

重症新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の 凝固線溶系異常の特徴—Case series—

石倉宏恭*, 丸山隼一, 入江悠平, 泉谷義人, 内藤麻巳子, 鯉江めぐみ,
星野耕大, 仲村佳彦

要約: 今回, 重症新型コロナウイルス 2019 (Coronavirus disease 2019: COVID-19) 患者の凝固線溶異常について, 若干の知見を得たので報告する. 症例は 6 症例で, ICU 入室から 8 日間の経過で血小板数が $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 未満に低下したのは 1 例のみであった. prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) は経過を通じて概ね正常で, activated partial thromboplastin time (APTT) は経過中 5 例で正常上限を上回ったが, 1 例を除き大きく延長する事は無かった. 一方, FDP と D-dimer は経過中, 正常上限を超えて推移し, 2 例は第 7 病日以降に著明な再上昇を来した. 以上より, 重症 COVID-19 患者は感染症にも関わらず, 凝固線溶異常は「線溶抑制型」でなく, あたかも「線溶亢進型」の様相を呈していた. 6 例中 4 例が Japanese Association for Acute Medicine criteria (JAAM) disseminated intravascular coagulation (DIC) 診断基準で DIC と診断され, 遺伝子組換え型ヒト可溶性トロンボジュリン (rhsTM) が投与され, 3 例が投与終了時点で DIC から離脱した.

Key words: COVID-19, novel coronavirus, coagulation/fibrinolysis abnormalities, DIC, recombinant human soluble thrombomodulin (rhsTM)

1. 緒言

炎症と凝固の間には広範なクロストークが存在する. つまり, 炎症反応によって生じたサイトカインや蛋白分解酵素が凝固の活性化をもたらし, 凝固の活性化によって生じたトロンビンははじめ, いくつかの凝固因子が炎症を惹起させる. このため, 感染症患者は頻繁に凝固線溶異常を合併する¹⁾. 加えて, 感染症由来の凝固線溶異常の特徴は「線溶抑制型」の異常である^{2,3)}. 著しい凝固の活性化に対して, 線溶系は線溶阻害因子である plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 が著増するために強く抑制され, そ

の活性化は穏やかである.

しかし, 今回我々は重症新型コロナウイルス (Coronavirus disease 2019: COVID-19) 患者を治療し, 凝固線溶系の推移を検討した結果, severe acute respiratory syndrome coronaviruses 2 (SARS-CoVs-2) に感染した患者の凝固線溶異常パターンが「線溶抑制型」ではなく, あたかも「線溶亢進型」の様相を呈しているという知見を得た. 加えて, 我々が経験した 6 例の重症 COVID-19 患者中 2 例に脳卒中が合併した. これまで本邦において重症 COVID-19 患者の凝固線溶異常について論じた報告は少なく, その特徴ならびに脳卒中合併の危険因子として凝固線溶異常の把握は重要であると思われるので報告する.

受付日 2020 年 6 月 9 日 受理日 2020 年 7 月 6 日

福岡大学医学部救命救急医学講座

*責任者連絡先:

福岡大学医学部救命救急医学講座
〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈 7-45-1
Tel: 092-801-1011, Fax: 092-862-8330
E-mail: ishikurah@fukuoka-u.ac.jp

2. 研究対象および方法

研究対象は 2020 年 4 月 1 日から 5 月 22 日までの間に福岡大学病院救命救急センター (当センター) ICU で入院加療を受けた重症 COVID-19 患者 6 例で

ある。重症の定義は、搬入時の PaO₂/FiO₂ 比 < 200 で人工呼吸器あるいは veno-venous (V-V) Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO; 体外式膜型人工肺) 管理を要した症例とした。

研究対象患者に対して、ICU 入室から連日 8 日間にわたり、血液凝固線溶系検査として血小板数、prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR), activated partial thromboplastin time (APTT), Fibrinogen (Fbg), FDP, D-dimer, TAT, plasmin alfa2-plasmin inhibitor complex (PIC), PAI-1, antithrombin (AT) 活性の値を電子カルテの記録から抽出した。

加えて、その間の日本救急医学会の Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) disseminated intravascular coagulation (DIC) 診断基準⁴⁾、国際血栓止血学会 (International Society on Thrombosis and Hemostasis: ISTH) overt DIC 診断基準⁵⁾、ならびに日本血栓止血学会 (Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis: JSTH) DIC 診断基準の感染症型²⁾ のスコアを算出した。

なお、今回のデータ公表に際しては、疾患の特殊性を考慮して、福岡大学医の倫理委員会の承認 (承認番号: U20-07-001) ならびに対象者 (または代理人) の承諾を得たうえで実施した。

3. 結果

1) 患者背景

検討期間中、当センター ICU で入院加療が実施された重症 COVID-19 患者 6 例の患者背景を **Table 1** に示す。5 例が男性で、年齢は 30 歳代が 1 例、50 歳代と 60 歳代が各 2 例、70 歳代が 1 例であった。全例 COVID-19 加療目的で他院入院中に酸素化不良となり、気管挿管下人工呼吸管理の状態でごセンターへ転院となった。既往歴は 6 例中 5 例に認めた。6 症例の ICU 入室時 PaO₂/FiO₂ 比は Case 3 が 116 と唯一 100 以上であったが、その他 5 例は 100 未満と極めて酸素化不良の状態であった。このうち、Case 2 を除く 5 例に V-V ECMO を実施した。抗凝固剤は未分画ヘパリン (unfractionated heparin: UFH) を 3 例 (Case 1, 3, 4) ならびにナファモスタットメシル酸塩 (nafamostat mesilate: NM; フサン[®]) を 2 例 (Case 5,

6) に使用した。Case 2 に対して V-V ECMO 実施しなかった理由は、人工呼吸管理が前医で 1 週間以上実施されていた事、年齢が 65 歳を超えていた事より適応外と判断したためである。

ICU 入室時の血清クレアチニン値 (正常値; 0.46 ~ 0.79 mg/dL) は 5 例で正常上限を超えていたが、うち 3 例は軽微な上昇であり、2.0 mg/dL を上回っていたのは 2 例で、うち 1 例は既往歴に慢性腎障害が存在した。また、総ビリルビン値 (正常値; 0.4 ~ 1.5 mg/dL) は 1 例でのみ正常上限を超えていた。

ICU 入室時の Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II スコア⁶⁾ は 21 ~ 28, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコア⁷⁾ は 8 と 9 が各 1 例で、それ以外は 12 以上であり、今回の症例は予測死亡率 50% 以上の重症患者群であった。

抗ウイルス効果を期待して、Case 1 に対してファビピラビルを投与し、Case 2, 3, 4 はこれに加えてハイドロキシクロロキンを併用した。その後 Case 5, 6 に対してはレムデシビルも追加した。なお、Case 5 は糖質コルチコイドの吸入が前医で実施されていた。

Case 1 は第 6 病日に多発性の出血性脳梗塞を合併し、また Case 3 も第 6 病日に左前頭葉皮質下に脳出血を合併した (**Fig. 1**)。Case 1 はこれを契機に積極的治療から撤退し、第 12 病日に死亡した。Case 3 は治療を継続し、第 18 病日に ECMO から離脱した。その後、症候性てんかんを認めたものの、内服薬治療でコントロールは良好であり、その他の神経学的後遺症はなかった。入院 28 日目の死亡例は Case 1 以外に、Case 2 が第 8 病日に死亡した。Case 2 は前述のごとく人工呼吸管理のみで治療を実施したが、呼吸不全が改善せず死亡退院となった。ECMO を実施した 5 例中、1 例 (Case 1) が死亡し、5 月 22 日時点で 3 例が ECMO から離脱した。

2) 入院時の血液凝固線溶系検査ならびに各種 DIC 診断基準スコア

(1) 血液凝固線溶系検査

入院時の血液凝固線溶系検査を **Table 2** に示す。ICU 入室時の血小板数は Case 3 を除き $9.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 以上であった。また、PT-INR, APTT および AT 活性値は Case 6 以外正常範囲内であった。これに反し

Table 1 Characteristics of severe COVID-19 patients Ciclesonide (corticosteroid)

Case	Age	Sex	BT (°C)	BP (mmHg)	HR (/min)	RR (/min)	P/F ratio	Cre (mg/dL)	T-Bil (mg/dL)	APACHEII	SOFA	MV	ECMO	Anti-coagulant	Past history	Anti-virus treatment	28-day mortality
1	59	♂	35.7	86/57	72	30	71	2.30	2.30	27	15	○	○	1) UFH; ECMO	COPD	Favipiravir	dead
2	66	♂	36.7	134/89	81	20	89	0.89	0.60	26	9	○	○	1) NM; PMX-DHP 2) rhsTM; DIC	DM Hypertension	Favipiravir HCQ	dead
3	57	♂	36.4	127/82	84	25	116	2.63	0.30	21	12	○	○	1) UFH; ECMO, CHDF 2) rhsTM; DIC	DM Hepatitis type B CKD	Favipiravir HCQ	alive
4	32	♂	35.7	112/71	76	20	70	1.23	0.50	25	12	○	○	1) UFH; ECMO	DM Hypertension	Favipiravir HCQ	alive
5	65	♀	36.4	178/101	133	20	90	0.50	0.90	27	8	○	○	1) NM; ECMO, CHDF 2) rhsTM; DIC		Corticosteroid Favipiravir HCQ Remdesivir	alive
6	74	♂	34.8	89/52	112	26	65	0.80	0.96	28	14	○	○	1) NM; ECMO, PMX-DHP 2) rhsTM; DIC	Angina Prostate cancer Dyslipidemia	Favipiravir HCQ Remdesivir	alive

COVID coronavirus disease; BT body temperature; BP blood pressure; HR heart rate; RR respiratory rate; P/F PaO₂/FiO₂; Cre creatinine; T-Bil total bilirubin; APACHE Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA Sequential Organ Failure Assessment; MV mechanical ventilation; ECMO extracorporeal membrane oxygenation; UFH unfractionated heparin; NM Nafamostat mesilate; PMX-DHP Polimyxin B immobilized fiber column direct hemoperfusion; rhsTM recombinant human soluble thrombomodulin; DIC disseminated intravascular coagulation; CHDF continuous renal replacement therapy; COPD Chronic Obstructive Pulmonary Disease; DM diabetes mellitus; CKD chronic kidney disease; HCQ Hydroxychloroquine.

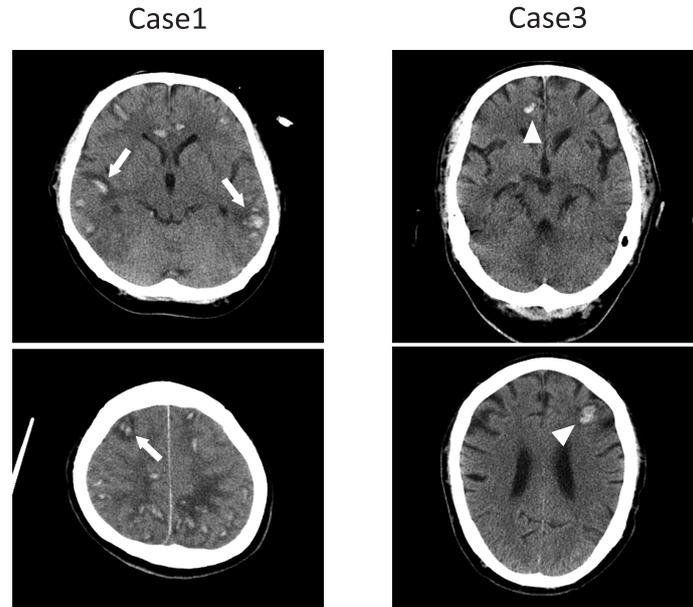


Fig. 1 Brain computed tomography (CT) images in Case 1 and Case 3.

Case 1: **Fig. 1** shows the brain CT images of the patient in Case 1 6 days after ICU admission. Heterogeneous high-density areas are visible at the subcortex of the right superior frontal gyrus, right superior temporal gyrus, and left middle temporal gyrus (white arrows). These high-density areas are surrounded by low-density areas, and the boundary between these areas is unclear. Multiple slight high-density lesions are also visible at the supratentorial subcortex, and the boundary between these areas is unclear. These findings indicated a diagnosis of cerebral hemorrhagic infarction. Case 3: Brain CT images of the patient in Case 3, 6 days after ICU admission. Two homogeneous high-density areas with irregular borders are visible at the subcortical right cingulate gyrus and left middle frontal gyrus (white arrowheads). These high-density areas (white areas) indicated a diagnosis of intracerebral subcortical hemorrhage.

Table 2 Various coagulation/fibrinolysis markers of severe COVID-19 patients at the time of ICU admission

Case	Plt. count ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	PT-INR	APTT (sec.)	Fbg (pg/mL)	FDP (pg/mL)	D-D ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	TAT (ng/mL)	PIC (pg/mL)	PAI-1 (ng/mL)	AT (%)
1	18.8	1.01	34.8	572H	24H	8.3H	29.2H	5.2H	154H	108
2	9.0L	0.91	27.4	594H	45H	17.8H	87.6H	5.5H	32	104
3	5.7L	1.08	29.4	345	454H	186.7H	19.0H	27.9H	23	84
4	22.9	1.15	37.0	505H	11H	5.0H	16.6H	0.7	30	85
5	25.1	1.08	29.7	722H	28H	13.3H	6.1H	2.7H	49	90
6	19.7	1.19H	39.6H	757H	35H	13.9H	7.2H	3.9H	60H	69L
Normal Range	15.3–34.8	0.85–1.15	24.0–38.0	200–400	< 5	< 1.0	< 3.0	< 0.8	< 50	80–130

COVID coronavirus disease; ICU intensive care unit; Plt. Platelet; PT-INR prothrombin time-international normalized ratio; APTT activated partial thromboplastin time; Fbg Fibrinogen; FDP fibrin/fibrinogen degradation product; D-D D-dimer; TAT thrombin-antithrombin complex; PIC plasmin alfa2-plasmin inhibitor complex; PAI-1 plasminogen activator inhibitor-1; AT antithrombin. H abbreviation of Low which High means above upper limit; L abbreviation of Low which means below normal lower limit

て、FDP、D-dimerは全例で正常上限値を超えていた。PAI-1はCase 1とCase 6で上昇していたが、それ以外は正常範囲内であった。その他、FbgとPIC

は5例で、TATは全例で正常上限値を超えていた。

(2) 各種DIC診断基準スコア

ICU入院時の各種DIC診断基準スコアをTable 3

に示す。主要な DIC 診断基準で搬入時の DIC スコアを算出したところ、JAAM DIC 診断基準⁴⁾では6例

Table 3 Various DIC diagnostic criteria scores of severe COVID-19 patients at the time of ICU admission

Case	JAAM DIC	ISTH overt DIC	JSTH DIC
1	1	2	3
2	4*	4	5*
3	6*	4	6*
4	1	2	2
5	4*	3	3
6	4*	1	2
DIC confirmed score	≥4	≥5	≥5

Numbers with an asterisk (*) indicate DIC. DIC disseminated intravascular coagulation; COVID coronavirus disease; ICU intensive care unit; JAAM Japanese Association for Acute Medicine; ISTH International Society on Thrombosis and Hemostasis; JSTH Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis

中4例がDICと診断され、ISTH overt DIC 診断基準⁵⁾ではDICと診断された症例は無く、JSTH DIC 診断基準²⁾の感染症型では6例中2例がDICと診断され、各診断基準でDICの診断にばらつきがみられた。

3) 血液凝固線溶系検査ならびに各種 DIC 診断基準スコアの経日的変化

(1) 血液凝固線溶系検査

凝固線溶系検査の第8病日までの経日的変化を Fig. 2-1 (global blood Coagulation/fibrinolysis marker) および Fig. 2-2 (blood coagulation/fibrinolysis marker) に示す。血小板数は経過中1例 (case 3) を除き $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上で推移した。PT-INR は経過中全例がほぼ0.9~1.2の範囲内で推移し、大きく正常範囲を逸脱することはなかった。APTT は経過中 Case 3 を除いて正常上限を上回ったが、Case 6 以外は45秒を超えて大きく延長する事は無かった。Fbg は多くが正常上限を超えて推移し、観察期間中に全例正常下限値を下回る事は無かった。FDP と D-dimer も症例によって程度の差はあるものの、観察期間中は全例ほぼ正常上限を上回っていた。また、Case 1 と 3 は経

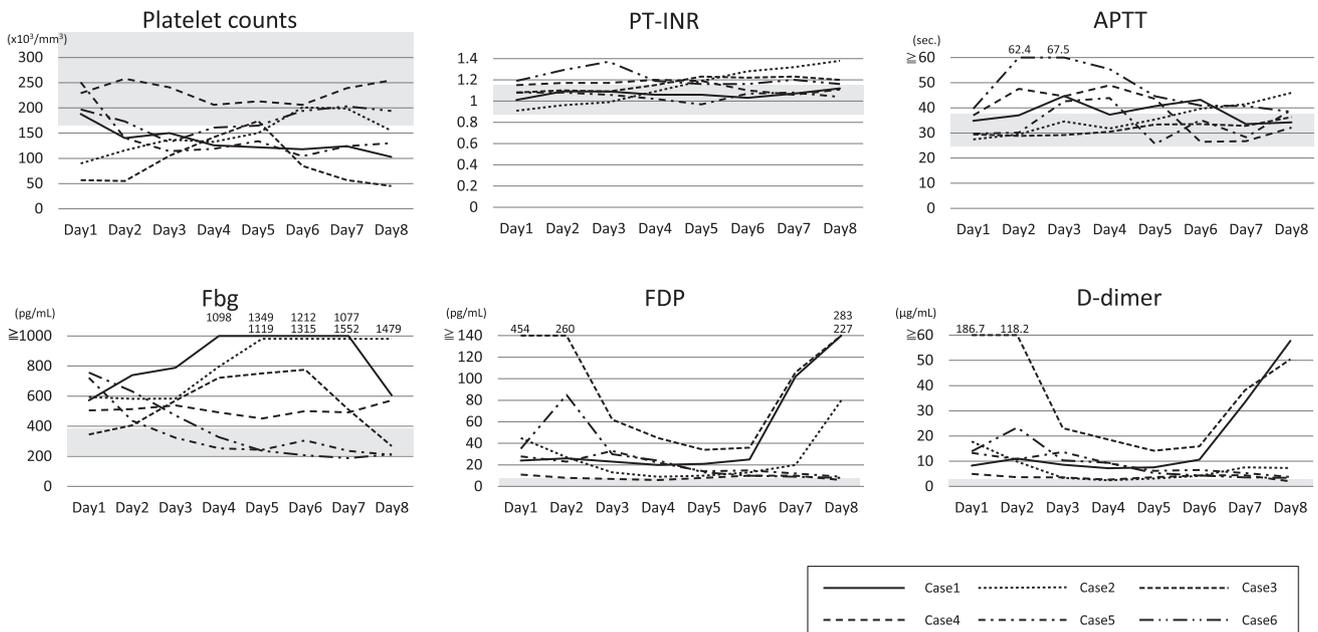


Fig. 2-1 Dynamic profile of global blood coagulation/fibrinolysis markers in patients with severe COVID-19.

Timeline charts illustrate the changes of coagulation/fibrinolysis markers in each 6 patients with severe COVID-19 after ICU admission. PT-INR prothrombin time-international normalized ratio; APTT activated partial thromboplastin time; Fbg Fibrinogen; FDP fibrin/fibrinogen degradation product. The gray area in each table represents the normal range.

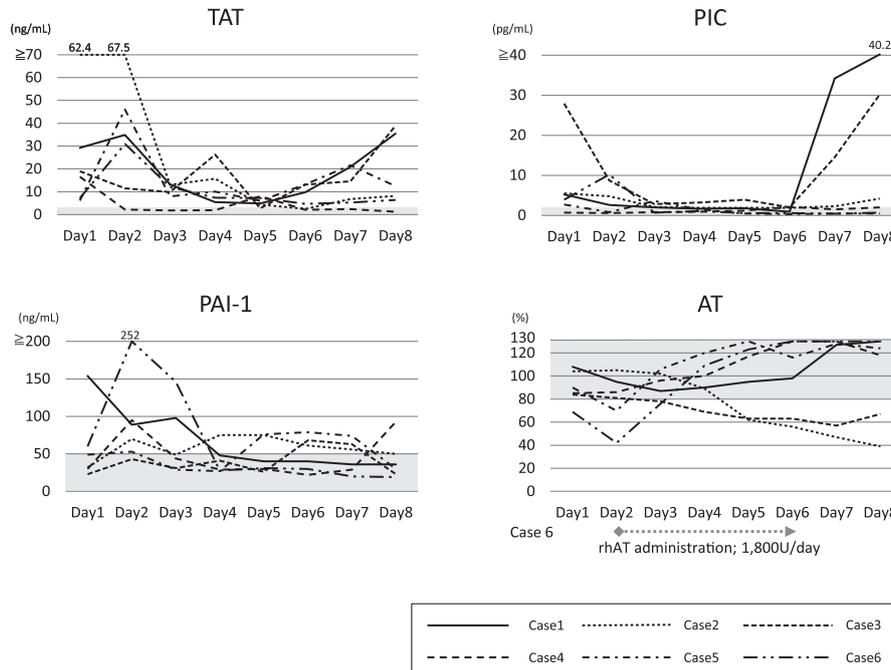


Fig. 2-2 Dynamic profile of blood coagulation/fibrinolysis markers in patients with severe COVID-19.

Timeline charts illustrate the changes of coagulation/fibrinolysis markers in each 6 patients with severe COVID-19 after ICU admission. COVID coronavirus disease; TAT thrombin-antithrombin complex; PIC plasmin alfa2-plasmin inhibitor complex; PAI-1 plasminogen activator inhibitor-1; rhAT recombinant human antithrombin. The gray area in each table represents the normal range. In Case 6 rhAT concentrate was administered for 5 days from Day 2.

過中いったん低下したが、第6病日から急激に再上昇した。また、Case 2は第8病日からFDPが再上昇した。TATは、Case 4を除き、程度の差はあるものの、ICU入室時から正常上限を超えて推移した。経過中、いったんは低下したものの、Case 1, 3, 5は第6病日から再上昇した。また、PICも同様にCase 4を除き、程度の差はあるものの、ICU入室時から正常上限を超えて推移した。経過中、いったんは低下したものの、Case 1と3は第7病日から再上昇した。PAI-1は経過中に正常上限の50 ng/mLを超えて上昇する症例も見られたが、100 ng/mL以上に上昇した症例は2例 (Case 1, 6)であった。経過中にAT活性値が50%以下となった症例は2例 (Case 2, 6)で、うち1例 (Case 6)は第2病日から遺伝子組み換えヒトAT (recombinant human AT: rhAT) 製剤 1,800 U/dayを5日間補充した。

(2) 各種DIC診断基準スコア

各種DIC診断基準スコアの第8病日までの経日的変化を **Fig. 3** に示す。ICU入室時のJAAM DIC診断

基準でDICと診断したのは4例 (Case 2, 3, 5, 6)で、これら症例に遺伝子組換え型ヒト可溶性トロンボジュリン (recombinant human soluble thrombomodulin: rhsTM, Recomodulin[®]) (380 U/kg/day)を第1病日から投与した (**Fig. 3**)。4例中3例 (Case 2, 5, 6)が投与終了時点でDICから離脱した。Case 1は第6病日にスコア5となり、DICと診断したが、同日に多発性の出血性脳梗塞を合併したため、rhsTMは投与しなかった。また、Case 6の第2病日のAT活性値が42%となったため、同日より5日間 rhAT 製剤 1,800 U/dayを補充した。

ISTH overt DIC診断基準では経過を通じて唯一Case 3が第8病日にDICと診断されたのみであった。

JSTH DIC診断基準ではICU入室時にDICと診断された2例 (Case 2, 3)は一旦DICから離脱した。その後Case 3が再燃し、第8病日の時点では2例 (Case 1, 3)がDICであった。

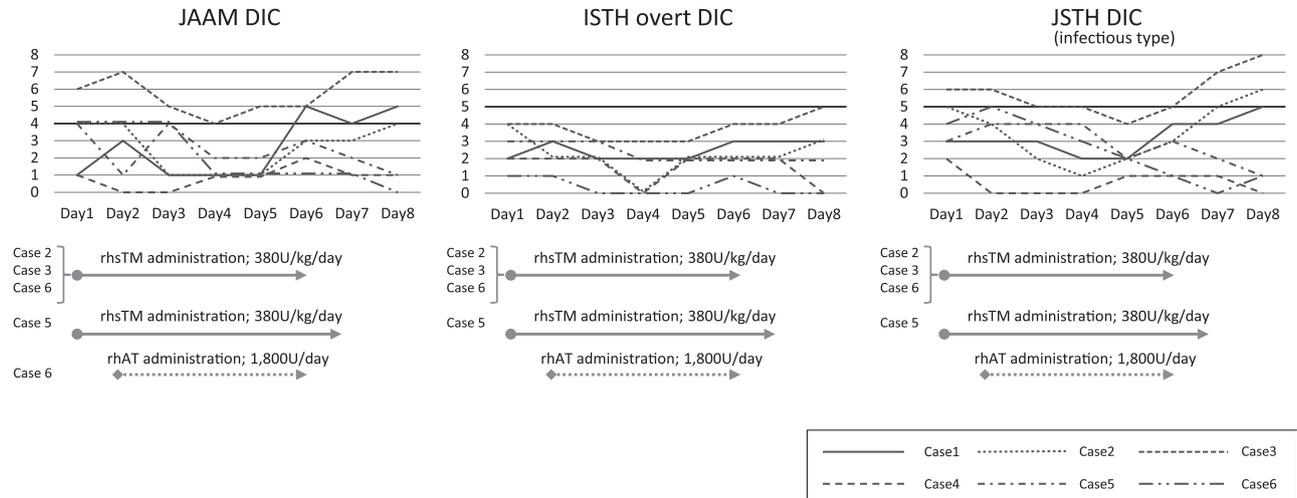


Fig. 3 Dynamic profile of various DIC diagnostic criteria scores in patients with severe COVID-19 patients.

Timeline charts illustrate the changes of various DIC diagnostic criteria scores in each 6 patients with severe COVID-19 patients after ICU admission. DIC disseminated intravascular coagulation; COVID coronavirus; JAAM Japanese Association for Acute Medicine; ISTH International Society on Thrombosis and Hemostasis; JSTH Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis; rhsTM recombinant human soluble thrombomodulin; rhAT recombinant human antithrombin. The horizontal black line indicates the score for diagnosing DIC according to each DIC diagnostic criteria. The JSTH DIC score of Case 6 is a reference value since rhATIII was replenished for 5 days from Day 2.

4. 考察

2019年12月、中国湖北省武漢市で発生した原因不明のウイルス性肺炎は急速に中国全土へ拡大し、瞬く間に世界的大流行となり、2020年3月11日に世界保健機構（WHO）はパンデミックを宣言した。今回の肺炎の原因ウイルスが新型コロナウイルスであることが判明し、国際ウイルス分類委員会（International Committee on Taxonomy of Viruses）の Coronavirus Study Group（CSG）はこのウイルスを severe acute respiratory syndrome coronaviruses 2（SARS-CoVs-2）と命名し、世界保健機構（WHO）は2020年2月11日にこの肺炎を“coronavirus disease 2019（COVID-19）”と名付けた。その後も流行は拡大する一方で、2020年5月20日現在、195の国と地域に感染は拡大し、感染者約500万人、死者326,500人余、（回復者1,885,500人余）となった⁸⁾。

近年、DICは線溶活性化の程度によって3つのタイプに分類される^{2,3)}。何れのタイプでも凝固の著しい活性化は見られるが、その1つは凝固の活性化に対して、線溶活性化が穏やかな「線溶抑制型」であ

る。このタイプは敗血症の際に見られる。線溶阻害因子であるPAIが著しく増加するために、線溶が強く抑制される。もう1つは凝固の著明な活性化以上に顕著な線溶系の活性化が生じるタイプの「線溶亢進型」で、急性前骨髄球性白血病（acute promyelocytic leukemia: APL）、大動脈瘤、前立腺癌などで認められる。検査所見では、TATとPICの両方で顕著な上昇が見られ、FDPとD-dimerも上昇する。最後の1つは、凝固と線溶の活性化の間のバランスによって特徴付けられる「線溶均衡型」で、固形癌の際に認められる。

感染症に由来する「線溶抑制型」では、凝固亢進によって末梢血管に形成された微小血栓は溶解され難く、全身性に微小循環障害が生じる結果、合併症として臓器不全や脳梗塞、心筋梗塞、深部静脈血栓などの血栓性病変発症のリスクが高まるが、出血症状は比較的穏やかである。一方、「線溶亢進型」ではPAIの上昇はほとんど見られないため、血栓は溶解されやすく、脳出血、鼻出血や皮下血腫などの出血症状の合併リスクが高くなる。

COVID-19の凝固線溶異常がDICであるか否かに

については現時点で議論の余地はある⁹⁾。しかし、今回経験した6例は重症COVID-19患者である事から凝固線溶異常のパターンは敗血症の病態を反映して「線溶抑制型」の異常を呈するものと我々は予想していた。しかし、ICU入室時点で凝固系のPT-INR、APTTは概ね正常範囲内で、その後APTTはUFHをECMOの抗凝固剤に使用した症例もあり、想定範囲内の延長は認められたものの、PT-INR、APTTとも想定した以上に正常値から逸脱して上昇する事は無かった。一方、ICU入室時のPAI-1は2例を除いて正常範囲内にあり、その後の経過でも1例を除いて著しい上昇は認めなかった。さらに、TATとPICともICU入室時で正常上限を超えて上昇していた。その後、一旦低下したもののTATが第6病日に、またPICが第7病日から著明に再上昇した症例が2症例(Case 1, 3)存在した。FDPとD-dimerも同様に、ICU入室時に顕著に上昇しており、一旦低下したが第7病日にCase 1, 3で再上昇を認めた。なお、ICU入室時にFDPとD-dimerが高値であったことから、鑑別に肺血栓症や深部静脈血栓症あるいは動脈解離や胸水、腹水を挙げ、胸部造影CT、腹部CTならびに下肢静脈エコーを実施したが、明らかな血栓は認められなかった。

以上の結果からCOVID-19患者は重症化してICUに入室した時点では凝固と共に線溶も亢進しており¹⁰⁾、凝固線溶異常のパターンは「線溶抑制型」の様相を呈していなかった。その理由の一つとして、SARS-CoV-2は血管内皮に直接侵入して感染し、血管損傷を誘発することが*in vitro*および*in vivo*の検討で明らかにされており、この血管内皮への直接病変が、COVID-19患者で観察される凝固障害や微小血栓形成の原因である可能性がある¹¹⁾。このような凝固線溶異常の発症形態は我々が通常経験するサイトカインストームによる間接的な血管内皮障害に端を発した敗血症性DICの発症形態と異なっており、この違いがCOVID-19患者の凝固線溶異常が「線溶抑制型」を呈さなかった可能性がある。加えて、COVID-19患者が重症化し、Acute respiratory distress syndromeへと進展してICUへ入室する時期は発症から9~10日前後で¹²⁾、発症当初は凝固亢進状態を呈するが、重症化が完成し、ICU管理が必要となるよ

うな時期には凝固線溶異常パターンが凝固亢進から線溶亢進へと移行した可能性があると考えられる。このため、COVID-19患者の重症化の把握はFDPとD-dimerの上昇程度として捉えることが出来ると思われる¹⁰⁾。以上の結果より、重症COVID-19患者に対しては凝固亢進は勿論の事、線溶亢進に対する合併症発現にも注意が必要となる。つまり、COVID-19患者は、動静脈血栓症発症の高リスク患者群であり、抗凝固療法を実施すると共に¹³⁾、その一方で出血性合併症にも十分注意する必要があると考える。事実、今回経験した6症例中2例に出血性脳梗塞(Case 1)及び皮質下脳出血(Case 3)を合併し、血栓性合併症のみならず出血性合併症を経験した。6例中2例に合併した事は高い頻度で出血性合併症が出現する可能性があると思われる。その理由として、SARSCoVが中枢神経系に直接侵入する事が過去に報告されている¹⁴⁾。SARSCoV-2はSARSCoVと同様にベータコロナウイルス属に分類されることから、中枢神経系に直接侵入する可能性が想定される。侵入後は神経や血管内皮の細胞内に侵入し、これらを障害する事によって血管収縮変動が生じ、脳出血や梗塞の発症リスクを増大させるのではないかと考える。

重症COVID-19患者はECMOや血液浄化療法を施行する機会が多く、抗凝固剤としてUFHを投与するのが一般的であるが、線溶抑制は通常の敗血症性凝固異常に比べて強くない事が想定されるため、UFHの投与量設定は通常よりも減量し、モニタリングとしてのAPTTは通常60~80秒のところ、COVID-19患者に関しては40~60秒(正常上限の2倍まで)に留めるべきと考える¹⁵⁻¹⁷⁾。より厳密にUFHの投与量を設定するためには可能な限りTEG[®](thromboelastography)やROTEM[®](rotational thromboelastometry)などのTEGを使用し、血液凝固線溶動態を即時的かつ的確に評価して、UFHの投与量をこまめに調節すべきである。あるいは、抗凝固剤としては抗線溶作用が存在し¹⁸⁾、出血性合併症が少ないNMの使用も一考に値すると思われる。その理由として、SARS-CoV-2の感染の初期段階であるウイルス外膜と、感染する細胞の細胞膜との融合を阻止することで、ウイルスの侵入過程を効率的に阻止する可能性が期待できる薬剤としても注目されて

おり¹⁹⁾、使用する価値は十分あると思われる。なお、NMを使用する場合には副作用としての高カリウム血症に注意する必要がある。

もう一つ特筆すべきは、ICU入室時のAT活性値は1例(Case 6)を除き、80%以上あり、経過中も第2病日に50%を下回ったCase 6でrhAT製剤1,800 U/day補充を5日間実施したが、それ以外の症例では経過中に50%を下回ることなく、AT製剤は補充しなかった。通常、敗血症性凝固異常の際にAT活性値は①血液凝固亢進による消費の亢進、②肝臓における産生の低下、③エラスターゼによる分解、④血管透過性亢進による血管外への漏出、などが関与して低下し²⁰⁾、敗血症性DIC患者のAT活性値が患者重症度と転帰に関与していることが知られている^{21, 22)}。しかし、今回経験した6症例の搬入時APACHEIIスコアやSOFAスコアから算出した予測死亡率は50%以上であったが、ICU入室時のAT活性値は5例が80%以上で正常範囲内であった。このことから、重症COVID-19患者の凝固亢進状態は通常の敗血症患者の状態と異なり、AT活性値は低下しないので、その解釈に注意が必要である。このため、AT活性値による患者重症度評価は避けるべきである。重症COVID-19患者のAT活性値が低下しないあるいは低下しても緩徐な低下である理由は明確でなく、今後の検討課題である。

繰り返すが、今回経験した重症COVID-19患者の凝固線溶異常のパターンは典型的な「線溶抑制型」ではなく、あたかも「線溶亢進型」の様相を呈しており、通常の感染症パターンとは明らかに異なっていた。このため、DIC治療に介入するか否かは議論の余地が残る。我々もDICの治療に介入するか否かを再検討した。その結果、「線溶亢進型」凝固線溶異常の代表的疾患である急性骨髄背白血病に対するrhsTMの治療効果²³⁾やrhsTM使用によるDICからの離脱が転帰改善効果を発揮する等の報告²⁴⁾が見られたことから、我々はrhsTM単独投与によるDIC治療の必要性を判断した。治療薬としてrhsTM単独投与を選択した理由として、重症COVID-19患者のAT活性値が経過中概ね70%以上維持されていた事からAT製剤の補充は必要ないと判断した事、rhsTMは過剰なトロンビンの存在下でのみ抗凝固作用を発揮す

るため、出血性合併症が少ない事²⁵⁾、トロンビン-TM複合体によって活性化されるthrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)は、線溶関連の出血症状の抑制に寄与する可能性がある事²⁶⁾、またCOVID-19に対する凝固線溶異常にrhsTMの治療効果が期待されており²⁷⁾、ISTHが公表した“ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19”²⁸⁾でも治療薬としてrhsTMが記載されている事などを考慮して決定した。加えて、重症COVID-19の病態として、高サイトカイン血症(サイトカインストーム)¹²⁾や血管内皮細胞障害²⁹⁾が注目されているが、これまでの報告でrhsTMは抗炎症作用³⁰⁾や血管内皮保護作用³¹⁾を発揮する事が判明していることから、rhsTMを第一選択薬とした。投与方法はJAAM DIC診断基準スコアを連日評価しながら380 U/kg/日を6~7日間投与した。投与した4例中3例がrhsTM終了時点でDICから離脱した。今回の結果から、rhsTMはCOVID-19由来の凝固線溶異常の是正に有効でありDIC治療薬として期待できる薬剤であると思われた。なお、rhsTM終了日の第6病日から程度の差はあるもののTATの再上昇を認め、第7病日からFDP、D-dimer、PICの再上昇を認めた。特にCase 3は第6病日に脳出血を合併した。Case 3について反省すべき点として、JAAM DICスコアがDay 4で4まで低下したが、その後再上昇し、Day 7, 8で7であった。しかし、rhsTM投与は1クルールの基本である6日間で終了し、再投与を実施しなかった。今回の経験を踏まえ、投与終了後に血液検査上で凝固線溶系亢進の再燃を認めた場合や、DICスコアが再上昇した場合は再投与を積極的に実施し、血栓性病変や出血性病変を予防すべきと思われた。

研究限界として、本検討は単施設の後ろ向きでの検討であり、検討症例数も6例と少ない事が挙げられる。今後は多施設での重症COVID-19患者に関する凝固線溶系異常の観察研究を実施し、その特徴を検討する必要があると考える。

著者の利益相反(COI)の開示:

石倉宏恭:講演料・原稿料など(旭化成ファーマ(株))、研究費(受託研究, 共同研究, 寄付金等)(旭

化成ファーマ(株), 臨床研究(治験)(小野薬品工業(株), 丸石製薬(株), 扶桑薬品工業(株), MSD(株))
その他の著者の利益相反(COI)の開示:

本論文発表内容に関して開示すべき企業等との利益相反なし

文献

- Levi M, van der Poll T: Inflammation and coagulation. *Crit Care Med* **38**: S26–34, 2010.
- Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, Eguchi Y, Kohji Okamoto K, Kawasugi K, Madoiwa S, Wada H, DIC subcommittee of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis: Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J* **14**: 42, 2016.
- Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, Eguchi Y, Okamoto K, Kawasugi K, Madoiwa S, Wada H, DIC subcommittee of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis: Classifying types of disseminated intravascular coagulation: Clinical and animal models. *J Intensive Care* **2**: 20, 2014.
- Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, Mayumi T, Murata A, Ikeda T, Ishikura H, Ueyama M, Ogura H, Kushimoto S, Saitoh D, Endo S, Shimazaki S; Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group: A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: Comparing current criteria. *Crit Care Med* **34**: 625–631, 2006.
- Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, Scientific subcommittee on disseminated intravascular coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* **86**: 1327–1330, 2001.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* **13**: 818–829, 1985.
- Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* **26**: 1793–1800, 1998.
- <https://news.google.com/covid19/map?hl=ja&gl=JP&ceid=JP%3Aja> (Accessed 20 MAY 2020)
- Joly BS, Siguret V, Veyradier A: Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* **15**: 1–4, 2020.
- 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* **18**: 844–847, 2020.
- Debut B, Smadja DM: Is COVID-19 a new hematologic disease? *Stem Cell Rev Rep* **12**: 1–5, 2020.
- Huang C, Wang Y, Xi L, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **395**: 497–506, 2020.
- 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* **18**: 1023–1026, 2020.
- Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H: Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci* **11**: 995–998, 2020.
- Koster A, Ljajikj E, Faraoni D: Traditional and non-traditional anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Cardiothorac Surg* **8**: 129–136, 2019.
- Sklar MC, Sy E, Lequier L, Fan E, Kanji HD: Anticoagulation practices during venovenous extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc* **13**: 2242–2250, 2016.
- Ranucci M, Baryshnikova E, Cotza M, Carboni G, Isgro G, Carlucci C, Ballotta A, Group for the Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE): Coagulation monitoring in postcardiotomy ECMO: Conventional tests, point-of-care, or both? *Minerva Anestesiol* **82**: 858–866, 2016.
- Aoyama T, Ino Y, Ozeki M, Oda M, Sato T, Koshiyama Y, Suzuki S, Fujita M: Pharmacological studies of FUT-175, nafamstat mesilate. I. Inhibition of protease activity in vitro and in vivo experiments. *Jpn J Pharmacol* **35**: 203–227, 1984.
- https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/about/press/page_00060.html (Accessed 20 MAY 2020)
- Ilias W, List W, Decruyenaere J, Lignian H, Knaub S, Schindel F, Keinecke HO, Heinrichs H, Thijs LG: Antithrombin III in patients with severe sepsis: A pharmacokinetic study. *Intensive Care Med* **26**: 704–715, 2000.
- Iba T, M. Di Nisio M, J. Thachil J, Wada H, Asakura H, Sato K, Kitamura N, Saitoh D: Revision of the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnostic criteria using antithrombin activity. *Crit Care* **20**: 287, 2016.
- Matsubara T, Yamakawa K, Umemura Y, Gando S, Ogura H, Shiraishi A, Kushimoto S, Abe T, Tarui T, Hagiwara A, Otomo Y, Fujimi S; Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) Focused Outcomes Research in Emergency Care in Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis and Trauma (FORECAST) Group: Significance of plasma fibrinogen level and antithrombin activity in sepsis: A multicenter cohort study using a cubic spline model. *Thromb Res* **181**: 17–23, 2019.
- Ikezoe T: Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in patients with acute promyelocytic leukemia, and its treatment using recombinant human soluble thrombomodulin. *Int J Hematol* **100**: 27–37, 2014.
- Kawano N, Wada H, Uchiyama T, Kawasugi K, Madoiwa S, Takezako N, Suzuki K, Seki Y, Ikezoe T, Hattori T, Okamoto K: Analysis of the association between resolution of disseminated intravascular coagulation (DIC) and treatment outcomes in post-marketing surveillance of thrombomodulin

- alpha for DIC with infectious disease and with hematological malignancy by organ failure. *Thromb J* **18**: 2, 2020.
- 25) Mohri M, Gonda Y, Oka M, Aoki Y, Gomi K, Kiyota T, Sugihara T, Yamamoto S, Ishida T, Maruyama I: The antithrombotic effects of recombinant human soluble thrombomodulin (rhsTM) on tissue factor-induced disseminated intravascular coagulation in crab-eating monkeys (*Macaca fascicularis*). *Blood Coagul Fibrinolysis* **8**: 274–283, 1997.
- 26) Toh CH: Characterization of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in normal and acquired haemostatic dysfunction. *Blood Coagul Fibrinolysis* **14**: S69–71, 2003.
- 27) Lillcrap D: Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost* **18**: 786–787, 2020.
- 28) 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* **18**: 1023–1026, 2020.
- 29) 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* **395**: 1417–1418, 2020.
- 30) Ito T, Thachil J, Asakura H, Levy JH, Iba T: Thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation and other critical conditions—a multi-faceted anticoagulant protein with therapeutic potential. *Crit Care* **23**: 280, 2019.
- 31) Ikezoe T, Yang J, Nishioka C, Honda G, Furihata M, Yokoyama A: Thrombomodulin protects endothelial cells from a calcineurin inhibitor-induced cytotoxicity by upregulation of extracellular signal-regulated kinase/myeloid leukemia cell-1 signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **32**: 2259–2270, 2012.

Characteristics of coagulation/fibrinolysis abnormalities in severe novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients —Case series—

Hiroyasu ISHIKURA*, Junichi MARUYAMA, Yuhei IRIE, Yoshito IZUTANI, Maiko NAITO,
Megumi KOIE, Kota HOSHINO, and Yoshihiko NAKAMURA

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

We report the characteristics of coagulation/fibrinolysis abnormalities in 6 severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. One of 6 patients had a platelet count of $< 10 \times 10^4/\text{mm}^3$ during the 8-day observation period from ICU admission. Both prothrombin-international normalized ratio and activated partial thromboplastin time remained almost within the normal ranges throughout the 8 days. In contrast, fibrin degradation products and D-dimer levels remained above the upper limits of the normal ranges throughout the 8 days, and levels in 2/6 cases increased markedly from day 7. Therefore, we strongly suspected as if an “enhanced-fibrinolytic type” but not a “suppressed-fibrinolytic type” coagulation/fibrinolysis abnormality, despite COVID-19 being an infectious disease. Disseminated intravascular coagulation (DIC) developed in 4/6 cases, according to the Japanese Association for Acute Medicine criteria DIC diagnostic criteria, and these cases were treated with recombinant human soluble thrombomodulin (rhsTM) for 6–7 days. After the rhsTM treatment the DIC status improved in 3/4 cases.

Key words: COVID-19, novel coronavirus, coagulation/fibrinolysis abnormalities, DIC, recombinant human soluble thrombomodulin (rhsTM)

*Corresponding author: ishikurah@fukuoka-u.ac.jp