

**特集：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の現状と対策****COVID-19と循環器疾患との関連について**

船本雅文, 池田康将

徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野

(令和5年3月16日受付) (令和5年3月23日受理)

**はじめに**

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は呼吸器障害に加えて、心血管、肺、神経系の慢性的な多系統の合併症を発症し、多臓器損傷に至る。特に、急性心筋障害、不整脈、急性冠症候群、静脈血栓塞栓症などの心血管合併症は致命的であり、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患などの既存の心血管併存疾患は、感染症の重症度、予後不良および死亡率の上昇に関連している。COVID-19による心血管疾患臓器傷害に対して適切に対処する必要があることから、新しい治療法や治療薬の開発が必要である。COVID-19に対する有効な薬剤やワクチンの研究開発が進められる中、日本伝統の和漢医薬品である漢方薬の可能性が注目されている。本稿では、COVID-19の心血管合併症に焦点を当ててその病態生理と漢方薬による支持療法について概説する。

**COVID-19について**

COVID-19は、2019年12月31日に中国の武漢で重症急性呼吸器症候群（SARS-CoV-2）の病原体であるベータコロナウイルス属の新規メンバーとして世界保健機関（WHO）に初めて報告された。COVID-19は一本鎖RNAウイルスで、頭痛、高熱、倦怠感、咳などのインフルエンザ様症状から、重症例では呼吸困難を主訴とする肺炎を引き起こす<sup>1,2)</sup>。

WHOはCOVID-19の広がりや重症度に基づいて、2020年3月11日に世界的大流行を宣言した。2023年3月1日現在、本邦におけるCOVID-19の累積陽性者数は数千万人を超え、累積死者数は数万人にも上る。性別・年代別死亡者数を見ると高齢者に死者が集中しており、男性・女性ともに同様の傾向である。COVID-19重症化の危険因子として、年齢（65歳以上）、基礎疾患（呼吸

器疾患、腎臓病、糖尿病など）の存在が挙げられる。また、回復後も症状が持続する後遺症も問題となっている。COVID-19回復後フォローアップでは、患者の87.4%が何かしらの症状を60日過ぎた後でも訴えており、その内訳として疲労（53.1%）、呼吸困難（43.4%）、関節痛（27.3%）、胸痛（21.7%）などが報告されている<sup>1)</sup>。

COVID-19の感染機序は、鼻粘膜と2型肺上皮細胞の表面に位置するアンジオテンシン変換酵素2（ACE2）受容体を介してヒトに感染する。重症のCOVID-19患者では、血中のIL-6、IL-1 $\beta$ およびTNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインが増加していることから、強い炎症反応が重症化に関連することが示唆されている。COVID-19による臓器障害は主に肺であるが、それに加えて脳、循環器、肝臓、腎臓、腸などのさまざまな臓器合併症を呈することが知られている<sup>3)</sup>。

**COVID-19と心疾患について**

前述の通り、COVID-19は多岐にわたる臓器障害を呈するが、中でも心血管臓器障害は致命的な脅威である。呼吸器疾患の徴候を呈さず新規の心臓血管臓器障害を発症することやCOVID-19を契機として既存の心血管疾患が増悪する。COVID-19により低酸素症やサイトカインストームが引き起こされることが心血管系に悪影響を及ぼす原因と考えられている。心臓において心不全、虚血性心疾患、心筋炎、ストレス性心筋症、不整脈など、血管において内皮機能傷害、炎症、凝固系異常により血栓塞栓症が生じる。COVID-19が心臓に損傷を与える経路は、間接的経路と直接的経路の2つが存在する。間接的経路ではIL-6、IL-1 $\beta$ やTNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカイン著増によるサイトカインストームにより心筋や血管が傷害される。一方で直接的経路では、COVID-19が細胞表面のACE2受容体を介して心筋細胞などに感

染することで心臓に損傷を与える。これらによる心筋傷害が心筋梗塞や心不全などを引き起こす（図1）。現在、COVID-19に対して感染および重症化予防にワクチンが用いられ、治療では抗ウイルス薬を中心に、炎症に対するステロイドやIL-1、IL-6阻害薬が使用されている。しかし、COVID-19による心血管臓器合併症について対症療法のみで、治療薬はないのが現状である<sup>4)</sup>。

COVID-19による細胞障害の直接的な経路に着目すると、ACE2受容体を介した活性酸素種の増加、炎症反応の惹起やアポトーシスの誘導により心筋細胞傷害が生じるともいわれている<sup>3)</sup>。しかし、そのメカニズムはまだ完全には解明されていない（図2）。

臨床的に、COVID-19関連心筋傷害の発症率は、60歳以上の患者で30%上昇する。心筋傷害を血中トロポニ

ン値により評価した場合、治療を必要とするCOVID-19患者の10~30%で心筋トロポニンの上昇がみられた。トロポニン以外にも、(NT-pro)BNP、クレアチンホスホキナーゼおよびミオグロビン値の上昇も死亡のリスクと関連した。しかし、これらのマーカーでは、COVID-19を原因とする心筋傷害なのか、そうでないかを区別することができないため特異性がない<sup>4,7)</sup>。COVID-19関連心血管臓器傷害について以下に述べる。

心不全：臨床研究では、COVID-19患者において心不全は呼吸器系を除く最も一般的な合併症であり、入院中の死亡率が高いことと関連する。また、大規模なコホート研究によるとCOVID-19患者は、入院の有無に関わらず、感染後1ヵ月以降もさまざまな心血管合併症の発症リスクが高いことが示されている。また、COVID-19関連心

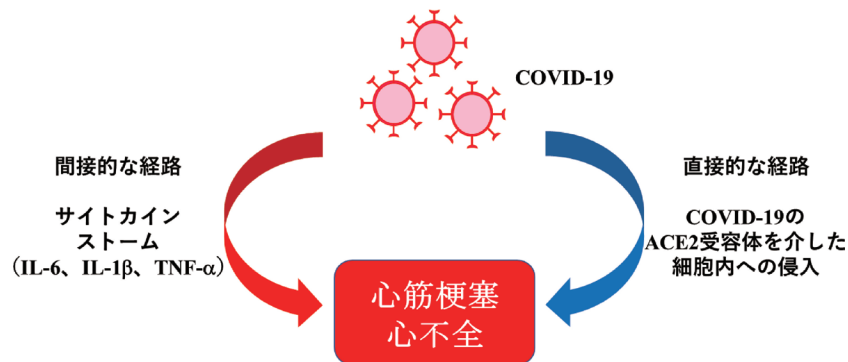


図1 COVID-19による心臓への傷害経路

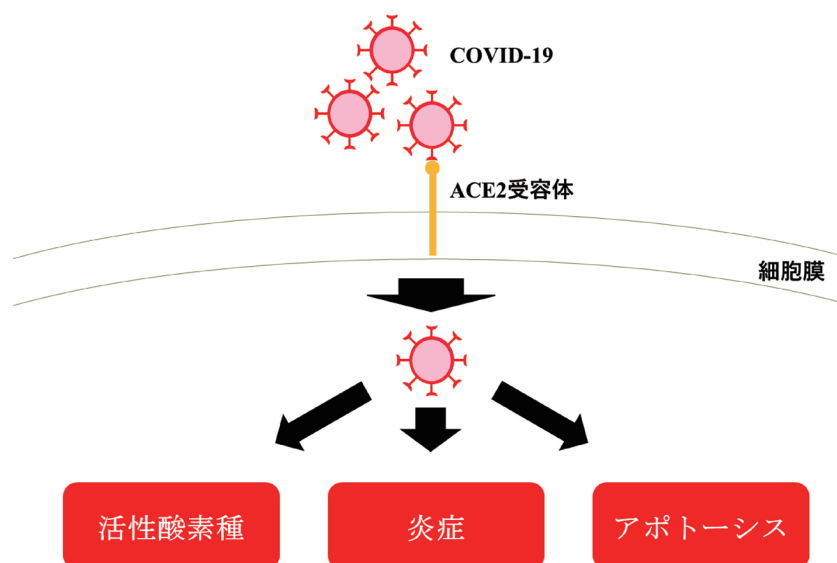


図2 COVID-19感染に対する細胞内の反応

血管臓器合併症の中で合併症発症リスクの増加は、他の心血管リスク要因の存在に関係なく、心不全で最も顕著であった。COVID-19に罹患した結果、新規の心血管疾患の出現につながる可能性が示されているが、心不全が既存の病状の悪化によるものか、新たな心機能障害を呈するものか不明のため、その鑑別のための診断基準の確立が必要である<sup>8-10)</sup>。

**心原性ショック**：心原性ショックは、心拍出量の減少による低灌流と低酸素化につながるため、致命的な転機をたどる原因となる。COVID-19の進行に伴う肺低換気による低酸素症、過剰な炎症反応や血管拡張性ショックが病態にある可能性が示され、既存の心血管疾患は病態をさらに悪化させる。さらに、心原性ショックを呈する高齢患者は死亡リスクが高い<sup>4, 11, 12)</sup>。

**虚血性心疾患**：COVID-19により入院した患者は、ストレス性心筋症または炎症性サイトカインによりトロポニン値が上昇することが多いが、それらの患者の中に、虚血性心疾患急性冠症候群を示唆する症状と徴候を呈する患者が存在する。そのような患者が心血管疾患、肥満、糖尿病を有する場合、予後不良のリスクを高める。COVID-19による心筋傷害の頻度は7～28%と報告により差異があるものの、心筋傷害とCOVID-19重症度には強い相関関係がある。COVID-19は虚血性心疾患発症リスクを高め、それは心血管疾患の既往や高齢者でより顕著であると示唆される<sup>6, 13, 14)</sup>。

**不整脈**：入院中のCOVID-19患者を対象に実施された臨床研究では、さまざまな不整脈の症状が観察される中で、洞性頻脈が最も多かった。COVID-19がACE2受容体を介して心臓の刺激伝導系へ侵入することで不整脈を引き起こす可能性がある。COVID-19による低酸素症、電解質異常、炎症性サイトカイン産生および代謝異常なども不整脈を容易に引き起こす原因となる<sup>4, 15)</sup>。

**ストレス性心筋症**：たこつぼ型心筋症としても良く知られているが、激しい精神的または身体的ストレスが原因として発症し、冠動脈支配領域と無関係のたこつぼ様の左室壁運動異常を呈するものの可逆的である。COVID-19患者におけるサイトカインストームは、たこつぼ型心筋症の発症原因の可能性もある。また、COVID-19による身体的または精神的ストレスも発症に関与している可能性がある<sup>16, 17)</sup>。

**凝固異常症**：COVID-19患者では、第VIII因子、フィブリノーゲン、血栓形成促進性微粒子などの血栓形成因子の増加、好中球数増加、線溶系D-ダイマーの増加が報

告されている。これらは、重症COVID-19患者にみられる血栓塞栓症発症につながっている可能性がある。凝固異常症の原因として、COVID-19が血管内皮細胞に直接感染することによる内皮機能傷害が考えられている。さらに大小血管の炎症が影響している可能性もある<sup>18-22)</sup>。  
**心筋炎および炎症性心筋症**：心筋炎または原因不明の心不全と診断された患者の心臓生検においてCOVID-19が検出されることがあるものの、特異的な臨床初見はほとんどない。COVID-19の検死に基づく研究では、61.5%の症例で心臓組織内にCOVID-19が存在すると報告されているが、炎症性サイトカイン値が非感染患者と比較して増加していることから、COVID-19による直接的なものではなく、炎症性心筋炎である可能性が支持されている<sup>4, 23-25)</sup>。

## COVID-19と漢方薬について

前述のとおり、COVID-19と心血管臓器合併症との関連性が示されているものの、確立された治療法・治療薬はないのが現状である。

漢方薬は中医学を基に、わが国で独自で発展してきたもので、植物や鉱物などの生薬の組み合わせで構成されている。西洋医学の薬の治療標的が1点であるのに対して、漢方薬は複数の作用機序治療効果を発揮すると考えられており、近年の研究によって、漢方薬の作用機序が分子レベルで明らかとなりつつある。漢方薬は漢方による従来の処方にとどまらず、西洋薬では対応が難しい症状や副作用軽減に対する使用、また西洋薬を補完する目的での支持療法などへ応用されている。少数例での検討ではあるが、COVID-19に対する治療薬として漢方薬を使用した報告がある。脳卒中と高血圧の既往のある高齢男性の中等度ステージII COVID-19患者において抗ウイルス薬、解熱鎮痛薬などでの治療中に出現した発熱、呼吸困難、倦怠感、食欲不振の症状に対して麻黄湯、大青龍湯、竹茹温胆湯の追加処方によって10日以内に症状は緩和された。高齢女性の中等度ステージI COVID-19患者の治療中における関節痛、発熱、食欲不振症状に対する麻黄湯、桂枝湯、越婢加朮湯の追加処方でも10日以内に症状は緩和された。中年女性の中等度ステージII COVID-19患者の治療中における冷感、熱感、倦怠感、咳、腰痛、食欲不振、下痢に対する小柴胡湯、柴陷湯、竹茹温胆湯、茯苓飲合半夏厚朴湯、參蘇飲、補中益氣湯、五虎湯、桔梗石膏、桂枝茯苓丸の追加処方に

よって、これらの症状は20日後に改善した。

以上のように、抗ウイルス薬などでの標準的治療中に出現したさまざまな症状に対する漢方薬の追加処方、症状緩和に効果的な支持療法の可能性<sup>1)</sup>がある。

## 結 語

幾度かの感染拡大を経験し、すでにポストコロナ・ウイズコロナの状況となり、2023年5月8日からはコロナ感染症は2類から5類になる予定ではあるが、COVID-19感染と心血管臓器合併症については今後も注意する必要がある。COVID-19の病態解明と治療薬開発が急速に進められている一方で、COVID-19関連心血管臓器合併症や後遺症に対しての予防法・治療法の開発は未だ十分とはいえない。COVID-19に対する漢方薬の作用が明らかにされつつあることから、これらを治療薬オプションとして活かした支持療法の確立が望まれる。

## 文 献

- 1) Takayama, S., Namiki, T., Odaguchi, H., Arita, R., *et al.*: Prevention and Recovery of COVID-19 Patients With Kampo Medicine : Review of Case Reports and Ongoing Clinical Trials. *Front Pharmacol.*, **12** : 2021
- 2) Boukhris, M., Hillani, A., Moroni, F., Annabi, M. S., *et al.*: Cardiovascular Implications of the COVID-19 Pandemic : A Global Perspective. *Can J Cardiol.*, **36** : 1068, 2020
- 3) Gain, C., Song, S., Angtuaco, T., Satta, S., *et al.*: The role of oxidative stress in the pathogenesis of infections with coronaviruses. *Front Microbiol.*, **13** : 2022
- 4) Rivera-Torres, J., Girón, N., San José, E. : COVID-19 : A Comprehensive Review on Cardiovascular Alterations, Immunity, and Therapeutics in Older Adults. *J Clin Med.*, **12** : 488, 2023
- 5) Hamidian, M., Ansari, R., Zarshenas, M. M., Foroughinia, F. : Cardiovascular implications of COVID-19 : Management of complications and drug safety concerns. *J Res Med Sci.*, **27** : 2022
- 6) Ashton, R. E., Philips, B. E., Faghy, M. : The acute and chronic implications of the COVID-19 virus on the cardiovascular system in adults : A systematic review. *Prog Cardiovasc Dis.*, 2023
- 7) Szpulkan, A., Garlak, U., Ćwirko, H., Witkowska, B., *et al.*: SARS-CoV-2 and its impact on the cardiovascular and digestive systems – The interplay between new virus variants and human cells. *Comput Struct Biotechnol J.*, **21** : 1022, 2023
- 8) Xie, Y., Xu, E., Bowe, B., Al-Aly, Z. : Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.*, **28** : 583-590, 2022
- 9) Chen, T., Wu, D., Chen, H., Yan, W., *et al.*: Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019 : retrospective study. *BMJ.*, **368** : 2020
- 10) Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., *et al.*: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China : a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, **395** : 1054-1062, 2020
- 11) Vahdatpour, C., Collins, D., Goldberg, S. : Cardiogenic Shock. *J Am Heart Assoc.*, **8** : 2019
- 12) Chau, V. Q., Giustino, G., Mahmood, K., Oliveros, E., *et al.*: Cardiogenic Shock and Hyperinflammatory Syndrome in Young Males With COVID-19. *Circ Heart Fail.*, **13** : E007485, 2020
- 13) Sandoval, Y., Januzzi, J. L., Jaffe, A. S. : Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19 : JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.*, **76** : 1244-1258, 2020
- 14) Modin, D., Claggett, B., Sindet-Pedersen, C., Lassen, M. C. H., *et al.*: Acute COVID-19 and the Incidence of Ischemic Stroke and Acute Myocardial Infarction. *Circulation.*, **142** : 2080-2082, 2020
- 15) Gopinathannair, R., Merchant, F. M., Lakkireddy, D. R., Etheridge, S. P., *et al.*: COVID-19 and cardiac arrhythmias : a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol.*, **59** : 329-336, 2020
- 16) Staedtke, V., Bai, R. Y., Kim, K., Darvas, M., *et al.*: Disruption of a self-amplifying catecholamine loop reduces cytokine release syndrome. *Nature.*, **564** : 273-277, 2018
- 17) Giustino, G., Croft, L. B., Oates, C. P., Rahman, K.,

- et al.*: Takotsubo Cardiomyopathy in COVID-19. *J Am Coll Cardiol.*, **76** : 628-629, 2020
- 18) Panigada, M., Bottino, N., Tagliabue, P., Grasselli, G., *et al.*: Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit : A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.*, **18** : 1738-1742, 2020
- 19) Ranucci, M., Ballotta, A., Di Dedda, U., Bayshnikova, E., *et al.*: The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.*, **18** : 1747-1751, 2020
- 20) DeKay, J. T., Emery, I. F., Rud, J., Eldridge, A., *et al.*: DEspRhigh neutrophils are associated with critical illness in COVID-19. *Sci Rep.*, **11** : 2021
- 21) Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., *et al.*: Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.*, **382** : 1708-1720, 2020
- 22) Teuwen, L. A., Geldhof, V., Pasut, A., Carmeliet, P.: COVID-19 : the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.*, **20** : 389-391, 2020
- 23) Escher, F., Pietsch, H., Aleshcheva, G., Bock, T., *et al.*: Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Hear Fail.*, **7** : 2440-2447, 2020
- 24) Lindner, D., Fitzek, A., Bräuninger, H., Aleshcheva, G., *et al.*: Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol.*, **5** : 1281-1285, 2020
- 25) Caforio, A. L. P., Baritussio, A., Basso, C., Marcolongo, R.: Clinically Suspected and Biopsy-Proven Myocarditis Temporally Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Annu Rev Med.*, **73** : 149-166, 2022

## *The association between COVID-19 and cardiovascular diseases*

*Masafumi Funamoto and Yasumasa Ikeda*

*Department of Pharmacology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Coronavirus disease-2019 (COVID-19) induces of multi-organs damage including heart, vessels, and lung neurological systems in addition to respiratory disorders, causing subsequent complications. Patients with cardiovascular damage induced by COVID-19 show ischemic heart disease, arrhythmias, and venous thromboembolism, resulting in death. Patients with a medical history of hypertension, diabetes, and coronary artery disease are associated with an increased rate of aggravation and mortality. It is very important to prevent the onset of cardiovascular complications caused by COVID-19, however, there are no therapeutics for them and new treatments and therapeutic agents need to be developed. Kampo medicine is a traditional Japanese herbal medicine and has been attracting attention in the treatment of COVID-19. This article outlines the pathophysiological findings of COVID-19-related cardiovascular complications and the potential effect of Kampo as supportive care against it.

Key words : COVID-19, cardiovascular disease, cytokine storm, herbal medicines