

Thromboplasmininflammation として捉える COVID-19 凝固異常症

丸藤 哲*

Thromboplasmininflammation in COVID-19 coagulopathy

Satoshi GANDO

Key words: thrombin, plasmin, inflammation, COVID-19

1. 緒言

Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) による新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019: COVID-19) は多臓器障害を起こし、ウイルス侵入門戸である肺障害に次いで血小板・凝固線溶異常が多い^{1,2)}。血栓・塞栓症が高率に発症し、死亡症例の74%が国際血栓止血学会 disseminated intra vascular coagulation (DIC) 診断基準を満たし³⁾、ICU 入室重症症例の10~20%に線溶亢進による出血性病態が確認された^{4,6)}。炎症性サイトカイン高値により炎症反応が亢進し、重症・死亡症例の約30%が全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) 基準を満たす^{7,8)}。

炎症・凝固・線溶反応亢進がCOVID-19凝固異常症の主要病態生理と想定され、“Thromboplasmininflammation” と呼称可能であるが、アンジオテンシンII凝固異常症、過剰線溶反応亢進、DICが基本病態を形成している⁹⁾。

2. 炎症反応亢進

COVID-19 重症例の78%にviral RNAemiaを認め、

ウイルス敗血症 (viral sepsis) が起こる¹⁰⁾。炎症性サイトカイン発現による cytokine storm¹¹⁾、あるいは cytokine release syndrome の状態を呈し¹²⁾、tumor necrosis factor- α (TNF- α)、interleukin-1 (IL-1)、IL-6等の高値が確認された^{7,8)}。侵入局所肺胞マクロファージ・肺胞上皮に加えて、ウイルス血症状態では全身の感染臓器局所に走化・集積した単球、マクロファージ、樹状細胞、好中球等が炎症性サイトカイン産生細胞と考えられる^{11,12)}。測定値が従来の報告より低い事を理由に、COVID-19における炎症性サイトカインの病的意義を疑う報告もあるが¹³⁾、複数の反論が公表されている^{14,15)}。抗IL-6受容体モノクローナル抗体 (トシリズマブ) の有効性が示唆されており、COVID-19における炎症性サイトカインの病的意義は少なくないと思われる¹⁶⁾。

3. アンジオテンシンII (Ang II) と凝固線溶異常

Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) は肺胞上皮、血管内皮細胞など全身臓器に発現する SARS-CoV-2 の細胞内侵入受容体である^{17,18)}。アンジオテンシンI (Ang I) はACEによりAng IIとなり、ACE2がAng I、Ang IIを分解しAng (1-9)とAng (1-7)が生ずる。Ang IIはアンジオテンシンIIタイプ1受容体 (AT1R)、Ang (1-9)とAng (1-7)はAT2RとMas受容体を介して各々炎症・凝固反応と抗炎症・抗凝固反応を引き起こす¹⁹⁾。SARS-CoV-2細胞内侵入に伴いACE2はエンドサイトーシスによるダウンレギュレーション等^{17,20-22)}により減少・不活化し、これに伴い

*責任者連絡先:

札幌東徳州会病院救急集中治療センター
〒065-0033 札幌市東区北33条東14丁目3-1
Tel: 011-722-1110, Fax: 011-723-5631
E-mail: gandoicoud@icloud.com

血中 Ang II レベルが上昇する²³⁾。

Ang II と SARS-CoV-2 は血小板に発現する ACE2/TMPRSS2/AT1R に作用し血小板を活性化し^{24, 25)}、P-セレクチン/CD40L 発現を経て好中球活性化/neutrophil extracellular traps (NETs) 形成に到る^{23, 26-28)}。Ang II は AT1R を介して単球・血管内皮細胞に組織因子発現を誘導し^{29, 30)}、血管内皮細胞に plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) を発現させる³¹⁾。Ang II を健常成人に静注すると、 β トロンボグロブリンおよび可溶性 P-セレクチン、トロンビン・アンチトロンビン複合体とプロトロンビンフラグメント F1+2、そして PAI-1 の血中レベルが増加する^{32, 33)}。更に、Ang II は血管内皮細胞上 AT1R 発現を誘導し³⁴⁾、intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)、vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) の発現を増強させる³⁵⁾。この様に Ang II は AT1R を介して血小板・凝固系を活性化し、線溶を抑制、そして血小板・白血球、血管内皮細胞活性化を通じて血栓形成に働いている。

4. 凝固第 XII 因子 (FXII), キニン・カリクレイン系と線溶反応亢進

D-ダイマー、フィブリン・フィブリノゲン分解産物 (fibrin/fibrinogen degradation products: FDP)/D-ダイマー比 (> 7.0) の異常高値と出血性病態から全身性病的線溶反応亢進が重症 COVID-19 で推定される^{3-7, 36)}。インフルエンザウイルスおよび SARS-CoV の線溶亢進は既に報告されている。SARS-CoV は Serpine1 を阻害し tissue-type plasminogen activator (t-PA), urokinase-type plasminogen activator (u-PA) への Serpine1 抑制を解除して線溶亢進を起こすが、SARS-CoV-2 で同様の反応が起こる可能性がある^{37, 38)}。COVID-19 では肺胞内活性化マクロファージによる線溶亢進^{36, 39)}、SARS-CoV-2 RNA および NETs 由来 DNA による内因系凝固経路活性化^{40, 41)}、好中球活性化・NETs 形成に伴う好中球エラスターゼ⁴²⁾ 等が線溶系亢進の主体と考えられる。活性化凝固第 XII 因子 (FXII α) は直接プラスミノゲン・プラスミン変換を起こし、カリクレイン産生と PAI-1 抑制作用で間接的にプラスミン産生を亢進させる⁴³⁻⁴⁵⁾。カリク

レインは高分子キニノゲンからブラディキニンを生じ、さらにその代謝産物 des-Arg⁹-bradykinin (DABK) が形成される。ブラディキニン・DABK はキニン B2 受容体 (KB2R) を介して血管内皮細胞 Weibel-Palade 小体から t-PA を放出し線溶反応を増強する^{46, 47)}。

ブラディキニンは ACE, DABK は ACE2 により不活化されるが、COVID-19 では ACE2 減少・不活化に加えて ACE が脱落 (shedding) 減少するため⁴⁸⁾、ブラディキニンおよび DABK による線溶・炎症反応が亢進し、プラスミンによる TMPRSS2 切断が SARS-CoV-2 細胞内侵入を容易とする悪循環が生ずる⁴⁹⁾。

5. DIC

COVID-19 は炎症性サイトカイン高値、血小板・好中球活性化と NETs 形成、血管内皮細胞活性化・傷害に加えて、ヒストン H3 および DNA 高値^{50, 51)}、補体経路活性化⁵²⁾ など DIC 発症要件の全てを満たす^{53, 54)}。病態進行に伴い、DIC を示唆する NETs および血小板・NETs 凝集を伴う炎症性微小血栓形成が脳、肺、心、肝、腎、脾臓など全身臓器に観察される⁵⁵⁾。しかし、DIC 発症頻度は当初の報告 (74%) より少なく³⁾、二つのシステムチックレビュー・メタ解析では約 5% である^{56, 57)}。DIC 発症で死亡率は約 26 倍上昇し (log risk ratio, 3.267; 95% CI 2.19-4.34)⁵⁷⁾、フィブリノゲン低値を伴う出血性病態が高頻度となる事から^{3, 4)}、病態は線溶亢進型 DIC である⁵³⁾。

COVID-19 では血小板数、フィブリノゲン値、プロトロンビン時間、活性化トロンボプラスチン時間の変動が少なく DIC 診断基準を満たさない症例が多い。SARS-CoV-2 による血小板産生亢進⁵⁸⁾、血管内皮細胞炎・活性化による活性化凝固第 VIII 因子 (FVIIIa) 増加⁵⁹⁾、肺胞上皮細胞でのフィブリノゲン発現誘導と分泌⁶⁰⁾、単球でのフィブリノゲン、プロトロンビン、凝固第 X 因子 (FX) mRNA のアップレギュレーション⁶¹⁾、等が原因と想定される。DIC の正確な発症頻度把握のためには COVID-19 の病期と重症度を揃えた検討が必要である。

6. 結語

COVID-19 凝固異常症の病態は「Thromboplasmin-
inflammation」と捉える事ができる⁹⁾。Ang II 凝固異常
症，線溶反応亢進，DIC が各々トロンビン・プラス
ミン産生増加を伴い炎症反応を亢進させる。

著者の利益相反 (COI) の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業等との利
益相反なし

文献

- 1) Wadman M, Couzin-Frankel J, Kaiser J, et al.: A rampage through the body. *Science* **368**: 356–360, 2020.
- 2) Lin J, Yan H, Chen H, et al.: COVID-19 and coagulation dysfunction in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* **93**: 934–944, 2021.
- 3) Tang N, Li D, Wang X, et al.: Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* **18**: 844–847, 2020.
- 4) Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al.: COVID and coagulation: Bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV2 infection. *Blood* **136**: 489–500, 2020.
- 5) Shah A, Donovan K, McHugh A, et al.: Thrombotic and haemorrhagic complications in critically ill patients with COVID-19: A multicentre observational study. *Crit Care* **24**: 561, 2020.
- 6) 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* **24**: 275, 2020.
- 7) 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.
- 8) Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al.: Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* **323**: 2052–2059, 2020.
- 9) Gando S, Wada T: Thromboplasmin inflammation in COVID-19 coagulopathy: Thresh viewpoints for diagnostic and therapeutic strategies. *Front Immunol* 2021. 649122.
- 10) Bermejo-Martin JF, González-Rivera M, Almansa R, et al.: Viral RNA load in plasma is associated with critical illness and a dysregulated host response in COVID-19. *Crit Care* **24**: 691, 2020.
- 11) Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, et al.: Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev* **76**: 16–32, 2012.
- 12) Moore JB, June CH: Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* **368**: 473–474, 2020.
- 13) Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al.: Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: A rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med* **8**: 1233–1244, 2020.
- 14) Udomsinprasert W, Jittikoon J, Sangroongruangsri S, et al.: Circulating levels of interleukin-6 and interleukin-10, but not tumor necrosis factor-alpha, as potential biomarkers of severity and mortality for COVID-19: Systematic review with meta-analysis. *J Clin Immunol* **41**: 11–22, 2021.
- 15) Mahat RK, Panda S, Rathore V, et al.: The dynamics of inflammatory markers in coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Health* **20**: 100727, 2021.
- 16) Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, et al.: *Cochrane Database Syst Rev* **3**: CD013881, 2021.
- 17) Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al.: Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* **426**: 450–454, 2003.
- 18) 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.
- 19) Chung MK, Karnik S, Saef J, et al.: SARS-CoV-2 and ACE2: The biology and clinical data settling the ARB and ACEI controversy. *EBioMedicine* **58**: 102907, 2020.
- 20) Patel VB, Clarke N, Wang Z, et al.: Angiotensin II induced proteolytic cleavage of myocardial ACE2 is mediated by TACE/ADAM-17: A positive feedback mechanism in the RAS. *J Mol Cell Cardiol* **66**: 167–176, 2014.
- 21) Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, et al.: TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol* **88**: 1293–1307, 2014.
- 22) de Lang A, Osterhaus AD, Haagmans BL: Interferon-gamma and interleukin-4 downregulate expression of the SARS coronavirus receptor ACE2 in Vero E6 cells. *Virology* **353**: 474–481, 2006.
- 23) 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.
- 24) Crabos M, Bertschin S, Bühler FR, et al.: Identification of AT1 receptors on human platelets and decreased angiotensin II binding in hypertension. *J Hypertens Suppl* **11**: S230–231, 1993.
- 25) Zhang S, Liu Y, Wang X, et al.: SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol* **13**: 120, 2020.
- 26) Engelmann B, Massberg S: Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* **13**: 34–45, 2013.
- 27) Zaid Y, Puhm F, Allaey S, et al.: Platelets can associate with SARS-Cov-2 RNA and are hyperactivated in COVID-19. *Circ Res* **127**: 1404–1418, 2020.
- 28) Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al.: Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: Evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol* **7**: e575–e582, 2020.
- 29) He M, He X, Xie Q, et al.: Angiotensin II induces the expression of tissue factor and its mechanism in human monocytes. *Thromb Res* **117**: 579–590, 2006.
- 30) Nishimura H, Tsuji H, Masuda H, et al.: The effects of

- angiotensin metabolites on the regulation of coagulation and fibrinolysis in cultured rat aortic endothelial cells. *Thromb Haemost* **82**: 1516–1521, 1999.
- 31) Kamińska M, Mogielnicki A, Stankiewicz A, et al.: Angiotensin II via AT1 receptor accelerates arterial thrombosis in renovascular hypertensive rats. *J Physiol Pharmacol* **56**: 571–585, 2005.
 - 32) Larsson PT, Schwieler JH, Wallén NH: Platelet activation during angiotensin II infusion in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinolysis* **11**: 61–69, 2000.
 - 33) Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR, et al.: Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation* **87**: 1969–1973, 1993.
 - 34) Tummala PE, Chen XL, Sundell CL, et al.: Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature: A potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Circulation* **100**: 1223–1229, 1999.
 - 35) Pastore L, Tessitore A, Martinotti S, et al.: Angiotensin II stimulates intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression by human vascular endothelial cells and increases soluble ICAM-1 release in vivo. *Circulation* **100**: 1646–1652, 1999.
 - 36) Hunt BJ, Levi M: Re The source of elevated plasma D-dimer levels in COVID-19 infection. *Br J Haematol* **190**: e133–e134, 2020.
 - 37) Berri F, Rimmelzwaan GF, Hanss M, et al.: Plasminogen controls inflammation and pathogenesis of influenza virus infections via fibrinolysis. *PLoS Pathog* **9**: e1003229, 2013.
 - 38) Gralinski LE, Bankhead A, 3rd, Jeng S, et al.: Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio* **4**: 2013.
 - 39) Loscalzo J: The macrophage and fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost* **22**: 503–506, 1996.
 - 40) Kannemeier C, Shibamiya A, Nakazawa F, et al.: Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**: 6388–6393, 2007.
 - 41) Oehmcke S, Mörgelin M, Herwald H: Activation of the human contact system on neutrophil extracellular traps. *J Innate Immun* **1**: 225–230, 2009.
 - 42) Hayakawa M, Katabami K, Wada T, et al.: Sivelestat (selective neutrophil elastase inhibitor) improves the mortality rate of sepsis associated with both acute respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation patients. *Shock* **33**: 14–18, 2010.
 - 43) Braat EA, Dooijewaard G, Rijken DC: Fibrinolytic properties of activated FXII. *Eur J Biochem* **263**: 904–911, 1999.
 - 44) Kaplan AP, Austen KF: A prealbumin activator of prekallikrein. II. Derivation of activators of prekallikrein from active Hageman factor by digestion with plasmin. *J Exp Med* **133**: 696–712, 1971.
 - 45) Tanaka A, Suzuki Y, Sugihara K, et al.: Inactivation of plasminogen activator inhibitor type 1 by activated factor XII plays a role in the enhancement of fibrinolysis by contact factors in-vitro. *Life Sci* **85**: 220–225, 2009.
 - 46) Brown NJ, Nadeau JH, Vaughan DE: Selective stimulation of tissue-type plasminogen activator (t-PA) in vivo by infusion of bradykinin. *Thromb Haemost* **77**: 522–525, 1997.
 - 47) Brown NJ, Gainer JV, Murphey LJ, et al.: Bradykinin stimulates tissue plasminogen activator release from human forearm vasculature through B(2) receptor-dependent, NO synthase-independent, and cyclooxygenase-independent pathway. *Circulation* **102**: 2190–2196, 2000.
 - 48) Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, et al.: The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med* **76**: 14–20, 2020.
 - 49) Ji HL, Zhao R, Matalon S, et al.: Elevated plasmin(ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiol Rev* **100**: 1065–1075, 2020.
 - 50) Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al.: Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight* **5**: 2020.
 - 51) Leppkes M, Knopf J, Naschberger E, et al.: Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine* **58**: 102925, 2020.
 - 52) Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al.: Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res* **220**: 1–13, 2020.
 - 53) Gando S, Levi M, Toh CH: Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers* **2**: 16037, 2016.
 - 54) Alhamdi Y, Toh CH: Recent advances in pathophysiology of disseminated intravascular coagulation: The role of circulating histones and neutrophil extracellular traps. *F1000Res* **6**: 2143, 2017.
 - 55) Schurink B, Roos E, Radonic T, et al.: Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: A prospective autopsy cohort study. *The Lancet Microbe* **1**: e290–299, 2020.
 - 56) Uaprasert N, Moonla C, Sosothikul D, et al.: Systemic coagulopathy in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* **27**: 1076029620987629, 2021.
 - 57) Jin S, Jin Y, Xu B, et al.: Prevalence and impact of coagulation dysfunction in COVID-19 in China: A meta-analysis. *Thromb Haemost* **120**: 1524–1535, 2020.
 - 58) Rampotas A, Pavord S: Platelet aggregates, a marker of COVID-19 disease. *J Clin Pathol* online ahead of print, 2021.
 - 59) Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al.: Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: Evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol* **7**: e575–e582, 2020.
 - 60) Tan YJ, Tham PY, Chan DZ, et al.: The severe acute respiratory syndrome coronavirus 3a protein up-regulates expression of fibrinogen in lung epithelial cells. *J Virol* **79**: 10083–10087, 2005.
 - 61) Ng LFP, Hibberd ML, Ooi EE, et al.: A human in vitro model system for investigating genome-wide host responses to SARS coronavirus infection. *BMC Infect Dis* **4**: 34, 2004.