

新型コロナウイルス感染による血栓症発症リスク増大の警鐘（医療関係者の皆様へ）

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に際して、重症例において D-dimer 値が高値を示すこと、深部静脈血栓症（DVT）/肺血栓塞栓症（PTE）を含む血栓症の併発が多いこと、等々凝固・線溶系の異常あるいは制御障害を示す事実が当初より指摘されてきた。現時点で確固としたエビデンスを求める事は困難であるが、これらの異常が症状の増悪、あるいは臨床転機にまで影響を及ぼすことが示されており、このような情報を医療者が共有する事は大変重要と考える。

下記に、国際血栓止血学会（ISTH）の提言¹⁻³⁾とそれに関わる論文を紹介するとともに、本邦固有の医療事情に応じたコメントを加え、日本血栓止血学会の提言とする。

（1）凝固異常に伴う血栓症発症と DIC が COVID-19 の予後増悪因子である。

D-dimer 値が予後判定因子となりうるという論文が COVID-19 の凝固異常を示唆する端緒⁴⁾となった。COVID-19 特有の内皮障害（内皮炎症）⁵⁾、及び敗血症あるいは低酸素による内皮傷害により血栓症が高頻度に発症する。フィブリノゲンの異常高値を示す例もあり、これも発症に寄与する。欧米では ICU においてヘパリンの予防投与下でも VTE の発症率が 20% という頻度も示されている^{6,7)}。

コメント：本邦でも COVID-19 を血栓症発症の重要なリスクと捉え対応する必要がある。

（2）軽症患者に対する対応

D-dimer 値は標準化が難しく施設間の絶対値の比較は難しいが、ISTH の提言では D-dimer 値が正常上限の 3-4 倍高値であれば血栓症あるいは DIC 発症のリスクが高く、他に症状が無くても入院加療を勧めている。また、欧米では下肢における DVT の頻度に比し PTE の頻度が高く、肺動脈における血栓形成の可能性も示唆されていることから、軽症例に関しても低分子量ヘパリンの予防投与を勧めている。

コメント：日本人のリスクは欧米ほど高くない可能性はあるが、現時点ではエビデンスはない。D-dimer の上昇等の血栓症の陽性所見のある場合は、抗凝固薬による血栓症予防療法を考慮する。陽性所見のない場合は、DVT 予防のために継続的な運動、弾性ストッキング着用、あるいは IPC 等の理学的予防法が推奨される*。指定ホテルあるいは自宅で隔離された症例もこれに準じる。

*日本血栓止血学会ではホームページに「被災地における肺塞栓症予防について」を掲載し予防法を啓発している（<http://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2016/04/%E6%8F%90%E8%A8%80-16-04-25.pdf>）。

(3) 中等症患者に対する対応

ISTH の提言では活動性出血、血小板減少 (25,000/mm³ 以下)などの禁忌事項がない限り、早期の低分子量ヘパリンの予防投与 (本邦では未承認) を勧めている。これに対し、積極的に治療域の未分画ヘパリンの使用を奨励する意見も出されている。また、アンチトロンビン低下も来すことも報告されていることから必要に応じた補充療法が提唱されている。

コメント：本邦における血栓症発症の頻度並びに治療効果のエビデンスは未だ報告されていない。COVID-19 が血栓症発症の重要なリスクであることを考慮し、臨床症状、D-dimer 値、フィブリノゲン値、血小板数を考慮して抗凝固療法を実施することになる。日本循環器学会のガイドライン**を参考に厳密な血栓症予防療法に留意していただきたい。

**「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン 2017 年改訂版」(http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf)

(4) 重症患者に対する対応

動静脈血栓症発症の高リスク～最高リスクであり、DVT / PTE の発症頻度は高い。COVID-19 では出血症状は少ないとされること、また予防量の抗凝固療法では血栓症発症を抑えられない症例が多く存在することから、ISTH の提言では、出血リスクを勘案した上で低分子量あるいは未分画ヘパリンの治療量による抗凝固療法を推奨している。

コメント：本邦でもこれに準じ、臨床症状、D-dimer 値、フィブリノゲン値、血小板数を考慮した上で、抗凝固療法を実施することが推奨される。

(5) DIC に対する対応

コメント：播種性の微小血栓形成による多臓器不全、あるいは DIC 発症の頻度も高い。DIC に際しては、本邦においてはヘパリンに加え、ナファモスタットメシル酸塩、遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤等の使用が可能である。前者に関しては新型コロナウイルスの細胞膜侵入を抑える効果が示されているが^{8,9)}、臨床におけるエビデンスは未だない。また高 K 血症の副作用が出現することがあるため留意する。後者に関しても内皮障害 (内皮炎症) に対する効果は期待できるものの欧米でのエビデンスはない。日本血栓止血学会のエキスパートコンセンサス**を参考に厳密な DIC 治療に留意していただきたい。

***科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス
https://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2015/04/DIC_2.pdf

(6) 退院後の抗凝固療法

コメント：COVID-19 では血栓症のリスクは遷延するとされる。退院時の抗凝固薬服用に関して考慮する必要がある。

COVID-19 感染者の重症度

軽症：下記以外

中等症：酸素療法が必要な患者

重症：人工呼吸器や ECMO による管理等を要する患者

文献

1. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 May;18(5):1023-1026. DOI: 10.1111/jth.14810. Epub 2020 Apr 27.
2. Akima S, McLintock C, Hunt BJ. RE: ISTH interim guidance to recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* First published: 17 April 2020, DOI:10.1111/jth.14853
3. Barrett C, Moore H, Yaffe M, Moore E. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A Comment. *J Thromb Haemost.* First published: 17 April 2020, DOI:10.1111/jth.14860
4. 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 Apr;18(4):844-847. DOI: 10.1111/jth.14768. Epub 2020 Mar 13.
5. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1417-1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5. Epub 2020 Apr 21.
6. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, Kucher N, Studt JD, Sacco C, Alexia B, Sandri MT, Barco S; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020 Apr 23;191:9-14. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
7. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak A, Glicksberg BS, Levin MA, Charney AW, Narula J, Fayad ZA, Bagiella E, Zhao S, Nadkarni GN, Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19, *Journal of the American College of Cardiology* (2020), DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.001

8. Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated plasmin(ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiol Rev* 100: 1065-1075, 2020, March 27, 2020; DOI:10.1152/physrev.00013.2020
9. Inoue J, Yamamoto M. Identification of an existing Japanese pancreatitis drug, Nafamostat, which is expected to prevent the transmission of new coronavirus infection (COVID-19). *UTokyo Research Focus News*, https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/en/articles/z0508_00083.html

令和2年5月12日 日本血栓止血学会