

トピックスⅧ

臨床像：血栓・老年内科・ 高血圧治療の立場から

要旨

新型コロナウイルス感染症パンデミックにおいて、高血圧症あるいは降圧薬であるレニン・アンジオテンシン系阻害薬が感染及び重症化のリスクかどうか懸念されたが、結果的には問題ないことが明らかとなった。血栓症のリスクは否定できず、抗凝固療法の推奨が注目されている。さらには年齢との関連があり、高齢者医療における問題点は重要な医学的問題として注目されている。

〔日内会誌 109：2297～2300, 2020〕

岸 拓弥¹⁾野出 孝一²⁾

Key words 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19), 血栓, 老年内科, 高血圧

はじめに

2020年初頭から、誰も予想すらできなかった新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019: COVID-19) パンデミックに世界が陥っている。2020年8月20日の時点で、全世界216カ国で感染者は2,000万人、死亡者も80万人を超える状況に達しようとしている。日本国内でも感染者は6万人を超え、死亡者数も1,000人を超える状況に達している。緊急事態宣言が全国で出される等、社会全体が大変な不安と混乱に陥ったが、医療体制もこれまで日本の医療界は体験したことのない崩壊の危機に瀕した。その理由の1つとして、COVID-19の病態や臨床像があらゆる医学領域において新規であり、論文や報告も日進月歩で混乱を生じたことがある。

特に、高血圧や年齢が感染及び重症化のリスクであるかどうかや、レニン・アンジオテンシン系阻害薬を中心とした降圧薬の使用可否、さらには血栓症との関係は、パンデミックとなった2020年春と数カ月後で見解が変化している。そこで、本稿では、COVID-19と降圧薬・老年学・血栓症について概説する。

1. COVID-19と血栓

COVID-19患者において、静脈血栓塞栓症や虚血性脳卒中、虚血性心疾患の発症が多いことが報告されている¹⁾。特に、静脈血栓塞栓症の発症はSARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) 感染による入院患者の20%にも認められ、死亡に対するハザード比も

¹⁾国際医療福祉大学大学院医学研究科循環器内科, ²⁾佐賀大学循環器内科

COVID-19. Topics : VIII. Clinical features of COVID-19 in the aspects of thrombus, gerontology, and therapeutics for hypertension.

Takuya Kishi¹⁾ and Koichi Noe²⁾:¹⁾Department of Cardiology, Graduate School of Medicine, International University of Health and Welfare, Japan and ²⁾Department of Cardiology, Saga University, Japan.

2.4である¹⁾。また、Dダイマーが上昇していることも多く、入院時のDダイマー上昇がSARS-CoV-2感染の予後規定因子であるとの報告もある¹⁾。従って、抗凝固療法がCOVID-19患者の予後を改善する可能性が示唆されている²⁾。

なお、血栓については、日本血栓止血学会から提言が出されており、1) 凝固異常に伴う血栓症発症とは播種性血管内凝固症候群がCOVID-19の予後増悪因子である、2) 軽症患者においてDダイマー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し、陽性所見のない場合は、理学的予防法が推奨される、3) 中等症患者においては、本邦における血栓症発症の頻度及び治療効果のエビデンスは未だ報告されていないが、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ダイマー値、フィブリノゲン値ならびに血小板数を考慮して抗凝固療法を実施する、4) 重症患者においては、動静脈血栓症発症の高～最高リスクであり、臨床症状、Dダイマー値、フィブリノゲン値ならびに血小板数を考慮して抗凝固療法を実施することが推奨される。

2. COVID-19と老年内科

COVID-19流行期の高齢者の医療・ケアにおいては、COVID-19は高齢者で高い致死率が報告されていることが大きな問題となっている³⁾。また、急激に症状が悪化して病院搬送される場合や入院中に病状が急速に悪化することがあり、医療現場では、本人、医療者ならびに家族等との十分な話し合いをする余裕もなく、場合によっては、既にその時点で本人の意思を十分確かめることさえできない場面もある。特にアドバンス・ケア・プランニング (advance care planning: ACP) が十分に行われていないケースでは、本人の事前の意思の確認ができないままに、その方針は主に家族によって不安と共に決

定されることになり、本人を最期まで人として尊重する医療・ケアの実現が困難になる。また、高齢者自ら、感染予防のために、また、緊急事態宣言発令により外出の自粛が求められたこともあり、多くの高齢者が外出を控えたことにより、活動量の低下のみならず、近隣や親族・知人との交流が減り、社会的な孤立が進んだり、抑うつ状態に陥ったりするリスクも看過できない。この状況を踏まえ、日本老年医学会より「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 流行期において高齢者が最善の医療およびケアを受けるための日本老年医学会からの提言—ACP実施のタイミングを考える—」が出され、『『最善の医療およびケア』の提供と共同意思決定の推進』、『COVID-19流行期におけるACPの具体的実践』、『適切な医療・療養環境の提供と家族・介護者への支援』ならびに「COVID-19関係者への偏見・差別の撤廃」を提言している。

3. COVID-19と高血圧治療

中国を中心とするCOVID-19パンデミック初期において、高血圧症がSARS-CoV-2感染及び重症化のリスクである可能性に加え、降圧薬、特にアンジオテンシン変換酵素 (angiotensin-converting enzyme: ACE) 阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker: ARB) 内服がSARS-CoV-2感染リスクである可能性を示唆する論文が発表され¹⁾、ACE阻害薬やARBを中止すべきかどうか議論となった。鼻粘膜や2型肺胞上皮細胞表面のACE2を介してSARS-CoV-2が感染することが報告され¹⁾、ACE阻害薬やARBがACE2を増加させる可能性について以前に報告されていたからである。これらの報告は、心臓や血管・腎臓におけるレニン・アンジオテンシン系阻害薬によるACE2増加を示しているが、肺においても同様の報告がある。一方で、逆にACE2活性をレニン・アンジオテンシン系阻害薬が減弱させるという報告も

あり、一貫した見解は得られていない。しかも、臨床的に使用されているレニン・アンジオテンシン系阻害薬の用量がACE2活性を変化させ得るかどうかも確定的ではない。SARS-CoV-2感染そのものは細胞表面のACE2活性を抑制する可能性が提唱されている¹⁾。つまり、SARS-CoV-2感染によるACE2活性低下は、感染に対して拮抗的に作用する可能性がある。しかし、ACE2は、レニン・アンジオテンシン系に対して抑制的に作用することが知られており、ACE2活性が下がることはアンジオテンシンIIによる炎症機転を悪化させる可能性がある。

しかし、その後の検討では、ACE阻害薬やARBがSARS-CoV-2感染や重症化のリスクであるとの結論は得られていない。武漢における126名の高血圧症を既往症として有しACE阻害薬やARBを内服していたCOVID-19患者での後ろ向きコホート研究では、高血圧を有さないCOVID-19患者と比較して予後に違いは認められなかった⁴⁾。スペインからの1,139名のCOVID-19患者における解析でも、ACE阻害薬やARB内服によるSARS-CoV-2感染や重症化のリスク上昇は認められなかった⁵⁾。中国での2本の後ろ向きコホート研究でも、ACE阻害薬やARBに伴うSARS-CoV-2感染による死亡リスク上昇は認められていない^{6,7)}。さらに、イタリア及び米国でのCOVID-19患者における解析でも、ACE阻害薬やARBによる感染や重症化リスク上昇は認められなかった^{8,9)}。さらに、メタ解析でもACE阻害薬やARB内服がSARS-CoV-2感染リスクや重

症化とは関係していないことが示唆された¹⁰⁾。これら一連の報告から、降圧薬としてのACE阻害薬やARBの内服は中止する必要はないと判断でき、国際高血圧学会を中心に、日本高血圧学会も含めて、世界のあらゆる高血圧関連学会は、COVID-19患者においてACE阻害薬やARBは継続することを推奨している。さらに、我が国からの、ACE阻害薬やARBがSARS-CoV-2感染重症化を防ぐ可能性が示唆される報告もある¹¹⁾。なお、ACE阻害薬やARB以外の降圧薬については、カルシウム拮抗薬・ β 遮断薬・サイアザイド系利尿薬・ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬は、感染及び重症化リスクとの関係は示されていない^{8,9)}。ループ利尿薬については、SARS-CoV-2感染重症化との関連が懸念される報告もあるが、心不全や腎不全等を併発している重症COVID-19患者に多く用いられている背景もあり、明確な結論は得られていない⁸⁾。

おわりに

COVID-19に関しては、論文報告が依然として非常に多く、見解が変わっている可能性もあるため、今後も引き続き、最新情報の整理が必要である。また、本稿詳細については、本稿著者も執筆している日本高血圧学会のレビュー論文を熟読していただきたい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Shibata S, et al : Hypertension and related diseases in the era of COVID-19 : a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. *Hypertens Res* : 1–19, 2020. doi : 10.1038/s41440-020-0515-0.
- 2) Paranjpe I, et al : Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 76 : 122–124, 2020. doi : 10.1016/j.jacc.2020.05.001.
- 3) Onder G, et al : Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 323 : 1775–1776, 2020.
- 4) Yang G, et al : Effects of angiotensin II receptor blockers and ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors on virus infection, inflammatory status, and clinical outcomes in patients with COVID-19 and hypertension : a single-center retrospective study. *Hypertension* 76 : 51–58, 2020.
- 5) de Abajo FJ, et al : Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital : a case-population study. *Lancet* 395 : 1705–1714, 2020.
- 6) Li J, et al : Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 5 : 1–6, 2020. doi : 10.1001/jamacardio.2020.1624.
- 7) Zhang P, et al : Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res* 126 : 1671–1681, 2020.
- 8) Mancia G, et al : Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* 382 : 2431–2440, 2020.
- 9) Reynolds HR, et al : Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med* 382 : 2441–2448, 2020.
- 10) Guo X, et al : Decreased mortality of COVID-19 with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors therapy in patients with hypertension : a meta-analysis. *Hypertension* 76 : e13–14, 2020. doi : 10.1161/HYPERTENSION.AHA.120.15572.
- 11) Matsuzawa Y, et al : Renin-angiotensin system inhibitors and the severity of coronavirus disease 2019 in Kanagawa, Japan : a retrospective cohort study. *Hypertens Res* 43 : 1257–1266, 2020.