

肺の微小血栓の存在とその臨床

肺循環・肺損傷学術部会

千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科¹, 千葉大学医学部附属病院感染症内科²

坂尾誠一郎¹, 猪狩英俊²

COVID-19 と肺微小血栓

COVID-19 感染に関連するサイトカインストームは、トロンビンの生成と肺内のフィブリン沈着により肺血流動態を悪化させる。そのようなサイトカインの 1 つであるインターロイキン 6 (IL-6) の血清レベルは、COVID-19 では早期から上昇し、重症化に関与している。最近の報告では、この IL-6 が血管内皮細胞から血液凝固促進因子 Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) を放出させ、肺を含む多臓器で微小血栓を誘発し、重症化する可能性が示唆されている (1)。しかし、COVID-19 での血栓症発症機序は未だ不明な点が多く、サイトカインストームや血管内皮細胞障害などによる凝固亢進および線溶抑制の関与が推定される。前述したように、COVID-19 の原因となる SARS-CoV-2 ウイルスは、気道細胞のエンペロープに存在する Spike タンパク質 (S タンパク質) が細胞膜の受容体 (ACE2 受容体) に結合することで、気道細胞への侵入を開始する。さらにこの ACE2 受容体は血管内皮細胞にも存在し、ウイルス感染の進展により、全身の血管内皮細胞障害が生じ、凝固線溶系の異常から微小血栓が発症すると考えられている。特に、COVID19 で観察される PIC と呼ばれる新規の肺特異的血管障害では、直接的な血管内皮細胞障害により肺微小血栓を誘導するかもしれない。実際、COVID-19 剖検症例における肺病変の組織学的分析によると、微小血管障害を伴う広範囲の肺泡毛細血管微小血栓は、インフルエンザ症例より 9 倍高い ($P < 0.001$) と報告されている (2)。Covid-19 症例肺では、血管新生もインフルエンザ症例肺より 2.7 倍高く ($P < 0.001$)、血管新生が進むことも Covid-19 の病理学的特徴とされる (2)。

重症化予測因子としての D-ダイマー

アウトブレイク時における COVID-19 診療では、リスクの層別化対策が重要である。なぜなら、非常に多くの患者が一度に保健所や病院に来院し、人的および機械的リソースを圧迫するからである。COVID-19 症例では、アウトブレイク初期から凝固障害の発症が予後不良因子として注目されていた。特に明らかな D ダイマー上昇は、死亡予測因子とされている (3)。正確な定義とは言えないが、正常の 3 倍から 4 倍程度 D ダイマーが上昇する症例では、他の重篤な症状がない場合でも、入院を検討する必要があるとされる (4)。

欧州での白人症例の報告では、標準的な血栓予防治療を行った症例でも、動静脈問わず血栓症の合併は 31% に認められ、その内深部静脈血栓症が 27%、肺血栓症は 13.5%、動脈血栓イベントが 3.7% であった (5)。急性および慢性ともに血栓症の発症には人種差が指摘されており、アジア人では欧米人に比べ 3~4 分の 1 の発症頻度とされている。その差が COVID-

19 における肺血管障害（血栓症発症）の頻度と関連し、人種間における死亡率の違いに寄与している可能性も示唆されている（2）。

実臨床における抗凝固療法

国際血栓止血学会や米国血液学会からの提言にあるように、欧米では禁忌がない場合（アクティブな出血と明らかな血小板減少がない）、COVID-19 で入院するすべての患者（重篤でない病気を含む）で低分子ヘパリン（LMWH）が検討される（6）。実際、COVID-19 患者に対する抗凝固療法の有無による生存率には差があり、全患者においても、また人工呼吸器管理となった患者においても、共に優位に生存率を改善させた（7）。本邦でも D ダイマーが正常上限を超えるような場合、ヘパリン類による抗凝固療法を実施することが推奨されている（日本血栓止血学会の提言など）。COVID-19 患者では D ダイマー、プロトロンビン時間（PT）、血小板数の測定が重要であり、これらの指標を基に、常に微小血栓の存在と重症化との関連を念頭におき、診療にあたる必要がある（8）。

肺実質障害と肺高血圧症

肺循環は低圧系とされるが、有効肺血管床が 1/3 に減少した時点から肺動脈圧は上昇し始める。慢性閉塞性肺疾患（COPD）や特発性間質性肺炎（IIPs）など慢性呼吸器疾患と COVID-19 肺炎など急性呼吸器疾患ではその機序が異なるが、基本的には血管床もふくめ肺実質および間質が障害されると、低圧系を保つ機能である血管伸展性（distensibility）と予備血管の再疎通能力（recruitment capability）が低下し、さらに HPV により肺動脈圧は上昇する。COVID-19 肺炎でもその肺障害の範囲が広範に及べば、肺動脈圧は上昇する。ARDS は重症 COVID-19 に合併することが知られているが、他疾患に見られる ARDS とは特徴が異なる。COVID-19 にみられる ARDS は比較的肺機能が温存されているにも拘らず、著名な低酸素血症を示す。その理由として COVID-19 肺炎では、上述したように換気と血流の不均衡を是正する HPV 機能の低下が報告されている（8）。さらに COVID-19 肺炎では上述のように、肺血管内にびまん性微小血栓が形成され、肺換気血流の不均衡はさらに悪化する。

最近になり COVID-19 肺炎症例の中期的な後遺障害が報告されるようになったが、所属する日本呼吸器学会では「COVID-19 後遺症の実態調査研究」が全国希望で開始される。現在まで COVID-19 の長期予後に関する報告は乏しいが、改善後も持続的な肺機能障害が残存する症例も報告されており、同様に持続的な肺血管障害はその後の PH 発症を促進する可能性がある。特に遺伝的素因のある症例では、COVID-19 がセカンドヒットになる可能性も示唆される。肺高血圧症症例の管理の点からは、COVID-19 による短期的および長期的影響を考え、経過観察を行う必要がある。COVID-19 肺炎では、急性期のみではなく慢性期における肺循環障害についても注意深く経過観察する必要がある。

Reference

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229): 1054-62.
2. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, Bacon CL, Gaule R, Gillett A, Byrne M, Ryan K, O'Connell N, O'Sullivan JM, Conlon N, O'Donnell JS. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(6):1044-1049.
3. 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;18(4):844-847
4. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:148-150.
5. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(5):846-847.
6. 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;18:1023-1026
7. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jul 7;76(1):122-124.
8. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. Covid-19 does not lead to a ' 'typical' ' acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(10): 1299-1300.