

3. 心筋障害、不整脈などの心合併症について

2022年1月に報告された成人領域の review によれば、COVID-19 の心合併症は急性心筋障害 21%、心不全 14%、不整脈 16%、心停止 3.5%、急性冠症候群 1.3%と稀ではなく、特に死亡例における合併は、急性心筋障害 56%、不整脈 48%と報告されている。また、COVID-19 重症例は非重症例に比して、急性心筋障害およびショックの合併率が、それぞれオッズ比 5.3、20.2 である。さらに、急性心筋障害を伴う症例における ICU 入床率および死亡率は、それぞれオッズ比 2.6、8.4 となる(1)。

小児における心合併症の大規模データはないが、施設レベルのデータでは、約 1500 人の基礎疾患のない小児 COVID-19 患者において心合併症は 1 人も認められなかったとの報告もある(小児多系統炎症性症候群：MIS-C は除く)(2)。一方、学童期の心筋炎合併例も症例報告されているので(3)、小児科医も上記の成人データは念頭におくことが望まれる。

【心筋傷害】

臨床の現場では、心筋傷害の有無の判断に心筋逸脱酵素である心筋トロポニンが用いられる(4)。COVID-19 の入院患者の 7.2~37.5%で心筋トロポニンの上昇があり、心筋傷害があったと報告されている(5-8)。生命予後に大きく影響する重篤な心不全の進行を念頭に、心筋傷害の有無を判断することは重要である。ただし、高感度トロポニンは心筋傷害を鋭敏に反映し、急性冠症候群による心筋梗塞以外にも重篤な呼吸障害など様々な病態においても上昇することがあり、判断に注意を要する(9)。

COVID-19 での心筋傷害のメカニズムは不明な点が多いが、①ウイルスの直接的な心筋傷害、②低酸素による傷害、③微小循環障害による傷害、④サイトカインによる傷害などが想定されている。

- ① 剖検例において心臓組織から SARS-CoV-2 が検出された報告がある(10)。SARS-CoV2 は細胞表面のアンギオテンシン変換酵素 2 (ACE-2) 受容体に結合して細胞内に侵入する。感染により心筋の ACE-2 発現が低下することで炎症、心筋傷害をきたすと考えられている(11)。
- ② 呼吸障害による低酸素状態、発熱などによる代謝の亢進、低血圧による循環不全などにより酸素需要と供給のバランスが崩れ、心筋において酸素が不足することで心筋傷害をきたす(12)。
- ③ COVID-19 感染に伴う播種性血管内凝固などの血液凝固異常から血栓を来し、微小循環障害による心筋傷害をきたす。
- ④ 重篤な COVID-19 患者において全身性炎症反応が起こり、ヘルパーT 細胞 (Th1 および

Th2) を介したサイトカインが上昇することが報告されており(13)、種々の炎症性サイトカインが心筋傷害をきたす。

成人例で基礎疾患に高血圧、冠動脈症候群、心筋症、糖尿病を有する患者でトロポニンが上昇している例が多く、予後不良であった(7)。小児例では軽症が多いとされているが、特に基礎疾患を有する症例では心筋傷害により状態が悪化する可能性があり、心筋トロポニンなどを測定し心筋傷害の有無を検索することは妥当と考えられる。

COVID-19 による心筋炎の review によれば、3 例の小児(18 歳未満)を含む 51 症例(病理または CMR による確診 12 例、疑診 39 例)における年齢の中央値は 55 歳(男性が 69%)であった。臨床像および検査所見は以下の通りである(14)。

- ① 臨床像：症状は発熱(62%)、呼吸困難(48%)、咳嗽(48%)、胸痛(34%)であり、その他に倦怠感、嘔気・嘔吐、下痢、筋肉痛、頭痛であり、大半の症例は基礎疾患を有していなかった。
- ② 心電図所見：心室頻拍、心室内伝導障害、多源性心室期外収縮、異所性心房調律、ST 上昇・低下、陰性 T 波、U 波と多彩であり、一方で正常心電図を呈する症例も少数に確認されている。
- ③ 血液検査所見：トロポニン(I または T)、NT pro BNP が大半の症例で、また WBC、IL-6、CRP が全例で上昇していることが確認されている。
- ④ 心臓超音波検査：左室収縮不全が多くの症例において認められる。一部の症例では心嚢水貯留、左室拡大、心筋壁肥厚も確認されている。
- ⑤ 心臓 MR：T2 強調画像における心筋浮腫、遅延造影における心筋損傷などが見られている。
- ⑥ 病理(心筋生検)：びまん性 T リンパ球浸潤、間質性浮腫、壊死などが見られている。

上述のように、SARS-CoV2 は細胞表面の ACE-2 受容体に結合して細胞内に侵入するため、ACE-2 の発現を上昇させる可能性のある ACEI や ARB は感染を悪化させる可能性が懸念されたが、ACEI や ARB の有無により COVID-19 患者の臨床経過・有害事象などに差がないエビデンスが報告され(15, 16)、基礎疾患の治療 ACEI、ARB を使用していた患者においては、その治療を継続するように各学会から声明が出されている(17, 18)。

【不整脈】

合併する不整脈は、心房細動を筆頭に多岐に渡る。成人の報告ではあるが、高頻度なものから順に、頻脈性不整脈では心房細動、心室期外収縮/非持続性心室頻拍、発作性上室頻拍、心室頻拍/心室細動に続発する心停止、持続性心室頻拍。徐脈性不整脈では、重度洞性徐脈、完全房室ブロック、脚ブロック/心室内伝導遅延、2 度房室ブロック。また、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、うっ血性心不全などの心血管系の併存疾患を有する患者において頻度が高

いことも知られている(19)。

小児は成人に比して低リスクではあるが、基礎疾患(先天性心疾患の術後、気管支肺疾患、ヘモグロビン異常症、重度栄養失調など)を有する場合はリスクが上昇する(20)。小児では心室期外収縮、1度房室ブロック、不完全右脚ブロックなど、生命を脅かす不整脈が少ない傾向がある(21)。

不整脈発症の機序は以下のように考えられている。SARS-CoV-2がACE-2受容体に結合するため、ACE-2受容体の発現がダウンレギュレートされ、アンジオテンシン2が蓄積する。その結果、アンジオテンシン2がACE-1受容体に作用することで心筋の炎症が惹起される。このメカニズムに加え、SARS-CoV-2が刺激伝導系に感染することで炎症、虚血、QT延長薬、電解質異常などの影響ももたらして不整脈を発症すると考えられている。特に、先天性QT延長、Brugada症候群、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍などを有する患者では、上述の因子の影響を受けやすい可能性がある(19)。これらの疾患を有する患者における具体的な注意点としては：

- ・先天性QT延長症候群： 12誘導心電図におけるQTc間隔や血中電解質のモニタリングを行う。QT延長薬や下痢・低カリウム血症を来しにくい治療薬を選択する。COVID-19診療において使用する可能性があるQT延長薬(未承認薬も含む)は、ヒドロキシクロロキン、アジスロマイシン、ロピナビル・リトナビルなどであり、さらにICUにおける重症管理に際しては鎮静・麻酔薬や、循環作動薬にも注意を要する(22-24)。

- ・Brugada症候群： 発熱が不整脈のリスクとなるため、アセトアミノフェンなどの解熱鎮痛剤を使用する(25)。

- ・カテコラミン誘発性多形性心室頻拍： 集中治療に際して、エピネフリン、イソプロテレノール、ドブタミンなどの α および β 1受容体作動薬や、潜在的にRyR2受容体を刺激する可能性があるホスホジエステラーゼⅢ阻害薬の使用を避ける、または慎重に投与する(26)。

(文責：名古屋大学 加藤 太一)

<引用文献>

- (1) Jafari-Oori M, Moradian ST, Ebadi A, Jafari M, Dehi M. Incidence of cardiac complications following COVID-19 infection: An umbrella meta-analysis study [published online ahead of print, 2022 Jan 10]. *Heart Lung*. 2022;52:136-145. doi:10.1016/j.hrtlng.2022.01.001
- (2) Powell AW, Statile CJ, Madsen NL, Divanovic AA, Lang SM. The low incidence of clinically significant heart disease in school-age children following COVID-19. Baja incidencia de cardiopatía clínicamente significativa en niños en edad escolar tras padecer COVID-19. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(1):54-58.

doi:10.5546/aap.2022.eng.54

- (3) Oberweis ML, Codreanu A, Boehm W, et al. Pediatric Life-Threatening Coronavirus Disease 2019 With Myocarditis. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(7):e147-e149. doi:10.1097/INF.0000000000002744
- (4) Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e651.
- (5) 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.
- (6) Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA cardiology*. 2020.
- (7) 4. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*. 2020.
- (8) 5. Deng Q, Hu B, Zhang Y, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int J Cardiol*. 2020.
- (9) Januzzi JL, Jr. Troponin and BNP Use in COVID-19. 2020, March 18; <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19>. Accessed January, 27, 2022.
- (10) Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1281-1285. doi:10.1001/jamacardio.2020.3551
- (11) 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(7):618-625.
- (12) Atri D, Siddiqi HK, Lang J, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist: A Current Review of the Virology, Clinical Epidemiology, Cardiac and Other Clinical Manifestations and Potential Therapeutic Strategies. *JACC Basic Transl Sci*. 2020.
- (13) 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.
- (14) Ho JS, Sia CH, Chan MY, Lin W, Wong RC. Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases. *Heart Lung*. 2020;49(6):681-685. doi:10.1016/j.hrtlng.2020.08.013
- (15) Mancina G, Rea F, Ludergnani M, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2431-40
- (16) Kuzeytemiz M, Tenekecioglu E. Effect of renin-angiotensin system blocker

on COVID-19 in young patients with hypertension [published online ahead of print, 2022 Jan 5]. *J Investig Med*. 2022;jim-2021-002036. doi:10.1136/jim-2021-002036

- (17) Simone G. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. 2020, March 13; [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang). Accessed January 27, 2022.
- (18) Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. 2020, March 7; <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>. Accessed January 27, 2022.
- (19) Varney JA, Dong VS, Tsao T, et al. COVID-19 and arrhythmia: An overview [published online ahead of print, 2021 Dec 1]. *J Cardiol*. 2021;S0914-5087(21)00341-5. doi:10.1016/j.jjcc.2021.11.019
- (20) Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, Neroni P, Fanos V, Marcialis MA. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020;179(7):1079-1087. doi:10.1007/s00431-020-03699-0
- (21) Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(5):1169-1174. doi:10.1002/ppul.24718
- (22) Dendramis G, Brugada P. Intensive care and anesthetic management of patients with Brugada syndrome and COVID-19 infection. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020;43(10):1184-1189. doi:10.1111/pace.14044
- (23) Lavelle MP, Desai AD, Wan EY. Arrhythmias in the COVID-19 Patient [published online ahead of print, 2022 Jan 14]. *Heart Rhythm* 02. 2022;10.1016/j.hrthm.2022.01.002. doi:10.1016/j.hrthm.2022.01.002
- (24) Cubeddu LX, de la Rosa D, Ameruoso M. Antiviral and anti-inflammatory drugs to combat COVID-19: Effects on cardiac ion channels and risk of ventricular arrhythmias. *Bioimpacts*. 2022;12(1):9-20. doi:10.34172/bi.2021.23630
- (25) Wu CI, Postema PG, Arbelo E, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, and inherited arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1456-1462. doi:10.1016/j.hrthm.2020.03.024