprotein. Heart Vessels. 2015 Nov;30(6):734-9.

JCVA 研究会報告

2019年8月8日（木）
からすま京都ホテル2階「双舞の間」

第7回脂質・糖代謝異常と心血管疾患
～最新知見とホットトピックス～

参加者

Opening remarks 長谷川 浩二 先生 （国立病院機構 京都医療センター 展開医療研究部長）
学術情報提供 興和株式会社 京都支店 学術課

招請講演①
座長 八十田 明宏 先生 （国立病院機構 京都医療センター 臨床研究センター長）
演者 玉置 淳子 先生 （大阪医科大学 衛生学・公衆衛生学 Ⅰ・Ⅱ 教授）

招請講演②
座長 的場 聖明 先生 （京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学・腎臓内科学 教授）
演者 荒井 秀典 先生 （国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 理事長）

Closing remarks 古川 啓三 先生 （田辺中央病院 院長（京都循環器医会 会長））

招請講演①

座長：八十田 明宏 先生（国立病院機構 京都医療センター 臨床研究センター長）

骨粗鬆症と心血管疾患 ～疫学研究の視点から

演者：玉置 淳子 先生
大阪医科大学 衛生学・公衆衛生学 Ⅰ・Ⅱ 教授

骨と血管は相互に関連がある。オステオカルシンが産生低下すると動脈硬化が亢進し、その原因には酸化ストレスが関連していると言われており、酸化ストレスが骨質に影響する。さらにDMがあると酸化ストレスが増え、AGE増加などから骨脆弱性に関与する。

骨量低下と血管石灰化は関連している。疫学調査であるスウェーデン双子研究においてCVDは大腿骨近位部骨折リスクを上昇させる。コホート研究9編によるメタ解析において腹部大動脈石灰化は骨折リスクを上昇させ、PADは大腿骨近位部骨折リスクを上昇させる。

2009年から英の骨折リスク評価ツールにCVD・生活習慣病既往が含まれている。コホート研究10編によるメタ解析において骨折は循環器疾患リスクを上昇させ、英国の長期大規模バイオバンク研究において脆弱性骨折は虚血性心疾患リスクを上昇させる。特に若年で検討したため、前腕の骨折（アクティブに動いた結果の骨折）が多かった。また、日本で実施されたJPOSコホート研究において骨粗鬆症又は椎体骨折は10年後の頸動脈IMT値を増加させることが分かっている。

骨折した大腿骨頸部では生理的架橋が少なく、ペントシジンが多い。2型糖尿病では高ペントシジンが骨折リスクを高める。2型糖尿病では骨密度が高く、皮質骨の空洞が多くみられ、骨折リスクは2倍ほど上昇、1型では6倍ほど上昇する。インスリン・アディポネクチンが分泌されると、骨芽細胞の分化と石灰化が促進される。オステオカルシンは、骨形成促進だけでなく膵β細胞からのインスリン分泌も促進させ、血清オステオカルシン高値では、糖尿病有病のリスクは低い。

ビスホスホネート製剤は、FPP合成酵素（HMG-CoAからメバロン酸へ変換する流れの下流にあるゲラニルピロリン酸からファルネシルピロリン酸に変換する酵素）を阻害する為、脂質代謝と関連があると言われている。実際に、メタ解析においてスタチン使用は骨折リスクを低下させることが分かっている。

日本での骨折の患者数は西高東低であり、納豆の消費量と一致していると言われている。

意外だが、藤原京スタディ男性骨粗鬆症研究において男性の方が骨折後の死亡が高くなる。

骨粗鬆症推定有病者数と治療者数にはギャップがあるので今後の治療への移行が望まれる。

共催：京都府医師会／京都循環器医会／認定NPO法人日本心血管協会（JCVA）／興和株式会社

招請講演②

座長：的場 聖明 先生（京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学・腎臓内科学 教授）

高齢者糖尿病・脂質管理における加齢を考慮した新たな視点

演者：荒井 秀典 先生
国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 理事長

国立長寿医療研究センターは唯一介護に対する研究を行っており、認知症、地域･コミュニティ、介護ロボットにも取り組んでいる。今後、高齢者特に後期高齢者が増えていく超高齢社会になるためそこに対してどう取り組んでいくかが課題となる。

要支援・要介護の原因は、認知症、脳血管疾患という順番になっている。フレイルは、しかるべき介入によって再び健康な状態に戻るといった可逆的意味を含んでいるため、英語のまま表記されてきている。加齢に伴う身体変化が様々起こってくるが、この極端な変化が疾患につながり、蓄積してきた状態がフレイルである。フレイルは、ストレスに対する脆弱性を持った状態である。例えば、術後の回復力が十分でなく、感染や副作用が起こるといった状態である。可逆性があるのが特徴であり、ポリファーマシーも疾患とは独立してフレイルに関与してくる。そのため、身体的ケアだけでなく、精神的・社会的ケアも必要となってくる。フレイルのスクリーニングとしては、簡易フレイルインデックス（はい・いいえで答えられる質問で点数をつける）を用い、診断にはJ-CHS基準（さらに握力・歩行速度を入れた項目で点数化）を用いることを推奨している。フレイルに対する介入として、適切なフレイルの評価、レジスタンス運動など個人にあった介入、薬剤の見直し、疲労感の評価、カロリーの補充等を推奨している。

糖尿病があるとフレイルリスク2倍、フレイルがあると2型糖尿病リスクが2倍ということが示されている。タンパク、ビタミンの不足もフレイルリスク上昇するため、栄養管理も重要である。糖尿病患者での栄養管理は減らせばよいというものではなく適正にしなければならない。低栄養のみならず肥満もフレイルに関連することが分かっている。日本人でBMIが低下しても、上昇（BMI30以上）しても死亡率が増加する。BMIは20～30に維持することが重要である。高齢になるとメタボリックシンドロームと総死亡、心血管死のリスク上昇の関連が認められなくなる。60歳男性BMI27は脳心血管病予防、細小血管合併症予防も目的にするが、さらに70歳と高齢になってBMIが低下してくると、CGA（高齢者総合的機能評価）を行うべきで、フレイルやサルコペニアを予防することも考えなければならない。80歳になると、CGA、フレイル、サルコペニアの評価をまずは行うべきである。75歳を目安にメタボ対策からフレイル・サルコペニア対策に切り替えることを推奨している。高齢者糖尿病の特徴と特有の合併症を理解して、糖尿病治療を行うべきである。老年医学会では高齢者糖尿病では個別の管理目標値を設定することを推奨している。認知・生活機能質問票（DASC-8）の評価（なるべく介助者に評価してもらうのが良い）も有用である。CGAの評価とフレイル・サルコペニアの評価が最重要である。サルコペニアは昨年、傷病名登録が出来るようになったため、診断をしてほしい。診断基準も海外で示されている（AWGS）。

サルコペニアも糖尿病と関連しており、血糖コントロールが悪い、糖尿病罹病期間が長いほどサルコペニアリスクが上がる。酸化ストレスや炎症などの関与が分かってきている。肥満からサルコペニア肥満にならないように予防していくことが重要である。サルコペニアの介入としては、栄養（適正なエネルギー量の摂取など）運動（レジスタンス運動など）が重要である。タンパク質摂取多いと、若年ではがん死や心血管死が増えることが示されているが、高齢者では逆の動きを示した。

また、残余リスクの管理も重要と言われてきており、TG管理の重要性も示されてきていることからSPPARM αが有用だと考えられる。発売から1年経ち、投与期間制限はなくなり、強力にTGを低下させることに加え、肝機能改善からNAFLDに期待できるかもしれない。肝代謝型なので腎機能の悪化にあまり関係ないのも特徴である。

JCVA 研究会報告

2020 年 8 月 20 日（木）
Web 講演会形式

第8回脂質・糖代謝異常と心血管疾患
～最新知見とホットトピックス～

参加者

Opening remarks 長谷川 浩二 先生 （国立病院機構 京都医療センター 展開医療研究部長）
学術情報提供 興和株式会社 京都支店 学術課

座長 尾野 亘 先生 （京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 准教授）
演者 片岡 有 先生 （国立循環器病研究センター病院 心臓血管内科部門 冠疾患科 医長）
演者 多田 隼人 先生 （金沢大学附属病院 循環器内科 助教 金沢大学大学院 先進予防医学研究科 循環器予防医学 助教）

招請講演
座長 長谷川 浩二 先生 （国立病院機構 京都医療センター 展開医療研究部長）
演者 平野 勉 先生 （海老名総合病院 糖尿病センター センター長）

Closing remarks 古川 啓三 先生 （田辺中央病院 院長（京都循環器医会 会長））

Keynote Lecture1

座長：尾野 亘 先生（京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 准教授）

不安定プラークに対する治療：カテーテルインターベンション・脂質管理両方の有効性と課題

演者：片岡 有 先生
国立循環器病研究センター病院
心臓血管内科部門 冠疾患科 医長

はじめに

不安定プラークは、脂質を豊富に含有し、薄い線維性皮膜に覆われた動脈硬化性粥腫でであり、易破綻性の特徴を有し、血栓形成を引き起こして急性冠症候群発症の原因となる。ゆえに、急性冠症候群の発症を予防するため、不安定プラークに対する有効な治療対策の確立は重要である。今回の講演では、不安定プラークに対する有効な治療対策として期待される、(1) カテーテルインターベンション、ならびに (2) 脂質管理療法について解説する。

1. カテーテルインターベンション

冠動脈疾患に対する治療として、局所麻酔下で実施可能な経皮的冠動脈形成術は、現在、薬物療法、冠動脈バイパス術とともに、狭心症・心筋梗塞に対する有効な治療として確立されている。1977 年より臨床応用され、バルーンカテーテルが使用されていたが、急性冠閉塞・再狭窄 (約 30-50%) 等の問題点を有していたため、1990 年代より金属製のメッシュ・コイル構造を用いた冠動脈留置可能なステントが開発・臨床応用された。更に、ステント留置後に発生する平滑筋細胞遊走・増殖を抑制する薬剤をポリマーで被覆した薬剤溶出性ステント (drug-eluting stent:DES) が 2000 年代に臨床応用され、再狭窄率は約 5-10% まで減少し、現在の冠動脈疾患治療におけるカテーテルデバイスの主流となっている。このように、狭心症・心筋梗塞の責任病変である中等度・高度狭窄病変に対する DES 留置の有効性・安全性を示したエビデンスは豊富だが、主に軽度の狭窄度を示し、狭心症症状を引き起こさない不安定プラークに対する DES 留置の有効性を検証した研究は皆無である。その理由の一つとして、心筋虚血・狭心症症状を引き起こさない冠動脈病変にステンレス性のデバイスが永続的に留置されることが不必要な治療となりうる懸念が存在するためである。

近年、生体吸収糸を用いた生体吸収性ステントが開発された。ステントストラットが時間経過とともに消失することから、不安定プラークに対する治療として応用しうる可能性が期待されている。現在、2 つの大規模臨床研究が海外で進行中であり、虚血所見を伴わない不安定プラークに対する生体吸収性ステントの有効性を従来の薬物治療と比較するデザインである。生体内吸収性ステ

共催：京都府医師会／京都循環器医会／認定 NPO 法人日本心血管協会 (JCVA) ／興和株式会社

ントの有効性が確認されれば、将来的に不安定プラークに対するブレイクスルーとなることが予想される。

2. 脂質管理療法

不安定プラークは、脂質成分を豊富に含有することから、脂質介入療法による有効性が期待されてきた。これまでに、CT、MRI や血管内超音波装置などのプラーク画像診断機器を用いて、LDL-C 低下療法による不安定プラークに対する効果が検証されてきた。スタチン等の薬剤を用いた LDL-C 低下療法は、プラーク容積の進展抑制やプラーク内部の脂質成分退縮等の効果を有することが確認された。また、大規模臨床研究から、スタチンによる LDL-C 管理療法は、動脈硬化性心血管イベントを現象させることも証明され、本邦並びに海外のガイドラインにおいて、LDL-C 低下療法は動脈硬化性心血管イベント予防における主要な治療となった。しかしながら、スタチンによる LDL-C 低下療法下でも、動脈硬化性心血管イベントは依然として発症することから、残存する他のリスク因子への介入の必要性が示唆されている。

これまでの疫学研究からは、高中性脂肪血症は心血管イベント発症リスクを高める動脈硬化性因子であることが報告されてきた。冠動脈プラーク進展や不安定化の評価が可能な血管内イメージング装置を用いた研究でも、スタチン投与下における高中性脂肪血症はプラーク進展、不安定化に寄与する独立した因子であることを確認している (Puri, Kataoka, et al. ATVB 2016;36:2220-8, Takata, Kataoka,et al. JACC Cardiovasc Imaging 2018;11:1721-3, Kitahara, Kataoka, et al. AHA2018)。これらの知見から、不安定プラークに対する治療として、LDL-C 管理だけでなく、中性脂肪低下療法の有効性も期待される。これまで使用されてきた中性脂肪低下薬剤であるフィブラート製剤は、スタチンとの併用により腎機能悪化や横紋筋融解症などの副作用リスクを有し、使用が難しい薬剤であった。近年、このような副作用リスクが低減し、強力に中性脂肪値を低下させる新しいフィブラート製剤 : ペマフィブラートが開発され臨床応用されている。スタチンにペマフィブラートを併用することによる、心血管イベント発症予防やプラーク安定化効果が期待されるが、その有効性は今後の臨床試験により解明されることが期待される。

結語

不安定プラークに対する有効な治療対策の確立は、本邦の健康寿命の維持等において重要である。生体吸収性ステントによる不安定プラーク治療の有効性は、現在進行中の大規模臨床研究の結果により明らかになるものと思われる。脂質介入治療によるプラーク安定化のエビデンスはすでに報告されており、スタチン等の LDL-C 管理が first choice である。残余リスクの関与も報告されており、ペマフィブラートなどの中性脂肪低下薬剤によるプラーク安定化効果も期待される。

Keynote Lecture2

座長：尾野　亘 先生（京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 准教授）

遺伝子・TG・動脈硬化の密な関係

演者：多田 隼人 先生
金沢大学附属病院 循環器内科 助教
金沢大学大学院 先進予防医学研究科 循環器予防医学 助教

いかなる疾患・現象においても、あるバイオマーカーが単なる関連か・真の causal factor か？、これは極めて重要な問いである。あるバイオマーカーが、疾患に対する真の causal factor であることを示す最も確実な手法は、ランダム化比較試験である。冠動脈疾患治療・予防における LDL-C 低下療法の有用性についてはこれまで数多くのランダム化比較試験を元に明らかとされてきた。一方で、メンデルランダム化解析とは、自然界で行われている無作為化（対立形質が無作為に遺伝する：対立形質の無作為化割付が「神様」により為される）を利用した解析法であり、観察試験においても交絡因子を除外し、因果関係を明らかにすることができるようになった。希少変異に加えて高頻度遺伝子多型を用いたこのようなメンデルランダム化解析結果からは一貫して LDL-C と冠動脈疾患リスクとの強い相関が示され、ランダム化比較試験によるいわゆる臨床エビデンスをさらに強固なものとしている。一方で中性脂肪に関しても希少変異から高頻度遺伝子多型に至るまでにメンデルランダム化研究からは、冠動脈疾患に対しては LDL-C と同じベクトルにあり、真の causal factor であることが強く推察された。また、冠動脈疾患患者に対するスタチンを用いた LDL-C 低下療法が広く行われる中で、いわゆる残余リスクに関する研究も成熟期を迎え、日本人における糖尿病患者に対する現代的なスタチンを用いた大規模前向きランダム化比較試験のサブ解析からは、中性脂肪は日本人においてもスタチン時代の残余リスクであることが明確となった。また、中性脂肪値は、空腹時であっても、食後（随時）であっても動脈硬化性疾患との関連が示されており、いずれの値であっても、残余リスク低減のための治療指標とすべきだと思われる。下げすぎが危険な血圧や糖尿に対しては多剤併用療法を厭わない内科医が、下げすぎが危険である根拠の乏しい脂質に関して併用療法をためらうことに疑問を投げかけるとともに、LDL-C とともに中性脂肪に関しても積極的にケアされることを期待したい。

招請講演

座長：長谷川 浩二 先生（国立病院機構 京都医療センター 展開医療研究部長）

中性脂肪とLDLのAtherogenic Duo

演者：平野　勉 先生
海老名総合病院 糖尿病センター センター長

LDL コレステロール（C）は動脈硬化性心臓血管病（ASCVD、以下 CVD）発症に関する最強の原因物質である。しかし、一般臨床の場において LDL-C が高くなくても CVD を生じる例も珍しくない。例えば CVD を頻発するメタボリックシンドロームや 2 型糖尿病では LDL-C は著明な増加をしない。LDL-C はリスクファクターとしては鈍感なのである。LDL は粒子サイズの異なる亜分画より構成される。小型で密度の重い LDL を small dense LDL（以下 sdLDL）と称し、その代謝過程において粥状動脈硬化の主因である酸化 LDL の良き原料になると考えられている。粒子サイズと超遠沈法による粒子密度との間には強い相関があり粒子が小型であるという事はそのまま比重が重いことを意味する。small dense（sd）LDL は比重 1.044－1.063g/ml に相当する。LDL 粒子サイズと直結した組成上の変化は LDL 中のコレステロールの減少であり、蛋白成分であるアポ B に対し脂質成分のコレステロールが少ないのが sdLDL の特徴である。sdLDL は正常サイズの LDL に比べて LDL レセプターに対する結合親和性が悪いため血中滞在時間は大幅に延長している。酸化を防止する脂溶性ビタミンにも乏しいため酸化されやすい。sdLDL は粥状動脈硬化の主因である酸化 LDL の良き原料になると考えられている。血清 TG の上昇は LDL の小粒子化に最も密接に関連している。高 TG 血症では VLDL の TG と LDL のコレステロールが脂質転送をおこない LDL のコレステロールが減少して sdLDL が生成される。肝性リパーゼは TG リッチな LDL を水解して脂質成分に乏しい LDL を生成する。TG は LDL サイズの最強の説明変数であり、小型 LDL を大型化させるためには TG を低下させることが重要である。フィブラートは代表的な TG 低下薬であり、LDL サイズが大型化する。一般的に TG は LDL-C とは相関しないが sdLDL-C とは有意な正相関を示す。高 TG 血症は LDL サイズを小型化させる。それならばすべての高 TG 血症で LDL が小粒子化して CVD が増加するはずである。しかし実際はそうではない。重症の高 TG 血症を示す高カイロミクロン血症では CVD の発症頻度は高くない。LDL-C が極めて低値であることがその理由に挙げられる。

我々は LDL の動脈硬化性を 2 つの事象で判定することにし、LDL window と名付けた。LDL window は LDL の粒子数と LDL サイズよりなる。LDL 粒子数は血清のアポ B 濃度でおよそ推定できる。LDL サイズは TG 濃度が最強の説明変数である。すなわちアポ B が高くかつ TG が高い場合 sdLDL が増加していると判断して間違いない。スタチンは LDL 受容体を増やし LDL 粒子数を減少させるためアポ B が著明に低下する。LDL サイズは変化させない。LDL-C の低下は sdLDL も大型 LDL も同等である。フィブラートは LDL を大型にするため sdLDL-C を選択的に低下させる。LDL-C やアポ B を低下させる効果は弱い。フィブラートとスタチンの併用は単独よりさらに sdLDL-C を低下させることが予想される。従って sdLDL を低下させるには LDL の大型化と LDL 粒子数の低下を期待してフィブラートとスタチンの併用が有効である。しかしこの組み合わせは特に腎機能低下症例においては横紋筋融解症の危険性があり従来のフィブラートでは勧められていなかった。パマフィブラートは発売前の段階から併用を見据えて臨床治験を行っており、その結果はすでに論文にまとめられている。併用の効果はスタチンの弱点である TG 低下作用をフィブラートが補完して、生活習慣病者に多い IIb 型高脂血症を是正するのに優れていた。この治験では sdLDL-C への作用は調べられていないが、TG と LDL-C 低下が同時に生じれば sdLDL-C が著明に低下すると容易に予測できる。今後大規模臨床研究での結果が期待される。

JCVA 研究会報告

2020 年 2 月 20 日（木）
TKP ガーデンシティ京都 2 階「桜」

第5回COPD・CKD・糖尿病と心血管疾患研究会

参加者

座長　的場 聖明　先生　（京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学・腎臓内科学 教授）
演者　田辺 直也　先生　（京都大学大学院医学研究科 呼吸内科学 特定助教）
演者　美馬　晶　先生　（大阪医科大学内科学講座内科学Ⅲ 腎臓内科 教授（特別職務担当教員））

特別講演
座長　長谷川 浩二　先生　（国立病院機構京都医療センター 展開医療研究部 部長）
演者　室原 豊明　先生　（名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学 教授）

Keynote Lecture Ⅰ

座長：的場 聖明 先生（京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学・腎臓内科学 教授）

COPD の併存症 ～心疾患・胃食道逆流症との関連を中心に

演者：田辺 直也 先生
京都大学大学院医学研究科 呼吸内科学 特定助教

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は本邦の 40 歳以上の成人の 5 － 10％に認められると推定されている。しかし、未診断例が多く、適切な管理がなされているとはいえない状況にある。COPD 患者では肺機能低下に伴う呼吸困難の悪化、身体活動性の低下し、また感染などを契機に増悪をきたすと救急外来受診、入院を余儀なくされることも多い。結果、個人の生産性の低下と医療費の増を生じるため、医学的にも社会的にも大きな問題となっている。COPD 患者は複数の肺外合併症を有することが知られている。全身性炎症、栄養障害、骨格筋機能障害、心・血管疾患、消化器系疾患、骨粗鬆症、抑うつ、糖尿病などが認められ（図 1）、症状、疾患進行、生命予後に影響を及ぼすことが知られている。COPD の死因に関する検討（Sin DD, et al. *Eur Respir J.* 2006）において、肺機能低下が重度の症例では呼吸不全が最大の因子となるが、肺機能低下が軽度の症例では心血管系疾患が最大の因子であった。心血管系疾患のためにクリニック通院中の 40 歳以上の喫煙歴を有する患者に肺機能検査を行った報告では（Onishi K. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014）、269 例（27％）に COPD に合致する気流閉塞を認めたが、過去に COPD と診断されていたのは 33 例のみであった。また、虚血性心疾患を有する患者において、COPD は予後不良因子のひとつとして報告されている（Nishiyama K. *Int J Cardiol.* 2010）。最近の報告では、COPD の標準治療薬である長時間作用型気管支拡張薬の投与により、肺機能の改善のみならず、肺過膨張の軽減から心臓の左室機能が改善されることが明らかにされた (Hohlfeld JM. *Lancet Respir Med.* 2018)。また、心血管系以外の併存症として胃食道逆流が重要である。COPD では非 COPD 症例に比べて胃食道逆流の頻度が高く、胃食

1. 栄養障害：脂肪量・除脂肪量の減少
2. 骨格筋機能障害：筋量・筋力の低下、サルコペニア
3. 心・血管疾患：心筋梗塞、狭心症、脳血管障害
4. 骨粗鬆症：脊椎圧迫骨折
5. 精神疾患：抑うつ
6. 代謝性疾患：糖尿病、メタボリックシンドローム
7. 消化器疾患：胃潰瘍、胃食道逆流症
8. 睡眠障害：睡眠時無呼吸症候群

図 1　COPD の全身的影響・依存症

共催：認定 NPO 法人日本心血管協会／日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社／日本イーライリリー株式会社

道逆流の合併がCOPD増悪リスクを増加する（図２、Terada K. *Thorax.* 2008）。そのメカニズムとして、胃食道逆流から不顕性誤嚥を介して、気道炎症を増強する機序が考えられる。以上より、COPDにおいては併存症を含めた包括的な管理が望まれる。COPDに対する直接的な治療（長時間作用型気管支拡張薬など）と心血管系疾患、胃食道逆流に対する介入が、相互の病態にどのような影響をあたえ、その結果として患者アウトカムが改善するのか、などにつき更なる検討が望まれる。

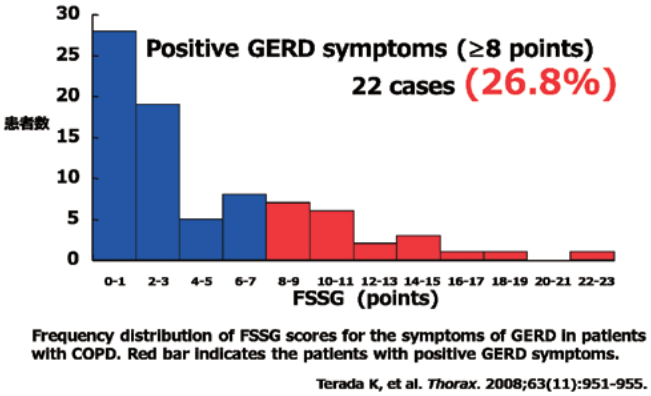


図２　京大コホートにおける胃食道逆流の頻度

Keynote Lecture Ⅱ

座長：的場 聖明 先生（京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学・腎臓内科学 教授）

腎長期予後を鑑みた糖尿病治療とは

演者：美馬　晶 先生
大阪医科大学内科学講座内科学Ⅲ 腎臓内科 教授（特別職務担当教員）

SGLT2阻害薬による腎機能保護効果を示す大規模臨床試験が報告されている。empagliflozinを高い心血管イベント発症リスクを有する２型糖尿病患者に投与することで薬剤の安全性と生命予後を検討したEMPA-REG OUTCOMEはempagliflozinによる著明な心血管病関連死抑制効果を示したが、そのサブ解析においてeGFR低下抑制とアルブミン尿抑制効果が認められた。また、canagliflozinによるCANVAS Program、dapagliflozinによるDECLARE-TIMI58、さらに顕性アルブミン尿を有する糖尿病性腎症患者を対象としたCLEDENCEの結果を鑑みるとSGLT2阻害薬による腎保護効果は明らかである。そのメカニズムとして考えられるものはtubuloglomerular feedbackを介した糸球体過剰濾過の軽減、抗炎症作用、近位尿細管に対する糖負荷軽減を介した尿細管障害抑制、Ht上昇作用などである（図１）。今後、さらなる基礎実験の解析と臨床試験から得られる知見をもとに、これらSGLT2阻害薬がもたらす腎保護メカニズムについてより詳細な解明が必要である。

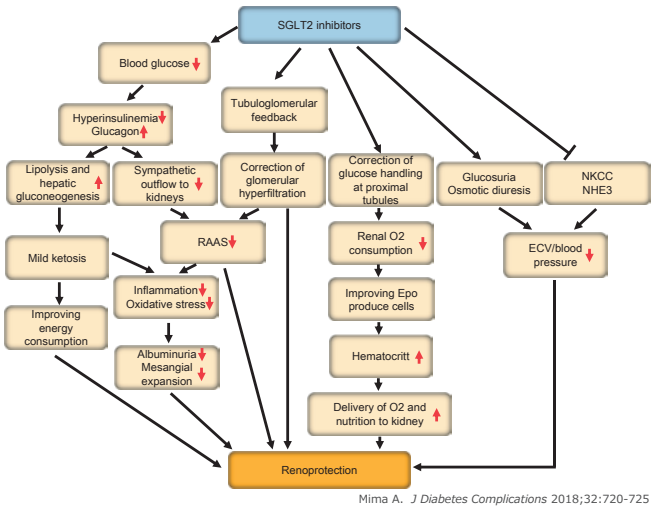


図１

特別講演

座長：長谷川 浩二 先生（国立病院機構京都医療センター 展開医療研究部 部長）

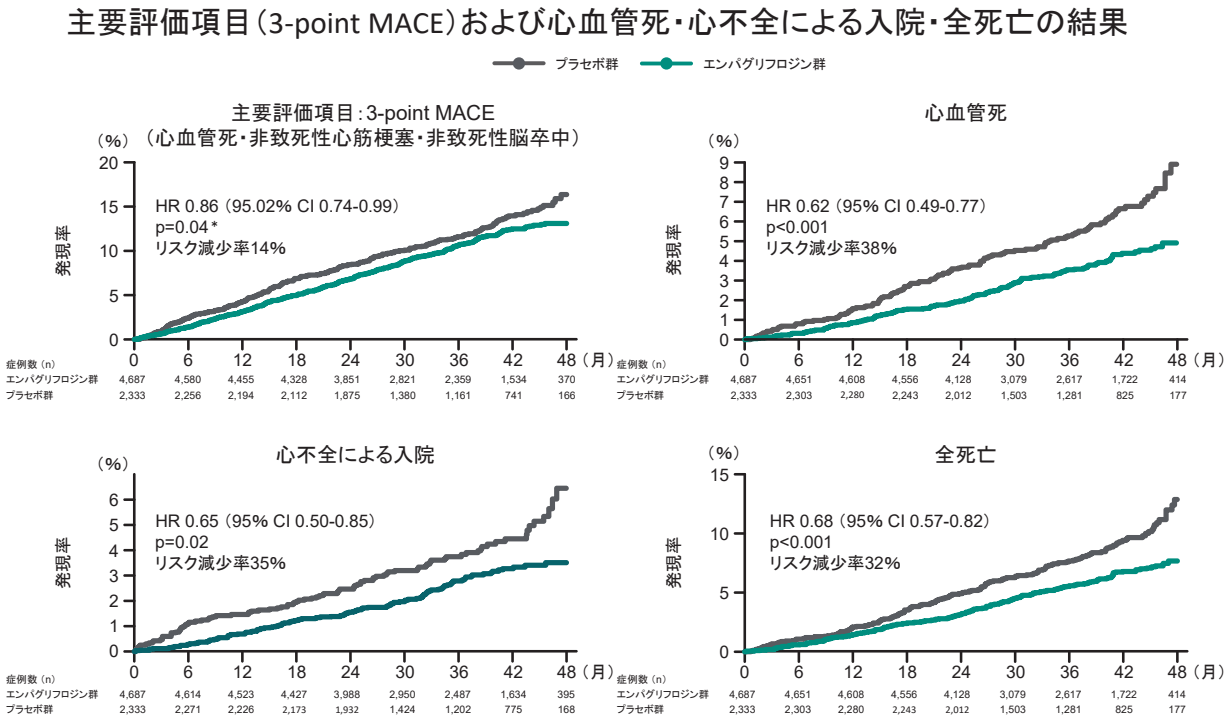
心血管イベント予防のための糖尿病治療戦略

演者：室原 豊明 先生
名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学 教授

近年２型糖尿病患者は世界的に著増している。２型糖尿病は、さまざまな心血管病や心不全・慢性腎臓病などの危険因子として知られている。また糖尿病は認知症や一部の悪性疾患、感染症などとも関連することが知られており、糖尿病を有するだけで、生命予後が著しく悪くなる。糖尿病と心血管不全に対する診断・治療指針は十分なエビデンスが充足しているとは言えず、欧米では糖尿病学会・心臓病学会の合同ステートメントが毎年のように頻回に更新されている。我が国でも2020年、初の日本糖尿病学会・日本循環器学会合同ステートメントが公表される。経口血糖降下薬で期待される項目は、表１のごとくである。特に血糖の日内変動を最小限に抑え、動脈硬化症の進展抑制を図ることが重要である。また近年SGLT2阻害薬のように、高リスク患者の生命予後を改善したり、心不全による入院や慢性腎臓病の進展を特異的に抑えることができる薬剤が使われるようになって来た（図１）。これらの薬剤が広く浸透することにより、糖尿病患者の心血管イベントの予後が改善される事を強く期待する。

表１　大血管（心血管）イベント抑制を考慮した場合に、どのような血糖降下薬が好ましいか

血糖を十分低下させ、持続出来る。
Adherence が良好。
急激な血糖低下を来さない。
重症低血糖を来さない。
（特にA1c <7 を目指す場合）
血糖の日内変動を抑える。
プラスアルファの効果が期待出来る。
（多面的効果、内皮機能改善、抗炎症作用）
心血管（大血管）イベントを予防出来る。



Zinman B., et al.; *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.

図１　EMPA-REG アウトカム研究

認定特定非営利活動法人　日本心血管協会 定款

第１章　総則

（名称）
第１条 この法人は、認定特定非営利活動法人日本心血管協会（Japan Cardiovascular Association）という。

（事務所）
第２条 この法人は、主たる事務所を京都府京都市伏見区深草枯木町15番地ルミエール藤ノ森407に置く。

第２章　目的及び事業

（目的）
第３条 この法人は、心臓血管系疾患の薬物療法の研究及び医療従事者への教育、ならびに心臓血管疾患についての一般市民への啓発と予防に関する事業を推進し、国際交流を深めることにより、我が国における心臓血管系疾患の予防医学及び薬物療法の進歩普及に貢献し、国際的レベルでの健康増進及び医療の発展に寄与することを目的とする。

（特定非営利活動の種類）
第４条　この法人は、前条の目的を達成するため、次に掲げる種類の特定非営利活動を行う。
⑴保健、医療又は福祉の増進を図る活動
⑵社会教育の推進を図る活動
⑶学術、文化、芸術又はスポーツの振興を図る活動
⑷国際協力の活動
⑸科学技術の振興を図る活動

（事業）
第５条　この法人は、第３条の目的を達成するため、特定非営利活動に係る事業として、次の事業を行う。
①心臓血管系疾患の薬物療法に関する学術集会、研究会、教育研修会及び市民公開講座の開催
②心臓血管系疾患の薬物療法に関する情報提供及び情報伝達のためのホームページ運営事業
③その他、この法人の目的を達成するために必要な事業

第３章　会員

（種別）

第６条　この法人の会員は、次の２種とし、正会員をもって特定非営利活動促進法（以下「法」という。）上の社員とする。

⑴　正会員　この法人の目的に賛同して入会した個人及び団体

⑵　賛助会員　　この法人の活動を賛助するために入会した個人及び団体

（入会）

第７条　会員の入会について、特に条件は定めない。

２　会員として入会しようとするものは、会員の種別を記載した入会申込書により、理事長に申し込むものとし、理事長は、正当な理由がない限り、入会を認めなければならない。

３　理事長は、前項のものの入会を認めないときは、速やかに、理由を付した書面をもって本人にその旨を通知しなければならない。

（会費）

第８条 会員は、総会において別に定める会費を納入しなければならない。

（会員の資格の喪失）

第９条　会員が次の各号の一に該当するに至ったときは、その資格を喪失する。

⑴ 退会届の提出をしたとき。

⑵ 本人が死亡し、又は会員である団体が消滅したとき。

⑶ 継続して３年以上会費を滞納したとき。

⑷ 除名されたとき。

（退会）

第 10 条 会員は、理事長が別に定める退会届を理事長に提出して、任意に退会することができる。

（除名）

第 11 条 会員が次の各号の一に該当するに至ったときは、総会の議決により、これを除名することができる。この場合、その会員に対し、議決の前に弁明の機会を与えなければならない。

⑴ この定款に違反したとき。

⑵ この法人の名誉を傷つけ、又は目的に反する行為をしたとき。

（拠出金品の不返還）

第 12 条 既納の会費及びその他の拠出金品は、返還しない。

第４章　役員及び職員

（種別及び定数）
第 13 条 この法人に次の役員を置く。
⑴ 理　事　３人以上２０人以内
⑵ 監　事　１人以上３人以内
２　理事のうち、１人を理事長、５人以内を副理事長とする。

（選任等）
第 14 条 理事及び監事は、総会において選任する。
２　理事長及び副理事長は、理事会において選任する。
３　役員のうちには、それぞれの役員について、その配偶者若しくは３親等以内の親族が１人を超えて含まれ、又は当該役員並びにその配偶者及び３親等以内の親族が役員の総数の３分の１を超えて含まれることになってはならない。
４　監事は、理事又はこの法人の職員を兼ねることができない。

（職務）
第 15 条 理事長は、この法人を代表し、その業務を総理する。
２　理事長以外の理事は、この法人の業務について、この法人を代表しない。
３　副理事長は、理事長を補佐し、理事長に事故あるとき又は理事長が欠けたときは、理事長があらかじめ指名した順序によって、その職務を代行する。
４　理事は、理事会を構成し、この定款の定め及び理事会の議決に基づき、この法人の業務を執行する。
５　監事は、次に掲げる職務を行う。
⑴ 理事の業務執行の状況を監査すること。
⑵ この法人の財産の状況を監査すること。
⑶ 前２号の規定による監査の結果、この法人の業務又は財産に関し不正の行為又は法令若しくは定款に違反する重大な事実があることを発見した場合には、これを総会又は所轄庁に報告すること。
⑷ 前号の報告をするため必要がある場合には、総会を招集すること。
⑸ 理事の業務執行の状況又はこの法人の財産の状況について、理事に意見を述べ、若しくは理事会の招集を請求すること。

（任期等）
第 16 条 役員の任期は、２年とする。ただし、再任を妨げない。
２　前項の規定にかかわらず、総会で後任の役員が選任されていない場合に限り、任期の末日後最初の総会が終結するまでその任期を伸長する。
３　補欠のため、又は増員によって就任した役員の任期は、それぞれの前任者又は現任者の任期の残存期間とする。
４　役員は、辞任又は任期満了後においても、後任者が就任するまでは、その職務を行わ

なければならない。

（欠員補充）

第 17 条 理事又は監事のうち、その定数の３分の１を超える者が欠けたときは、遅滞なくこれを補充しなければならない。

（解任）

第 18 条 役員が次の各号の一に該当するに至ったときは、総会の議決により、これを解任することができる。この場合、その役員に対し、議決する前に弁明の機会を与えなければならない。

(1) 心身の故障のため、職務の遂行に堪えないと認められるとき。

(2) 職務上の義務違反その他役員としてふさわしくない行為があったとき。

（報酬等）

第 19 条 役員は、無報酬とする。

２　役員には、その職務を執行するために要した費用を弁償することができる。

３　前２項に関し必要な事項は、総会の議決を経て、理事長が別に定める。

（職員）

第 20 条 この法人に、事務局長その他の職員を置くことができる。

２　職員は、理事長が任免する。

第５章　総会

（種別）

第 21 条 この法人の総会は、通常総会及び臨時総会の２種とする。

（構成）

第 22 条 総会は、正会員をもって構成する。

（権能）

第 23 条 総会は、以下の事項について議決する。

(1) 定款の変更

(2) 解散

(3) 合併

(4) 事業計画及び活動予算並びにその変更

(5) 事業報告及び活動決算

(6) 役員の選任又は解任及び職務

(7) 会費の額

(8) 借入金（その事業年度内の収益をもって償還する短期借入金を除く。第５０条において同じ。）その他新たな義務の負担及び権利の放棄

(9) 事務局の組織及び運営

⑽ その他運営に関する重要事項

（開催）

第 24 条 通常総会は、毎年１回開催する。

２　臨時総会は、次の各号の一に該当する場合に開催する。

⑴ 理事会が必要と認め招集の請求をしたとき。

⑵ 正会員総数の５分の１以上から会議の目的である事項を記載した書面又は電磁的方法をもって招集の請求があったとき。

⑶ 第１５条第５項第４号の規定により、監事から招集があったとき。

（招集）

第 25 条 総会は、前条第２項第３号の場合を除き、理事長が招集する。

２　理事長は、前条第２項第１号及び第２号の規定による請求があったときは、その日から９０日以内に臨時総会を招集しなければならない。

３　総会を招集するときは、会議の日時、場所、目的及び審議事項を記載した書面又は電磁的方法により、少なくとも５日前までに通知しなければならない。

（議長）

第 26 条 総会の議長は、理事長とする。

（定足数）

第 27 条 総会は、正会員総数の５分の１以上の出席がなければ開会することができない。

（議決）

第 28 条 総会における議決事項は、第２５条第３項の規定によってあらかじめ通知した事項とする。

２　総会の議事は、この定款に規定するもののほか、出席した正会員の過半数をもって決し、可否同数のときは、議長の決するところによる。

３　理事又は社員が総会の目的である事項について提案した場合において、社員の全員が書面又は電磁的記録により同意の意思表示をしたときは、当該提案を可決する旨の社員総会の決議があったものとみなす。

（表決権等）

第 29 条 各正会員の表決権は、平等とする。

２　やむを得ない理由のため総会に出席できない正会員は、あらかじめ通知された事項について書面若しくは電磁的方法をもって表決し、又は他の正会員を代理人として表決を委任することができる。

３　前項の規定により表決した正会員は、第２７条、第２８条第２項、第３０条第１項第２号及び第５１条の適用については、総会に出席したものとみなす。

４　総会の議決について、特別の利害関係を有する正会員は、その議事の議決に加わることができない。

（議事録）
第 30 条 総会の議事については、次の事項を記載した議事録を作成しなければならない。
(1) 日時及び場所
(2) 正会員総数及び出席者数（書面若しくは電磁的方法による表決者又は表決委任者がある場合にあっては、その数を付記すること。）
(3) 審議事項
(4) 議事の経過の概要及び議決の結果
(5) 議事録署名人の選任に関する事項
２　議事録には、議長及びその会議において選任された議事録署名人 1 人以上が署名、押印しなければならない。
３　前２項の規定に関わらず、正会員全員が書面又は電磁的記録により同意の意思表示をしたことにより、総会の決議があったとみなされた場合においては、次の事項を記載した議事録を作成しなければならない。
(1) 総会の決議があったものとみなされた事項の内容
(2) 前号の事項の提案をした者の氏名又は名称
(3) 総会の決議があったものとみなされた日
(4) 議事録の作成を行った者の氏名

第６章　理事会

（構成）
第 31 条 理事会は、理事をもって構成する。

（権能）
第 32 条 理事会は、この定款で定めるもののほか、次の事項を議決する。
(1) 総会に付議すべき事項
(2) 総会の議決した事項の執行に関する事項
(3) その他総会の議決を要しない会務の執行に関する事項

（開催）
第 33 条 理事会は、次の各号の一に該当する場合に開催する。
(1) 理事長が必要と認めたとき。
(2) 理事総数の過半数以上から会議の目的である事項を記載した書面をもって招集の請求があったとき。
(3) 第１５条第５項第５号の規定により、監事から招集の請求があったとき。

（招集）
第 34 条 理事会は、理事長が招集する。
２　理事長は、前条第２号及び第３号の規定による請求があったときは、その日から３０日以内に理事会を招集しなければならない。
３　理事会を招集するときは、会議の日時、場所、目的及び審議事項を記載した書面又は

電磁的方法により、少なくとも５日前までに通知しなければならない。

（議長）
第 35 条 理事会の議長は、理事長がこれに当たる。

（議決）
第 36 条 理事会における議決事項は、第３４条第３項の規定によってあらかじめ通知した事項とする。
２　理事会の議事は、理事総数の過半数をもって決し、可否同数のときは、議長の決するところによる。
３　理事長が理事会の目的である事項について提案した場合において、理事の全員が書面又は電磁的方法により同意の意思表示をしたときは、当該提案を可決する旨の理事会の決議があったものとみなす。

（表決権等）
第 37 条 各理事の表決権は、平等とする。
２　やむを得ない理由のため理事会に出席できない理事は、あらかじめ通知された事項について書面又は電磁的方法をもって表決することができる。
３　前項の規定により表決した理事は、前条第２項及び次条第１項第２号の適用については、理事会に出席したものとみなす。
４　理事会の議決について、特別の利害関係を有する理事は、その議事の議決に加わることができない。

（議事録）
第 38 条 理事会の議事については、次の事項を記載した議事録を作成しなければならない。
(1) 日時及び場所
(2) 理事総数、出席者数及び出席者氏名（書面又は電磁的方法による表決者にあっては、その旨を付記すること。）
(3) 審議事項
(4) 議事の経過の概要及び議決の結果
(5) 議事録署名人の選任に関する事項
２　議事録には、議長及びその会議において選任された議事録署名人 1 人以上が署名、押印しなければならない。
３　前２項の規定に関わらず、理事全員が書類又は電磁的記録により同意の意思表示をしたことにより、理事会の決議があったとみなされた場合においては、次の事項を記載した議事録を作成しなければならない。
（1）理事会の決議があったものとみなされた事項の内容
（2）前号の事項の提案をした者の氏名又は名称
（3）理事会の決議があったものとみなされた日
（4）議事録の作成を行った者の氏名

第７章　資産及び会計

（資産の構成）
第 39 条 この法人の資産は、次の各号に掲げるものをもって構成する。
(1) 設立当初の財産目録に記載された資産
(2) 会費
(3) 寄附金品
(4) 財産から生じる収益
(5) 事業に伴う収益
(6) その他の収益

（資産の区分）
第 40 条 この法人の資産は、特定非営利活動に係る事業に関する資産の１種とする。

（資産の管理）
第 41 条 この法人の資産は、理事長が管理し、その方法は、総会の議決を経て、理事長が別に定める。

（会計の原則）
第 42 条 この法人の会計は、法第２７条各号に掲げる原則に従って行うものとする。

（会計の区分）
第 43 条 この法人の会計は、特定非営利活動に係る事業に関する会計の１種とする。

（事業計画及び予算）
第 44 条 この法人の事業計画及びこれに伴う活動予算は、理事長が作成し、総会の議決を経なければならない。

（暫定予算）
第 45 条 前条の規定にかかわらず、やむを得ない理由により予算が成立しないときは、理事長は、理事会の議決を経て、予算成立の日まで前事業年度の予算に準じ収益費用を講じることができる。
２　前項の収益費用は、新たに成立した予算の収益費用とみなす。

（予備費の設定及び使用）
第 46 条 予算超過又は予算外の支出に充てるため、予算中に予備費を設けることができる。
２　予備費を使用するときは、理事会の議決を経なければならない。

（予算の追加及び更正）
第 47 条 予算成立後にやむを得ない事由が生じたときは、総会の議決を経て、既定予算の

追加又は更正をすることができる。

（事業報告及び決算）

第 48 条 この法人の事業報告書、活動計算書、貸借対照表及び財産目録等の決算に関する書類は、毎事業年度終了後、速やかに、理事長が作成し、監事の監査を受け、総会の議決を経なければならない。

２　決算上剰余金を生じたときは、次事業年度に繰り越すものとする。

（事業年度）

第 49 条 この法人の事業年度は、毎年４月１日に始まり翌年３月３１日に終わる。

（臨機の措置）

第 50 条 予算をもって定めるもののほか、借入金の借入れその他新たな義務の負担をし、又は権利の放棄をしようとするときは、総会の議決を経なければならない。

第８章　定款の変更、解散及び合併

（定款の変更）

第 51 条 この法人が定款を変更しようとするときは、総会に出席した正会員の４分の３以上の多数による議決を経、かつ、法第２５条第３項に規定する以下の事項を変更する場合、所轄庁の認証を得なければならない。

(1) 目的
(2) 名称
(3) その行う特定非営利活動の種類及び当該特定非営利活動に係る事業の種類
(4) 主たる事務所及びその他の事務所の所在地（所轄庁変更を伴うものに限る。）
(5) 社員の資格の得喪に関する事項
(6) 役員に関する事項（役員の定数に関する事項を除く）
(7) 会議に関する事項
(8) その他の事業を行う場合における、その種類その他当該その他の事業に関する事項
(9) 解散に関する事項（残余財産の帰属すべき事項に限る）
(10) 定款の変更に関する事項

（解散）

第 52 条 この法人は、次に掲げる事由により解散する。

(1) 総会の決議
(2) 目的とする特定非営利活動に係る事業の成功の不能
(3) 正会員の欠亡
(4) 合併
(5) 破産手続き開始の決定
(6) 所轄庁による設立の認証の取消し

２　前項第１号の事由によりこの法人が解散するときは、正会員総数の４分の３以上の承諾を得なければならない。

３　第１項第２号の事由により解散するときは、所轄庁の認定を得なければならない。

（残余財産の帰属）

第 53 条 この法人が解散（合併又は破産による解散を除く。）したときに残存する財産は、法第１１条第３項に掲げる者のうち、総会で議決したものに譲渡するものとする。

（合併）

第 54 条 この法人が合併しようとするときは、総会において正会員総数の４分の３以上の多数による議決を経、かつ、所轄庁の認証を得なければならない。

第９章　公告の方法

（公告の方法）

第 55 条 この法人の公告は、この法人の掲示場に掲示するとともに、官報に掲載して行う。ただし、法第 28 条の 2 第 1 項に規定する貸借対照表の公告については、この法人のホームページに掲載して行う。

第 10 章　雑則

（細則）

第 56 条 この定款の施行について必要な細則は、理事会の議決を経て、理事長がこれを定める。

附　則

１　この定款は、この法人の成立の日から施行する。

２　この法人の設立当初の役員は、次に掲げる者とする。

理事長	長谷川　浩二
副理事長	佐田　政
理事	吉田　雅幸
理事	沢村　達也
理事	池田　　徳
理事	野出　孝一
監事	森本　達也

３　この法人の設立当初の役員の任期は、第１６条第１項の規定にかかわらず、成立の日から 2013 年 5 月 31 日までとする。

４　この法人の設立当初の事業計画及び活動予算は、第４４条の規定にかかわらず、設立総会の定めるところによるものとする。

５　この法人の設立当初の事業年度は、第４９条の規定にかかわらず、成立の日からその事業年度末までとする。

６　この法人の設立当初の会費は、第８条の規定にかかわらず、次に掲げる額とする。

(1) 正会員会費

一口　5,000 円（一口以上）

(2) 賛助会員会費
　　一口　5,000 円（二十口以上）

附則

この定款は、定款変更認証の日から施行する。

附則

この定款は、定款変更認証の日から施行する。

■ 認定ＮＰＯ法人　日本心血管協会　役員名簿

理事長	長谷川 浩二	国立病院機構京都医療センター 部長
副理事長	佐田 政隆	徳島大学医学部 循環器内科 教授
	吉田 雅幸	東京医科歯科大学 生命倫理研究センター 教授
	池田 隆徳	東邦大学医学部 循環器内科 教授
理事	沢村 達也	信州大学医学部 生理学教室 教授
	野出 孝一	佐賀大学医学部 循環器内科 教授
	中村 真潮	陽だまりの丘なかむら内科　院長
	髙橋 尚彦	大分大学循環器内科・臨床検査診断学 教授
	阿古 潤哉	北里大学環器内科学 教授
	室原 豊明	名古屋大学環器内科学　教授
監事	森本 達也	静岡県立大学 薬学部 教授

入 会 申 込 書

日本心血管協会　理事長　殿

<table>
<tr><td>フリガナ</td><td></td><td></td><td rowspan="2">男
・
女</td><td colspan="2">生年月日</td></tr>
<tr><td>氏　名</td><td></td><td></td><td colspan="2">西暦　　年　　月　　日</td></tr>
<tr><td>卒業校</td><td colspan="3"></td><td colspan="2">卒業年／　西暦　　年卒</td></tr>
<tr><td>自　宅
住　所</td><td colspan="5">〒　　－
都・道
府・県
TEL.　　FAX.</td></tr>
<tr><td colspan="4">勤務先名称:</td><td colspan="2">部署名:
職名:</td></tr>
<tr><td rowspan="2">勤務先
住　所</td><td colspan="5">〒　　－
都・道
府・県
TEL.　　FAX.</td></tr>
<tr><td colspan="5">E-mail:</td></tr>
<tr><td colspan="6">職　種　　1. 医師　2. 薬剤師　3. コ・メディカル(薬剤師以外)
4. 医学・薬学研究者(医師・薬剤師以外)
5. その他(　　)</td></tr>
<tr><td colspan="6">専門分野または興味のある分野(複数回答可)　1. 冠動脈疾患　2. 心不全　3. 高血圧　4. 不整脈　5. 心臓病学一般
6. その他(　　)</td></tr>
</table>

郵送、ファックス、E-mail 添付にて下記までお申し込みください。

〒112-0012　東京都文京区大塚 5-3-13　小石川アーバン 4F　一般社団法人　学会支援機構
JCVA会員管理事務局
Tel: 03-5981-6011　　Fax: 03-5981-6012　　E-mail: j-iscp@asas-mail.jp

個人情報は学会支援機構のプライバシーポリシー
http://www.asas.or.jp/asas_contents/about04.html により、細心の注意を払って管理いたします。

以下は事務局使用欄

受付日

JCVA