

COVID-19に伴う心筋障害

岡田 厚^{1*}, 安田 聡²

Myocardial injury in COVID-19

Atsushi OKADA, Satoshi YASUDA

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, myocardial injury, troponin, myocarditis

1. はじめに

SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) による新型コロナウイルス感染症 (Coronavirus disease 2019: COVID-19) において、心筋障害のバイオマーカーである血中心筋トロポニン値の上昇が一定の割合で認められることが報告されている。COVID-19の病態の中心はウイルス性肺炎であるが、心筋にも障害が起きている可能性が示唆されており、さらに心筋トロポニン値は病態の重症度や死亡率とも関連していることが報告されている。

本稿では画像検査や病理検査などから現在考えられている COVID-19による心筋障害の病態について考察する。

2. 循環器疾患との関連と心筋トロポニン値の上昇

SARS-CoV-2は、ヒト細胞の細胞膜のアンギオテンシン変換酵素2受容体 (Angiotensin converting enzyme (ACE) 2受容体) に結合することで、細胞内に侵入することが知られている。ACE2受容体は肺、心臓、血管などの細胞に発現しているが、SARS-CoV-2と人体との最初の接触点である鼻上皮におけるACE2受容体の発現は年齢依存的に増加していることも報告されており、年齢と重症化との関係に関

連している可能性が報告されている¹⁾。またACEは様々な心血管疾患の病態に重要な役割を果たすレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系のキー要素の一つであるが、循環器領域で使用されるACE阻害薬やアンギオテンシン受容体拮抗薬の内服有無や感染後の内服継続有無は、少なくとも病態の重症化には関与しないと報告されている²⁻⁴⁾。

COVID-19の病態の中心はウイルス性肺炎であるが、流行の比較的初期から感染者において心筋障害のバイオマーカーである心筋トロポニンの上昇が認められることが相次いで報告された。トロポニンは、アクチンとミオシンの間のカルシウムを介した筋収縮の調節を行うトロポニン複合体の一部であるが、心筋トロポニンは心筋障害によって血中へ流出し、急性心筋梗塞の診断やリスク層別化、心筋症における診断やリスク層別化など、循環器領域では有用なバイオマーカーとして使用されている。現在ではCOVID-19による心筋トロポニン上昇は、心筋障害 (Myocardial injury) として認識されている。

COVID-19における心筋トロポニン上昇については、2020年3月に中国・武漢大学人民医院のShiらによって報告された⁵⁾。この報告は、中国・武漢によってCOVID-19に罹患した416名のうち、82例(19.7%)で心筋トロポニンI値の上昇が認められ、その値は肺炎の重症度・炎症反応上昇・血清クレアチニン値上昇などと関連しており、感染後の死亡率とも関連していたとする報告であった。その後全世界に感染が広がり、米国・マウントサイナイ医科大学病院のLalaらからも、米国ニューヨークでCOVID-19に罹患した2,736例のうち、985例(36%)で心筋トロポニンI値の上昇が認められたことや、感染後の死亡

¹ 国立循環器病研究センター心臓血管内科

² 東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野

*責任者連絡先:

国立循環器病研究センター心臓血管内科

〒564-8565 大阪府吹田市岸部新町6-1

Tel: 06-6170-1070, Fax: 06-6170-1917

E-mail: okada.atsushi.jp@ncvc.go.jp

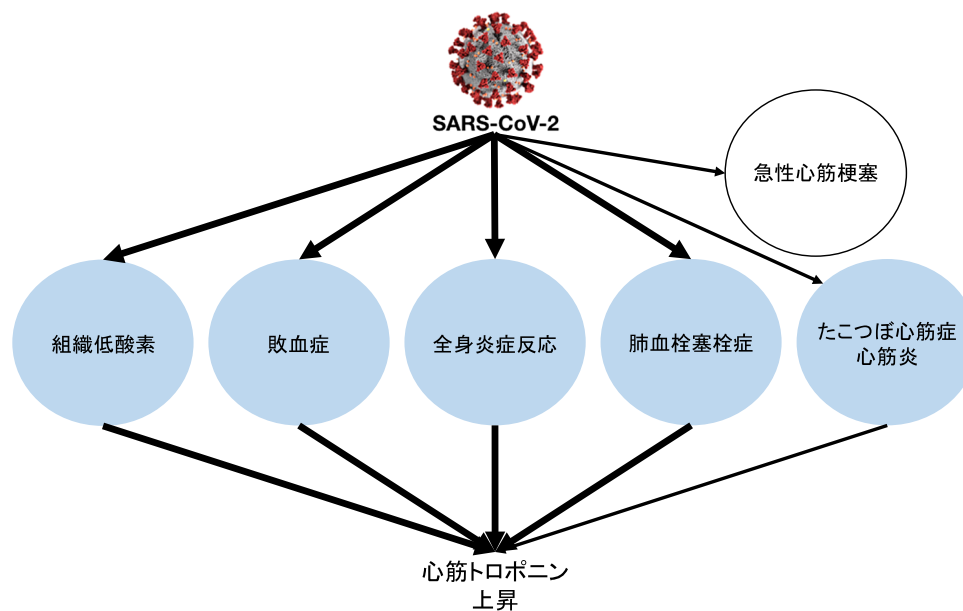


図1 COVID-19による心筋障害の機序と死亡率との関連（文献17より改変）
SARS-CoV-2感染に伴う心筋障害（心筋トロポニン上昇）の主な機序を示している。

率とも有意に関連していたことが報告された⁶⁾。

2020年9月にはCOVID-19と心筋トロポニン上昇に関する総説がJ Am Coll Cardiol誌に掲載されたが、その中では、報告によって心筋トロポニンの測定タイミングや測定系のばらつきがあること、陽性のカットオフ基準にもばらつきがあるという点に留意する必要があると指摘しているが⁷⁾、感染者においては一定の割合で心筋障害が起こり得るものと考えられる。

3. COVID-19に伴う心筋障害（心筋トロポニン上昇）とその機序

COVID-19によっておきる心筋障害には、複数の機序があると考えられている（図1）。主要な3つの機序として、1) 急性心筋梗塞などの虚血性心疾患の合併によるもの、2) 虚血性心疾患以外の非虚血性的心筋障害によるもの、3) 慢性の心疾患や慢性腎臓病による慢性的な上昇が考えられている⁷⁾。それぞれ、以下のような例が含まれる。

1) COVID-19では、全身炎症反応や凝固系の活性化が生じることで、急性心筋梗塞がより発症しやすくなる可能性や、より重症化しやすいという可能性

が指摘されている^{8,9)}。その他にも、冠動脈疾患の既往を有する例において、感染による心筋酸素需要増大に伴って需要-供給ミスマッチによる相対的な心筋梗塞を来す症例も存在する。

2) 虚血性心疾患以外の非虚血性的心筋障害として、重症感染症による組織低酸素・敗血症の影響によるもの、COVID-19による心筋炎、肺血栓塞栓症・急性心不全・たこつぼ型心筋症の合併によるもの、などが考えられている。

3) 慢性の心疾患や慢性腎臓病では、慢性的な心筋障害や腎からの排泄低下のため、心筋トロポニン値は正常より高値となることから、このような既往をもつ感染のハイリスク症例もトロポニン上昇例として含まれていると考えられる。

4. 病理検査や画像検査による心筋障害の解明

心筋トロポニンは非常に鋭敏なマーカーであるため、COVID-19での上昇には非常に微細なレベルでの心筋障害も含まれていると考えられる。COVID-19による心筋トロポニン上昇を「心筋炎 (Myocarditis)」と表現している文献も散見されるが、心筋炎の診断は、心電図変化・心機能低下や壁運動異常・病理組

織での心筋壊死, などにより診断されるものであり, 「心筋トロポニン上昇≠心筋炎」であることに注意する必要がある. しかし, 感染症例において, 心エコー図検査で左心室の壁運動異常が23.7%に認められたことや, 著明な心機能低下や心原性ショックを呈した劇症型心筋炎の症例も報告されており, 実際に心筋障害が顕在化している症例も存在している¹⁰⁾.

Lindnerらは, COVID-19で死亡した39例の剖検症例の報告において, 24例(61.5%)の症例で心臓にSARS-CoV-2ウイルスが検出されたことを報告しており¹¹⁾, SARS-CoV-2により心臓に感染が起きていることを示唆している. 最近の剖検例をまとめた報告では, 心筋炎の頻度は2%以下であったとするものや¹²⁾, 4.5%であったとする報告があり¹³⁾, 心筋炎が生じる頻度は正確には分かっていない. またSARS-CoV-2が直接心筋を傷害しウイルス性心筋炎の原因となるものだけでなく, 全身免疫反応に伴って間接的に心臓に損傷が加わる可能性も示唆されている¹³⁾.

心臓MRI検査は, 感染の急性期に施行することは難しいものの, 鋭敏に心筋の壊死や線維化などを評価するのに有用な検査である. Puntmannらは, COVID-19感染から回復した100例で, 診断から中央値71日で施行した心臓MRI検査において, 78%に心筋の線維化を示唆する所見や, 60%に持続的な炎症を示唆する所見を認めたことを報告している¹⁴⁾. COVID-19回復者における心臓MRI検査に関する報告はその後相次いでおり, その多くが心筋に何らかの異常の存在を示唆している^{15,16)}. このような心臓MRI検査の報告は, 軽症者や無症状者を対象に行われているものが多く, そのような低リスク例でも一定の割合で心筋障害が認められることは, 注目すべき点と思われる.

5. まとめ

COVID-19では, 複数の機序を介し心筋障害を来すことが分かってきているが, このような心筋障害が長期的にどのような影響を及ぼすかは, まだ不明である. 心筋障害が, 回復後長期に渡る後遺症と関連しているのかや, 長期的に心不全の原因となる可

能性はないのかなど, 今後も注意深く検討を続けていく必要があると考えられる.

著者の利益相反 (COI) の開示:

岡田 厚: 研究費 (受託研究, 共同研究, 寄付金等) (ファイザー株式会社)

安田 聡: 講演料・原稿料など (ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社, バイエル薬品株式会社, 第一三共株式会社), 研究費 (受託研究, 共同研究, 寄付金等) (武田薬品工業株式会社, NECソリューションイノベータ株式会社, 第一三共株式会社, バイエル薬品株式会社, アボットメディカルジャパン合同会社), 企業などが提供する寄附講座 (アボットメディカルジャパン合同会社, テスコ株式会社, テルモ株式会社, 日本光電工業株式会社, 日本メドトロニック株式会社, 日本ライフライン株式会社, サウンドウェーブイノベーション株式会社, 大塚製薬株式会社, 小野薬品工業株式会社, 興和株式会社, 塩野義製薬株式会社, ゼオンメディカル株式会社, 武田薬品工業株式会社, 日本新薬株式会社, 日本ベリンガーインゲルハイム株式会社, 持田製薬株式会社)

文献

- 1) Bunyavanich S, Do A, Vicencio A: Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA* **323**: 2427–2429, 2020.
- 2) Mancía G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G: Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* **382**: 2431–2440, 2020.
- 3) Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Dos Santos TM, Mazza L, Feldman A, D'Ándrea Saba Arruda G, de Albuquerque DC, Camiletti AS, de Sousa AS, de Paula TC, Giusti KGD, Domiciano RAM, Noya-Rabelo MM, Hamilton AM, Loures VA, Dionísio RM, Furquim TAB, De Luca FA, Dos Santos Sousa ÍB, Bandeira BS, Zukowski CN, de Oliveira RGG, Ribeiro NB, de Moraes JL, Petriz JLF, Pimentel AM, Miranda JS, de Jesus Abufaiad BE, Gibson CM, Granger CB, Alexander JH, de Souza OF; BRACE CORONA Investigators: Effect of Discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA* **325**: 254–264, 2021.
- 4) Matsuzawa Y, Ogawa H, Kimura K, Konishi M, Kirigaya J, Fukui K, Tsukahara K, Shimizu H, Iwabuchi K, Yamada Y, Saka K, Takeuchi I, Hirano T, Tamura K: Renin-angiotensin system inhibitors and the severity of coronavirus disease 2019 in Kanagawa, Japan: A retrospective cohort study. *Hypertens*

- Res **43**: 1257–1266, 2020.
- 5) Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C: Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* **5**: 802–810, 2020.
 - 6) Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, Zhao S, Somani S, Van Vleck T, Vaid A, Chaudhry F, De Freitas JK, Fayad ZA, Pinney SP, Levin M, Charney A, Bagiella E, Narula J, Glicksberg BS, Nadkarni G, Mancini DM, Fuster V; Mount Sinai COVID Informatics Center: Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol* **76**: 533–546, 2020.
 - 7) Sandoval Y, Januzzi JL Jr, Jaffe AS: Cardiac Troponin for Assessment of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* **76**: 1244–1258, 2020.
 - 8) Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, Schmidt C, Garberich R, Jaffer FA, Dixon S, Rade JJ, Tannenbaum M, Chambers J, Huang PP, Henry TD: Reduction in ST-segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the United States during COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* **75**: 2871–2872, 2020.
 - 9) Kitahara S, Fujino M, Honda S, Asaumi Y, Kataoka Y, Otsuka F, Nakanishi M, Tahara Y, Ogata S, Onozuka D, Nishimura K, Fujita T, Tsujita K, Ogawa H, Noguchi T: COVID-19 pandemic is associated with mechanical complications in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Open Heart* **8**: e001497, 2021.
 - 10) Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, Bragato R, Silbiger JJ, Vicenzi M, Danilov T, Kukar N, Shaban N, Kini A, Camaj A, Bienstock SW, Rashed ER, Rahman K, Oates CP, Buckley S, Elbaum LS, Arkonac D, Fiter R, Singh R, Li E, Razuk V, Robinson SE, Miller M, Bier B, Donghi V, Pisaniello M, Mantovani R, Pinto G, Rota I, Baggio S, Chiarito M, Fazzari F, Cusmano I, Curzi M, Ro R, Malick W, Kamran M, Kohli-Seth R, Bassily-Marcus AM, Neibart E, Serrao G, Perk G, Mancini D, Reddy VY, Pinney SP, Dangas G, Blasi F, Sharma SK, Mehran R, Condorelli G, Stone GW, Fuster V, Lerakis S, Goldman ME: Characterization of myocardial injury in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* **76**: 2043–2055, 2020.
 - 11) Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K, Scherschel K, Kirchhof P, Escher F, Schultheiss HP, Blankenberg S, Püschel K, Westermann D: Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol* **5**: 1281–1285, 2020.
 - 12) Halushka MK, Vander Heide RS: Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: Cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol* **50**: 107300, 2021.
 - 13) Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, Pellegrini D, Nasr A, Kutys B, Guo L, Cornelissen A, Mori M, Sato Y, Pescetelli I, Brivio M, Romero M, Guagliumi G, Virmani R, Finn AV: Pathological evidence for SARS-CoV-2 as a cause of myocarditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* **77**: 314–325, 2021.
 - 14) Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, Shchendrygina A, Escher F, Vasa-Nicotera M, Zeiher AM, Vehreschild M, Nagel E: Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* **5**: 1265–1273, 2020.
 - 15) Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C, Liu W, Zeng H, Tao Q, Xia L: Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* **13**: 2330–2339, 2020.
 - 16) Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, Vimalasvaran K, Thornton G, Patel R, Chacko L, Brown JT, Coyle C, Leith D, Shetye A, Ariff B, Bell R, Captur G, Coleman M, Goldring J, Gopalan D, Heightman M, Hillman T, Howard L, Jacobs M, Jeetley PS, Kanagaratnam P, Kon OM, Lamb LE, Manisty CH, Mathurdas P, Mayet J, Negus R, Patel N, Pierce I, Russell G, Wolff A, Xue H, Kellman P, Moon JC, Treibel TA, Cole GD, Fontana M: Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2021. [Epub ahead of print]
 - 17) Imazio M, Klingel K, Kindermann I, Brucato A, De Rosa FG, Adler Y, De Ferrari GM: COVID-19 pandemic and troponin: Indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart* **106**: 1127–1131, 2020.