

3.心筋障害、不整脈などの心合併症について 2020.04.23 掲載

現時点では小児患者での COVID-19 における心筋傷害、不整脈については報告されておらず、成人患者での情報のみではあるが、病態などは小児においても共通する部分が多いと考えられる。COVID-19 の主な症状は発熱、呼吸器症状だが、初期の中国武漢市からの 138 例の報告では 16.7%で不整脈、8.7%でショック、7.2%で心筋傷害がみられ¹、循環器症状は稀ではないことが報告されている。

1)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²。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^{1,3-5}。重篤な心不全に進行し生命予後に大きく影響するため、心筋傷害の有無の判断は重要である。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⁶。

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⁷。

- ① 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、心筋傷害を来すと考えられている⁸。ただし、現時点では COVID-19 患者において、心筋において SARS-CoV2 のゲノムが検出された報告はみられない。
- 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来す⁹。
- 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来す。
- 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¹⁰、種々の炎症性サイトカインが心筋傷害を来す。

臨床的に心筋炎と診断された COVID-19 の症例の頻度は報告により大きく異なり、12.5%と報告されているが⁵、いずれも心筋生検は実施されていない。ECMO を用いた集学的治療を要した激症型心筋炎の症例が相次いで報告されている^{11 12}。

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上昇している例が多く、予後も不良であった⁴。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であろう。

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指摘されている。一方で、ACEI や ARB はウイルス性肺炎の重症化を防ぐという実験データも報告されている。現時点では ACEI と ARB の COVID-19 における影響のエビデンスはないことから、治療として 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^{13,14}。

小児において高血圧は少なく、むしろ心不全を有する患者において ACEI、ARB を投与されることが多いのが実情であろう。成人と同様に、投与中止する必要はないと考えられる。安全性についての懸念は残り、今後のエビデンスの集積が期待される。

2) 不整脈

SARS-CoV2 感染が直接的に不整脈を来たすことはなく、COVID-19 において①心筋傷害、②内因性カテコラミン分泌、③電解質異常などから二次的に起こると考えられている。

COVID-19 の 137 例における初期症状が 10 例 (7.3%) において動悸であったとされているが¹⁵、不整脈としての頻拍による動悸か、感染による 2 次的な洞性頻拍であるかの情報はない。入院患者 187 例のうち 11 例 (5.9%) で心室頻拍/心室細動があり、トロポニン高値の方が発症のリスクが高いと報告されており⁴、重症患者においては心筋傷害の影響が大きいと考えられる。

ストレスで誘発される不整脈は、COVID-19 で頻度が増加する可能性がある。一部の期外収縮、頻拍だけでなく、先天性 QT 延長症候群、カテコラミン誘発多形性心室頻拍においても注意を要するが¹⁶、COVID-19 もよる影響はまだ不明である。

Brugada 症候群においては感染による発熱が不整脈を来たすリスクがあり、解熱鎮痛剤を使用することが推奨されている¹⁶。

COVID-19 に対して様々な治療薬の研究が各国で開始されている¹⁷。一部の薬物において二次性 QT 延長から Torsade de Pointes を来す可能性があり、注意を要する。特に Hydroxychloroquine や Azithromycin を投与する際に心電図で QT 間隔をモニタリングし、低カリウム血症を避けるなどの対応が必要である¹⁸。

本邦においては Favipiravir (アビガン) が COVID-19 の治療薬として注目されている。催奇形性が主な副作用とされているが¹⁹、エボラ出血熱の治療中に QT 延長を来した報告もあり²⁰、QT 間隔のモニタリングは必要であろう。

1. 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.

2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e651.
3. 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.
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.
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.
6. 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 April, 20, 2020.
7. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature reviews Cardiology*. 2020;17(5):259-260.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection*. 2020.
12. Irabien-Ortiz A. [Fulminant myocarditis due to COVID-19]. *Revista espanola de cardiologia*. 2020.
13. 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 April 21, 2020.
14. 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 April 21, 2020.
15. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020.

16. Wu C-I, Postema PG, Arbelo E, et al. SARS-CoV-2, COVID-19 and inherited arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*.
17. Lythgoe MP, Middleton P. Ongoing Clinical Trials for the Management of the COVID-19 Pandemic. *Trends Pharmacol Sci*. 2020.
18. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) Treatment. *Circulation*. 2020.
19. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2017;93(7):449-463.
20. Chinello P, Petrosillo N, Pittalis S, Biava G, Ippolito G, Nicastri E. QTc interval prolongation during favipiravir therapy in an Ebolavirus-infected patient. *PLoS neglected tropical diseases*. 2017;11(12):e0006034.

(文責:国立循環器病研究センター病院 加藤愛章)