

Covid-19感染によって惹起された 高齢者急性心不全の3症例

なが み はる ひこ た ばら ひで き¹⁾ せ しも たつ ゆき¹⁾
長 見 晴 彦¹⁾ 田 原 英 樹¹⁾ 瀬 下 達 之¹⁾
さ とう ひろし あら がき まさ とし¹⁾ ひろ せ まさ ひろ¹⁾
佐 藤 博¹⁾ 新 垣 昌 利¹⁾ 廣 瀬 昌 博¹⁾
お ぐろ ひろ あき²⁾
小 黒 浩 明²⁾

キーワード：Covid-19感染，慢性心不全急性増悪，たこつぼ心筋症，
冠動脈硬化症，BNP

要 旨

Covid-19感染症の重症病態の主体はウイルス性肺炎であるが心筋炎合併，全身性炎症反応や血栓症を介して心血管系にさまざまな障害をもたらすことが明らかになった。Covid-19による心筋障害は心筋トロポニン上昇として認識され，文献的には入院となったCovid-19患者では75%に心電図異常，20%に血中トロポニン上昇を認め，心臓MRIにおいても心筋肥厚・浮腫，左室収縮能低下を認めることが報告されている。今回，Covid-19感染後に心筋障害に起因したと推測された高齢者心不全増悪（急性心不全）の3症例を経験したので報告する。

はじめに

当院は2019年冬季のCovid-19（SARS-CoV-2）感染拡大初期より施設高齢者を中心に多くの患者を受け入れてきたが肺塞栓症，肺炎などの急性呼吸不全によって比較的多くの死亡例を経験した。その後SARS-CoV-2の株変異に伴い呼吸器疾患の重症例は漸減したが，心不全既往のあるCovid-19入院患者において心不全の急性増悪症例を散見す

るようになった。Covid-19の原因ウイルスであるSARS-CoV-2は宿主細胞側受容体であるアンジオテンシン変換酵素2（ACE 2, angiotensin converting enzyme 2）受容体を介して直接的に心筋に炎症・障害を起こすのみならずACE 2の作用を低下させる。ACE 2はアンジオテンシンII（Ang-II）をAng1-7に，アンジオテンシンI（Ang-I）をAng1-9に分解する細胞膜酵素であり組織Ang-II量を調整しているためSARS-CoV-2によるACE 2の作用低下によって過剰となったAng-IIがアンジオテンシ type1 受容体に結合すれば血管内皮細胞の酸化ストレス増加も含めた血管内皮障害が顕著となる。この血管内皮障

Haruhiko NAGAMI et al.

1) 出雲徳洲会病院総合診療科

2) 同 神経内科

連絡先：〒699-0631 島根県出雲市斐川町直江3964-1

出雲徳洲会病院 総合診療科

害を介した血栓形成によって心筋虚血や肺血塞栓症が発症する。文献的にも Covid-19患者において心筋障害程度を反映する血中トロポニン値が上昇し、死亡率と関係するという報告もある¹⁾。さらに全身性の過剰炎症(サイトカインストーム)によって心筋症が惹起されるとの報告もある。一般に心不全既往患者が Covid-19感染を発症すると、炎症や血栓等の影響により全身状態は悪化しやすいが²⁾、他方、左室収縮能の程度にかかわらず心不全患者において Covid-19感染は入院日数や人工呼吸器装着の頻度、院内死亡の独立した寄与因子とされ³⁾、Covid-19が直接的・間接的に心筋障害を惹起する可能性は高い³⁾。今回、我々は Covid-19感染後、血中トロポニン値も含め心筋逸脱酵素の上昇を認めた急性心不全症例の3症例を

経験したので文献的考察を含め報告する。

症例1: 91歳, 女性142cm, 36.6kg

主訴: 呼吸困難, 血圧低下

既往歴: 硬化性大動脈弁狭窄症, 巨大食道裂肛ヘルニア, 慢性貧血, 第2腰椎圧迫骨折

現病歴: 第2腰椎圧迫骨折にて入院中であったが2022年X月X日に Covid-19の院内感染により Covid-19に感染した。Covid-19発症後7日目より突然に血圧低下, 呼吸困難, 起坐呼吸をはじめとする慢性心不全の急性増悪症状が出現した。

現症: 血圧76/43mmHg, 脈拍126回/分, SPO₂(room air) 84%, 胸骨右縁第2肋間にかけて収縮期雑音, 全肺野で湿性ラ音を聴取した。また顔面, 下腿に軽度浮腫を認めた。

経過: 低酸素血症, 血圧低下のため気管内挿管, 両側胸水穿刺を行い人工呼吸器装着下にドブタミン, ドパミン, カルペリチドの持続点滴を開始した。呼吸状態改善とともに抜管し非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)へ移行した。以後, 心機能・呼吸機能も含め全身状態は改善し Covid-19感染後の約3ヶ月目に軽快退院した。なお入院時及び慢性心不全増悪時の血中心筋逸脱酵素値(CPK, CPK-MB値), トロポニン値, BNP値を図1に示す。

症例2: 85歳, 男性 身長165cm, 体重56.4kg

主訴: 胸痛, 食欲不振

既往歴: 高血圧, 冠動脈硬化症(左冠動脈回旋枝に経皮的冠動脈ステント留置術施行)

現病歴: 既往歴として左冠動脈回旋枝に PCI を施行されていた。2023年X月X日, Covid-19に感染し自宅で安静加療にて感染症状は軽快したが感染後12日目に突然に胸痛, 呼吸苦が出現し当院へ救急搬送された。

現症: 血圧116/76mmHg, 脈拍108回/分, SPO₂

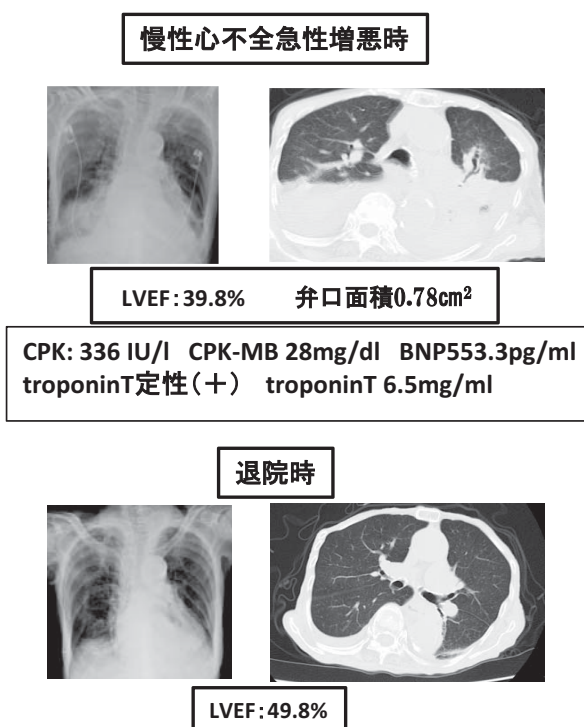


図1: 症例1における慢性心不全急性増悪時の胸部X線像, 胸部CT像及び血中心筋逸脱酵素, トロポニン値, BNP値を示す(上方)。退院時の胸部X線像, 胸部CT像を示す(下方)。LVEFはCovid19感染時は39.8%であり退院時は49.8%であった。

90% (room air) で下肺野に湿性ラ音を聴取した。

経過：入院後の心エコーにて心尖部全周性の低収縮，左室基部の過収縮を認め，たこつぼ心筋症と診断した。酸素投与，昇圧剤，利尿薬を投与し，心不全症状も徐々に改善し不整脈，左室流出路狭窄，心内血栓などの合併症なく経過し入院後約2ヶ月目に軽快退院した。入院後の胸部レントゲン像，CT像，心エコー所見，血中心筋逸脱酵素値 (CPK，CPK-MB値)，トロポニン値，BNP値を図2に示す。

症例3：89歳，男性 身長159cm，体重51kg

主訴：呼吸困難，胸痛発作

既往歴：アルツハイマー型認知症，糖尿病，高血圧症

慢性心不全急性増悪時



* 左室収縮能低下 * 心尖部全周性低収縮能
* 左室基部の過収縮 * LVEF 48%

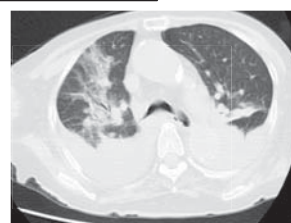
CPK: 306 IU/l CPK-MB 18mg/dl BNP 353.8pg/ml
troponinT定性(+) troponinT 5.4ng/ml

退院時



図2：症例2における心不全増悪時の胸部X線像，胸部CT像，心エコー所見及び心筋逸脱酵素，血中トロポニン値，BNP値を示す（上方）。またLVEFは48%であった。軽快退院時の胸部X線像，胸部CT像（下方）を示す。

慢性心不全急性増悪時



拡張期

収縮期



* 左室下壁のhypokinesis

LVDd 33.5mm
LVDs 27.5mm
IVSTd 11.7mm
PWTd 11.7mm
LVEF 38%

• CPK: 644 IU/l • CPK-MB 37mg/dl • BNP 652.1pg/ml
• troponinT定性(+) troponinT 20ng/ml <

図3：症例3における心不全増悪時の胸部X線像，胸部CT像，心エコー像及び血中心筋逸脱酵素，トロポニン値，BNP値を示す。左室下壁のhypokinesisを認めLVEFは38%であった。

現病歴：施設入所中であったが2024年X月X日にCovid-19感染後に食思不振，呼吸困難胸痛が出現し救急搬送された。

現症：血圧88/48mmHg，脈拍126回/分，SPO₂ 86% (room air)，心尖部に軽度収縮期雑音，下肺野で湿性ラ音を聴取した。

経過：入院後経過中に徐脈が出現したため temporary pacing を行い，血圧低下，低酸素血症に対しては非侵襲的陽圧換気療法 (NPPV) を行いドブタミン，カルペリチドの点滴を中心とした心不全治療を行った。症状は漸次軽快し入院後3ヶ月後に軽快退院した。入院後の胸部レントゲン像，CT像，血中心筋逸脱酵素値 (CPK，CPK-MB値)，トロポニン値，BNP値を図3に示す。

考 察

Xie ら⁴⁾はCovid-19感染患者において循環器疾患発症リスクの増加を報告し，循環器疾患リスクの増加は年齢，性別，民族，心血管危険因子や既

存の循環器疾患の有無に関係なく上昇したと報告した⁴⁾。一方、循環器疾患発症リスクは Covid-19 重症度と並行して増加するが、軽症例であっても循環器疾患リスクが増加することも明らかとなり⁵⁾、仮に循環器疾患発症リスクが低くても Covid-19 感染後に循環器疾患の新規発症のリスクが高まる可能性も指摘されている。また症状だけではなく Covid-19 感染後では左心室あるいは右心室機能が低下し、血中トロポニン値および NT-pro BNP 値の血中濃度が有意に高値となる事も報告されている⁶⁾。一般に Covid-19 は各臓器の細胞表面の ACE 2 受容体に結合して細胞内に侵入する⁷⁾。ACE 2 は体内のほとんど全ての組織に発現しているが、特に呼吸器、心臓・血管、消化管、泌尿排泄系、生殖系に高発現しており、なかでも心筋や血管内皮細胞に発現している ACE 2 に Covid-19 が感染・侵入することにより種々な心血管疾患が引き起こされる。実際 Covid-19 感染患者の剖検所見から SARS-CoV-2 が血管内皮細胞に感染していたことが報告されている⁷⁾。また ACE 2 は Ang-2 分解作用を有しているが、

SARS-CoV2 感染により ACE 2 が減少し、それに伴う Ang-2 の体内増加によりレニンアンギオテンシン系が賦活化され、血管内皮細胞障害、サイトカイン過剰産生が惹起されることも Covid-19 感染後の心血管疾患の発症に関与している。さらに心不全、冠動脈疾患、心筋症などの循環器疾患患者では Covid-19 感染時に重症化リスクが約3.4倍高まる⁹⁾。さらに循環器疾患患者では年齢、喫煙、肥満、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病などの要素が加わることでそのリスクは一層高まり、なかでも低左室機能の慢性心不全患者、重症虚血性心疾患患者は Covid-19 感染を契機として心不全急性増悪や急性冠症候群の発生を認める場合もある。

今回の3症例の Covid-19 感染症に対する治療法及び心不全などの詳細を図4に示すが、3症例とも Covid-19 感染症の重症度は中等症 II でありレムデシビル、ヘパリンを中心とした薬物療法を行い、心不全分類は3症例とも Covid-19 感染直後は NYHA 分類 IV であったが、3症例とも心不全治療が功を奏し軽快退院した。

	基礎心疾患	併存疾患	Covid 19感染重症度 NYHA分類	Covid 19に対する治療	転帰	惹起された心不全
症例 1 91歳 女性	硬化性大動脈弁狭窄症	食道裂孔ヘルニア 慢性貧血 第2腰椎圧迫骨折	中等症 II NYHA:IV	レムデシビル (250mg/日、5日間) ヘパリン4万単位/日 抗生物質	軽快退院 NYHA:II	慢性心不全急性増悪 (HFrEF)
症例 2 85歳 男性	冠動脈硬化症 (PCI後)	高血圧症 高脂血症 高尿酸血症	中等症 II NYHA:III	レムデシビル (250mg/日、5日間) ヘパリン4万単位/日 抗生物質	軽快退院 NYHA:II	たこつぼ心筋症
症例 3 89歳 男性	高血圧症、心房細動	糖尿病 高脂血症	中等症 II NYHA:IV	レムデシビル (250mg/日、5日間) ヘパリン4万単位/日 抗生物質	軽快退院 NYHA:II	心筋虚血:狭心症 (右冠動脈)

図4：今回の3症例の基礎心疾患、Covid-19感染重症度、心不全重症度、Covid-19の治療法、Covid-19によって惹起された心不全の病態を示す

心・血管障害	一般的なメカニズム	発生率	Covid-19との病因関連
心筋傷害	相対的虚血	高	不明
静脈血栓症 肺塞栓症	免疫反応による血栓傾向 低酸素血症	高	顕著なNETsの形成 血管内皮障害
不整脈	炎症による電気生理学的不安定性 交感神経の活性化 血管内ボリューム 電解質異常	中	不明
心筋梗塞	免疫反応による血栓傾向	低	顕著なNETsの形成
心筋炎 心内膜炎 心膜炎	不明	低	不明

NETs:neutrophil extracellular traps 好中球細胞外トラップ

1) 虚血性心疾患の合併
2) 非虚血性的心筋障害
3) 慢性的心筋障害

→

心筋障害、心筋トロポニン上昇

図5：Covid-19感染後の心・血管障害の種類，メカニズム，発生率，Covid-19との病因関連を示す

ところで今回の Covid-19 感染が心筋に及ぼした影響については 1) 好中球細胞外トラップ¹⁰⁾に起因するもの，2) 直接的心毒性による起因するもの，3) 全身性炎症に起因するもの，4) 心筋の需要と供給のミスマッチに起因するもの，5) プラーク破裂による冠動脈血栓症に起因するもの，6) Covid-19 感染症治療の副作用に起因するもの，7) 播種性血管内凝固に起因するもの，8) 電解質のアンバランスに起因するものなどが推測される（図5）。しかしながら症例2のように Covid-19 感染症後に発症した，たこつば心筋症は Covid-19 感染症を機に冠動脈末梢の多枝冠攣縮，カテコラミン過剰分泌が生じた結果と推測され，Covid-19 感染症後の合併心疾患として考えられた。また症例3は心電図上，右冠動脈領域の虚血性変化と徐脈を認め（右冠動脈洞結節動脈枝の血流不全が生じたためと推測される），一時的ペーシングを要した。Covid-19 感染により冠動脈内血栓症による右冠動脈狭窄・閉塞が生じていた可能性が危惧されたが，幸いにも経皮的冠動脈形成術は行わず保存的治療にて軽快した。Lindner らは Covid-19 感染で死亡した39例の剖

検症例において24例（61.5%）の心臓に 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 感染が心臓に起きている事は明らかである。最近の報告では Covid-19 感染後の剖検例において心筋炎の頻度は4.5%であったとする報告もあり¹²⁾，Covid-19 による直接的な心筋傷害や全身免疫反応に伴う間接的な心筋傷害がウイルス性心筋炎の原因となる可能性が高い¹²⁾。今回の3症例はいずれも既往歴として心臓疾患に罹患しており Covid19 感染後の急性期に心不全を発症しやすい状況にあったと推測され，心疾患罹患中の Covid-19 感染は直接的な心筋障害により急性心不全症状を発症する症例もある点は見逃せない。

ところで Covid-19 感染患者の急性期に心臓 MRI 検査の施行は容易ではないが心臓 MRI 検査は心筋壊死や線維化を鋭敏に反映するため血中トロポニン値とともに心筋傷害把握には有用な検査である。Puntmann らは Covid-19 感染から回復した100例において診断から中央値71日に心臓 MRI 検査を施行したところ78%に心筋線維化を，60%に持続的炎症を示唆する所見を認めたと報告

している¹³⁾。この心臓 MRI 検査は Covid-19 感染の中でも軽症者や無症状者を対象に施行されており、仮に Covid-19 感染が軽症例であっても一定の割合で心筋障害が認められる事は注目すべき点である。

最後に Covid-19 は数週間または数年にわたり種々の症状が持続することもある。急性冠症候群(急性心筋梗塞または不安定狭心症)、心不全、不整脈、脳卒中、血栓塞栓症等の Covid-19 関連循環器疾患が感染初期だけではなく数ヵ月後にも発

症する可能性もあることから高齢者の Covid-19 感染既往者は 6 ヶ月以降に心臓 MRI などの検査を適宜行い遅発性心不全の発症の予測・予防治療も必要と考える。

本論文の利益相反なし

なお本論文の要旨は第27回日本病総合診療医学会総会(東京)において発表した。

文

献

- 1) Zhou F, et al: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-6
- 2) Anderson C, et al: Incidence of new-onset and worsening heart failure before and after the COVID-19 epidemic lockdown in Denmark: A nationwide cohort study. *Circ Heart Fail* 2020; 13: e 007274
- 3) Alvarez-Garcia L, et al: Prognostic impact of prior heart failure in patients hospitalization with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2334-2348
- 4) Xie Y, et al: Long term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med* 2022; 28: 583-590
- 5) Ikonomidis I, A et al: Myocardial work and vascular dysfunction are partially improved at 12 months after COVID-19 infection. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 727-729
- 6) Petersen EL, et al: Multi-organ assessment in mainly non-hospitalized individuals after SARS-CoV-2 infection: The Hamburg City Health Study COVID programme. *Eur Heart J* 2022; 43: 1124-1137
- 7) Walls AC, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020; 180: 281-292
- 8) Varga Z, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1417-1418
- 9) Yang J, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 91-95
- 10) 伊藤隆史. 敗血症/Covid-19における NETs と血栓症. *血栓止血誌* 2021; 32: 659-664
- 11) Lindner D, et al: Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 1281-1285
- 12) Halushka MK, et al: Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: Cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol* 2021; 50: 1073-1080
- 13) Puntmann VO, et al: Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5: 1265-1273