

## 令和3年度 厚生労働科学特別研究事業報告

- 新型コロナウイルス感染症拡大による受診控えなどの状況も踏まえた循環器病の医療提供体制の構築に向けた研究
- COVID-19感染回復後の後遺障害の実態調査

佐賀大学内科主任教授

日本循環器学会常務理事

野出 孝一

新型コロナウイルス感染症拡大による受診控えなどの状況も踏まえた循環器病の医療提供体制の構築に向けた研究

研究代表 野出孝一

# 循環器疾患診療実態調査(JROAD) /JROADDPC

対照期間 (COVID-19流行前)  
2015年～2019年の1月～3月



感染拡大期間 (COVID-19流行時)  
2020年の1月～3月

JROADおよびJROAD-DPCより匿名化したデータを抽出

本邦の循環器診療におけるCOVID-19流行の影響を感染前との比較により解析する

主要エンドポイント：循環器急性疾患の入院治療

急性心筋梗塞、急性心不全、破裂性大動脈瘤、静脈血栓塞栓症

副次エンドポイント：重要度の高い待機的入院治療

冠動脈血行再建術、不整脈アブレーション治療、弁膜症治療、ペースメーカー治療、大動脈瘤、植込型補助人工心臓、心房中隔欠損閉鎖術、下肢閉塞性動脈硬化症治療、肺動脈塞栓除去術、下大静脈フィルター留置術を中心とした心臓血管関連における手術

対照期間 (COVID-19流行前)  
2015年～2019年の1月～3月



感染拡大期間 (COVID-19流行時)  
2020年の1月～3月

JROADおよびJROAD-DPCより匿名化したデータを抽出

解析方法：準ポアソン回帰モデルを用いて予想される週単位の入院イベント数を推定

循環器急性疾患の入院治療 ↓ 15.7%

急性心筋梗塞 ↓ 9.9%

破裂性大動脈瘤 ↓ 11.2%

急性心不全 ↓ 18.9%

静脈血栓塞栓症 ↓ 4.0%

循環器疾患の予定入院治療 ↓ 11.3%

虚血性心疾患 ↓ 1.7%

心室中隔欠損症 ↓ 2.8%

心臓弁膜症 ↓ 15.4%

下肢閉塞性動脈硬化症 ↓ 14.6%

大動脈瘤 ↓ 16.2%

静脈血栓塞栓症 ↑ 17.9%

複数の健康保険組合より寄せられたレセプト(入院、外来、調剤)および健診データを蓄積している疫学レセプトデータベース。累積母集団数は約1400万人(2022年2月時点)

**Data extraction: those recorded in the JMDC database, (N = 3,705)**

**Those who underwent either of the following surgeries for the first time between 2017 and 2020**

**:Bypass, valve, or aortic surgery**

**Look-back period: 4 months before receiving the surgery**

**Those who underwent the surgery within  
150 days after the surgery of interest  
(n=49)**

**Those who censored within 150 days  
after the surgery of interest (n=771)**

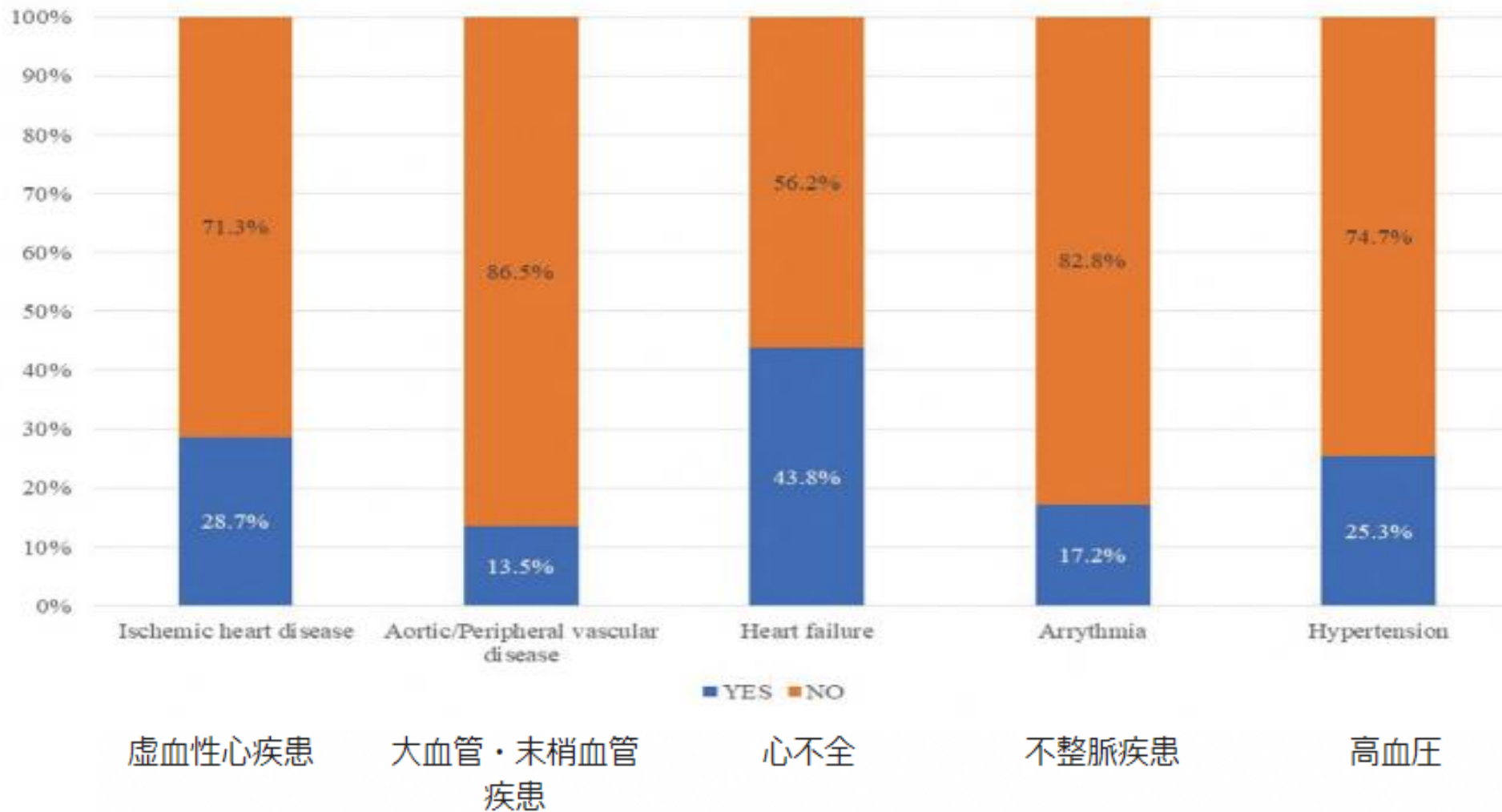
**Analyzed in this study (n=2,885)**

## The detailed information on rehabilitation performed after surgery

入院外来合計リハ日数		95%信頼区間			P値
2020年以前リハあり	平均 12.4日	11.9日	-	12.9日	0.77
2020年リハ	平均 12.5日	11.8日	-	13.3日	
入院合計リハ日数		95%信頼区間			P値
2020年以前リハあり	平均 11.1日	10.7日	-	11.5日	0.17
2020年リハ	平均 11.7日	10.9日	-	12.4日	
外来合計リハ日数		95%信頼区間			P値
2020年以前リハあり	平均 1.32日	1.12日	-	1.52日	0.016
2020年リハ	平均 0.88日	0.64日	-	1.13日	

2020年以前と2020年で外来リハ数で有意差あり

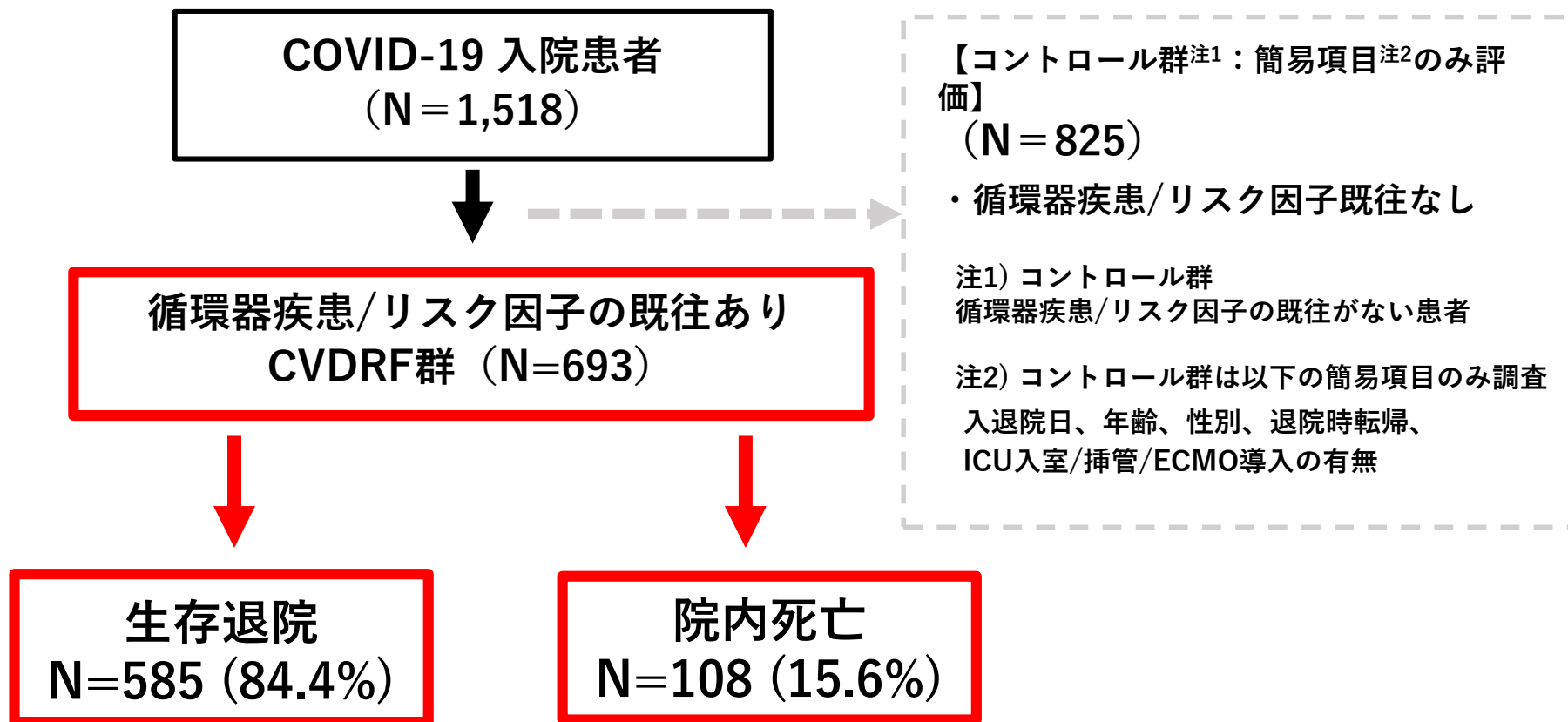
# 循環器学会でのアンケート調査 (2020年8月) 虚血性心疾患と心不全で受診控えの可能性



受診制限または患者自身の受診控えによると思われる、健康状態の悪化の症例を経験しましたか？

# 循環器疾患及びリスク因子合併 COVID-19入院患者に関する 多施設共同観察研究

## CVDRF群とコントロール群について

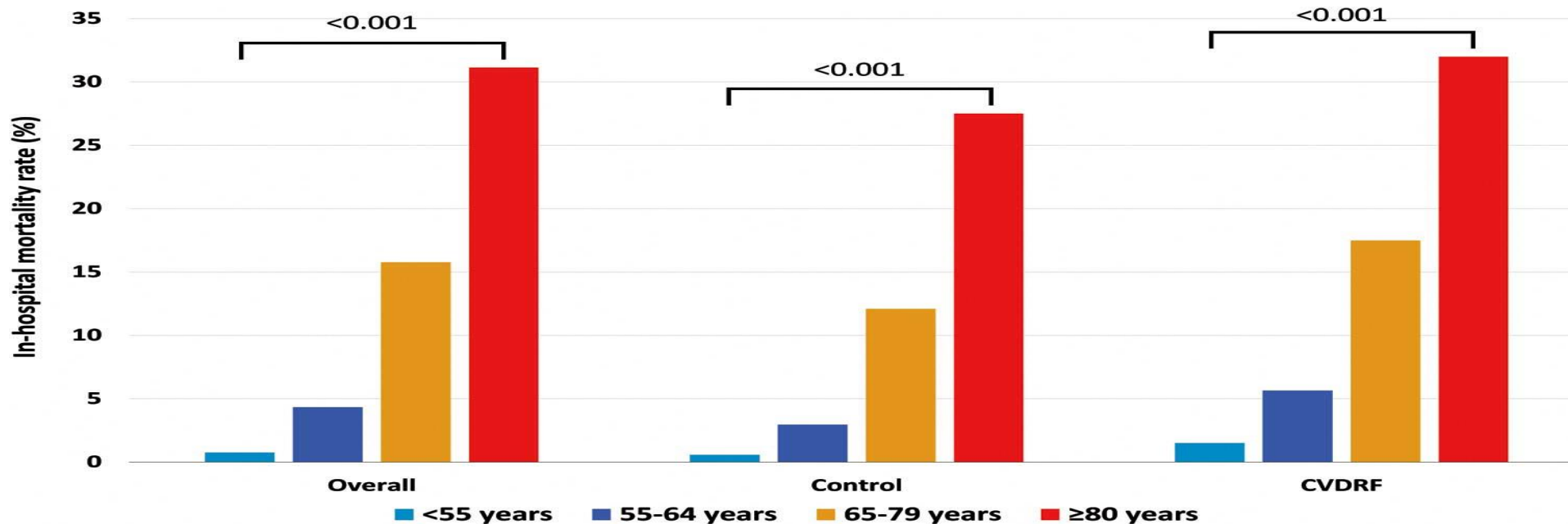




# Clinical and Biomarker Profiles and Prognosis of Elderly Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Cardiovascular Diseases and/or Risk Factors

Shingo Matsumoto, MD; Shunsuke Kuroda, MD; Takahide Sano, MD; Takeshi Kitai, MD, PhD; Taishi Yonetsu, MD, PhD; Shun Kohsaka, MD, PhD; Sho Torii, MD, PhD; Takuya Kishi, MD, PhD; Issei Komuro, MD, PhD; Ken-ichi Hirata, MD, PhD; Koichi Node, MD, PhD; Yuya Matsue, MD, PhD

In-hospital mortality in patients with COVID-19 overall, as well as in those with and without (control) cardiovascular diseases and/or risk factors (CVDRF) separately, stratified according to age.



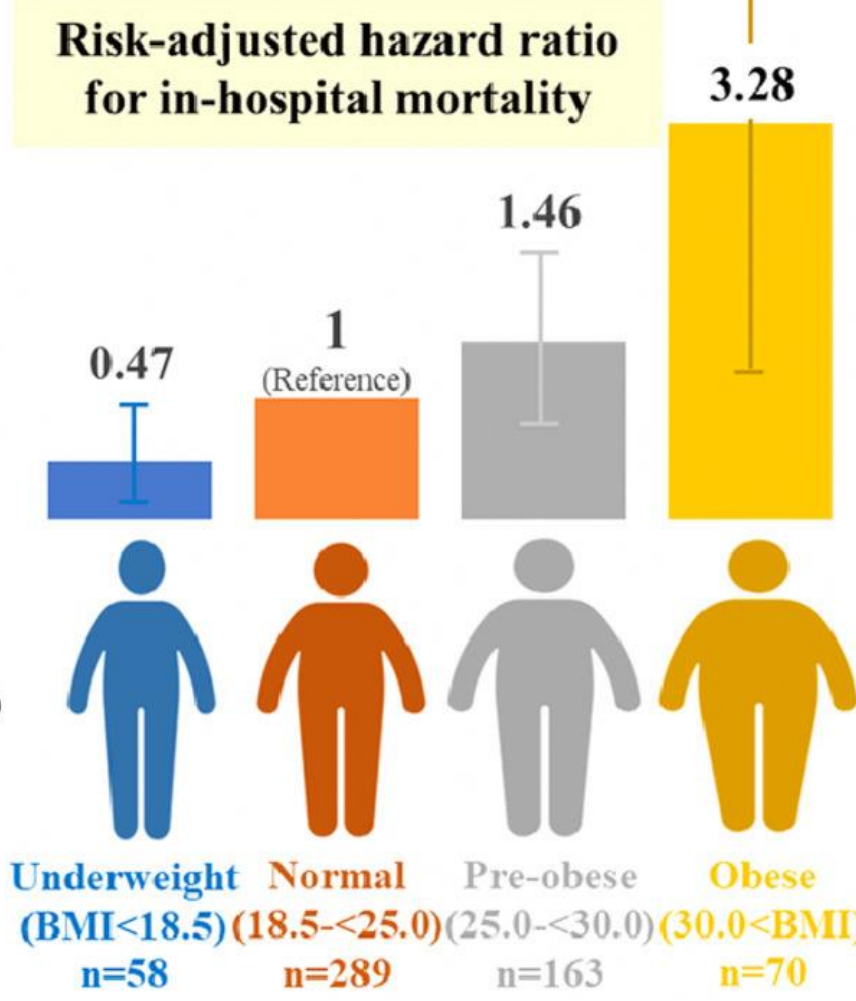
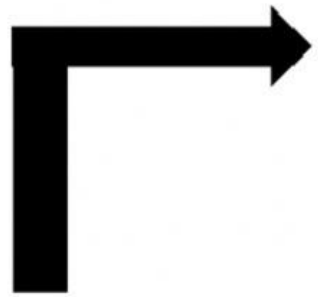
本邦で高齢者のCOVID-19感染者の死亡率は15%を超える

1/1/2020 – 5/31/2020  
 “First Wave” in Japan



**580 patients**  
 with **cardiovascular risks**  
 hospitalized for COVID-19  
 in **49 hospitals**

**87 in-hospital deaths (15.0%)**  
**139 intubations (24.0%)**



本邦でのCOVID-19患者においてBMIと院内死亡率は相関する

# 結果のまとめ①

- ・ J-ROAD DPCの解析

新型コロナ感染が拡大した時期(2020年1月～3月)において、それ以前と比して、循環器急性疾患の入院治療は16%減少した(急性心不全19%、急性心筋梗塞10%、破裂性大動脈瘤11%減少)。循環器疾患の予定入院治療は11%減少した(心臓弁膜症15%、大動脈瘤16%の減少)が、静脈血栓塞栓症は18%増加した。

- ・ JMDCデータベース

2020年以前と比較し、2020年では心臓手術後の外来リハビリテーション日数が有意に減少した。

- ・ 循環器学会でのアンケート調査(2020年8月)

受診制限や受診控えによる健康状態悪化症例を、心不全44%、虚血性心疾患29%、高血圧25%、不整脈17%、大血管・末梢血管疾患14%、経験したと回答があった。

# 課題名：COVID-19後遺障害に関する実態調査

研究代表：横山彰仁

研究分担：陳和夫、高松和史、金子猛、小倉高志、迎寛、野出孝一

本研究では、本国における中等症以上の COVID-19の、特に呼吸器関連における他覚・自覚症状の遷延（いわゆる後遺症）の実態とその予測因子を把握する。

① COVID-19回復後の肺CT画像所見、肺機能、及び自覚症状の経過の実態把握

②肺機能の低下やその他の症状の遷延を予測する因子（バイオマーカーを含む）の検索

③心臓への影響調査（潜在性/顕性の心筋炎や心不全）を行う。



# COVID-19関連心障害に関する調査研究 (TRACE-COVID)

**背景：**最近の複数の研究において、COVID-19患者に心障害が生じていることが報告されているが、本邦におけるその頻度や実態は報告されていない。

**目的：**本邦の中等症以上のCOVID-19患者における心障害の頻度およびその特徴を記述する事

**デザイン：**多施設前向き観察研究（国内15施設程度を予定）

**研究組織：**日本循環器学会、日本呼吸器学会、日本医学放射線学会

**予定登録患者数：**150名

**登録期間：**倫理委員会における変更申請承認後から2022年3月31日まで

**包括基準：**日本呼吸器学会が主導する「COVID-19 後遺症に関する実態調査(中等症以上対象)」の登録基準を満たし参加の同意が得られた患者のうち、以下の①②③のいずれかを満たすもの

①入院中もしくは退院3か月フォローアップ時に一度でも高感度トロポニン陽性が確認されている

②入院時の値からの50%以上の上昇（入院時が測定感度以下の場合は測定感度濃度の150%の値以上）が、入院中もしくは退院3か月後までに記録された高感度トロポニンで確認されている

③入院中もしくは退院3か月後までに記録されたBNPもしくはNT-proBNPで、BNP $\geq$ 100 pg/mLもしくはNT-proBNP  $\geq$ 300 pg/mLが記録されている

**除外基準：**

①入院前までに冠動脈疾患（心筋梗塞および狭心症）または心不全の既往が指摘されている

②造影MRIを行う事が適さない患者（閉所恐怖症、MRI禁忌の体内金属植え込み後、高度腎機能障害[eGFR<30mL/min/1.73m<sup>2</sup>]、ガドリニウム造影剤に対する重篤な副作用の既往（アナフィラキシー反応）、妊婦）

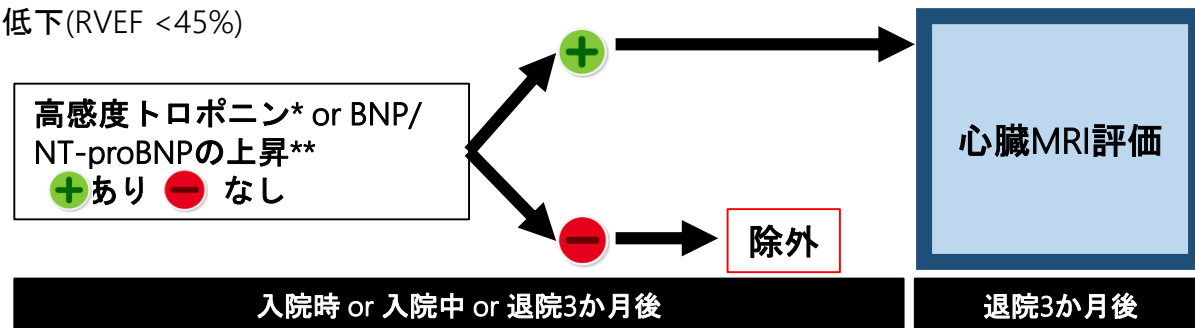
**方法：**包括基準を満たし除外基準をみなさない患者に対して、退院3か月後に心臓MRIおよび心エコーを行う

**一次エンドポイント：**心臓MRIにて以下の所見のいずれかを認める事で定義される心障害の有病率

①遅延造影MRIにおいて左室または右室心筋に造影効果を認める

②左心機能低下（LVEF <50%）または右心機能低下（RVEF <45%）

③心膜の肥厚や造影効果



\*各アッセイの健常人の99パーセンタイル値以上 or 入院時の値から50%以上の上昇

\*\*BNP  $\geq$ 100 pg/mL or NT-proBNP  $\geq$ 300 pg/mL

# 解析症例

- COVID-19症例（31例 7施設）

- ▶ 順天堂大学 15例
- ▶ 神奈川循環器呼吸器病センター 8例
- ▶ 聖マリアンナ医科大学 2例
- ▶ 国立国際医療センター 2例
- ▶ 墨東病院 2例
- ▶ 慶応義塾大学 1例
- ▶ 神戸中央市民センター 1例

※予定登録患者数は150例であったが、スクリーニングでの心臓障害が疑われた症例が少なく、31例での解析となった。

# 一次エンドポイント

心臓MRIにて以下の所見のいずれかを満たす事で定義される心障害の有病率

- ① 遅延造影MRIにおいて左室または右室心筋に造影効果を認める
- ② 左心機能低下 (LVEF <50%) または右心機能低下 (RVEF <45%)
- ③ 心膜の肥厚や造影効果

## 結果（1次エンドポイント）

	N (%)
左室の異常造影効果（LGE）	8/31 (26%)
右室の異常造影効果（LGE）	0/31 (0%)
左心機能低下（LVEF <50%）	4/31 (13%)
右心機能低下(RVEF <45%)	6/31 (19%)
心膜の肥厚や造影効果（LGE）	0/31 (0%)

Primary endpoint (上記いずれか陽性) 13/31(42%)



## その他、心臓MRI検査の重要な所見

	N (%)
Native T1異常	4/14 (29%)
心筋浮腫 (T2WI/T2mapの異常)	10/31 (32%)
CMR上の心筋炎の定義 (modified Lake Louise Criteria*)	8/31 (26%)

\*Ferreira, V. M., et al. J Am Coll Cardiol 2018;72(24):3158-3176.

# MRI検査結果の過去の報告との比較

	本研究	Puntmann VO et al. JAMA cardiol	メタ解析
LV LGE	26%	32%	27%
Pericardial enhancement	0%	22%	11%
T1 abnormality	29%	73%	39%
T2 abnormality	32%	60%	38%
Lake Louise Criteria (+)	26%	N/A	17%

## 結果のまとめ②

- 中等症以上のCOVID-19感染者において、スクリーニングの血液検査で心臓障害が疑われた31症例中、退院3か月後のMRI検査で、左室異常造影効果(LGE)が26%、左室機能低下が13%、右室機能低下が19%に認められた。
- 1次エンドポイントの心障害(上記のいずれかが陽性)は、31症例中13例(42%)で認められた。
- 31症例中、心筋浮腫は10例(32%)、MRI上の心筋炎の定義に該当する症例は8例(26%)に認められた。

# 4

## 循環器症状へのアプローチ

COVID-19 罹患後に遷延症状において、循環器疾患が原因である可能性は十分に考慮すべきである。特に、慢性的な心筋炎など SARS-CoV-2 による心筋障害が原因となる慢性心不全や不整脈は、致死的で緊急対応を要することがあり、注意が必要である。また、虚血性心疾患や肺塞栓・慢性血栓塞栓性肺高血圧症、大動脈解離など、あらゆる循環器疾患が COVID-19 罹患後に発症しうることを念頭において診療にあたる必要がある。さらに、全身倦怠感や意欲低下・認知機能の変化の原因に、心拍出量低下が関与している可能性もある。

### 【マネジメント】

感染回復後に胸部症状を訴える場合に、身体所見・胸部 X 線・心電図における異常所見の有無を確認し、一つでも異常所見があれば BNP もしくは NT-proBNP を測定し、BNP 100 pg/mL もしくは NT-proBNP 400 pg/mL 以上の場合は速やかに循環器専門医への**コンサルテーション**を勧める。なお、失神を伴う場合は BNP・NT-proBNP の値を問わず速やかに循環器専門医への**コンサルテーション**を勧める。一方で、自覚症状・身体所見・胸部 X 線・心電図において異常所見がない場合、あるいは一つ以上異常所見はあるが BNP 100 pg/mL 未満もしくは NT-proBNP 400 pg/mL 未満の場合は、その後 1～3 カ月ごとの自覚症状・身体所見の確認に加え、少なくとも年に 1 回の胸部 X 線・心電図・BNP あるいは NT-proBNP のチェックを行う経過観察を行う (図 3-1)。

## 図 4-1 循環器症状へのアプローチ

