

総説（循環器病予防総説シリーズ37：記述疫学編9）

COVID-19 と循環器疾患の関連

—日本と海外の研究から

石田万里*¹ 松本新吾*² 末永祐哉*³

はじめに

2019年12月の原因不明の肺炎に端を発した新型コロナウイルス感染症の原因ウイルスは、約2か月の間に全ゲノム配列が解読され、国際ウイルス分類委員会 (International Committee on Taxonomy of Viruses) によって、severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS) コロナウイルス2型 (SARS-CoV-2) と命名された。そして、WHOがSARS-CoV-2感染症の正式名称をcoronavirus disease 19 (COVID-19) と定め、3月11日にパンデミックを宣言した。これは1918年頃から日本を襲ったスペイン・インフルエンザが原因病原体もわからないまま1920年に終息し、1995年になってやっと当時の剖検例から遺伝子が同定された¹⁾のとは対称的で、ワクチン開発の驚異的な速さと共に、私たちはこの約100年の科学の進歩を目の当たりにした。それでも本稿の執筆時点 (2023年5月) に至るまで、世界の累計感染者は約6億8千万人、死者は685万人を超えている。日本でも3,300万人の感染者と74,000人を超える死者が出ており、社会生活や経済に甚大な影響が及んだ。ちなみにスペイン・インフルエンザは、世界で2,000万~4,500万人 (全人口20億)、日本 (内地) で50万人 (人口5,500万人) の死者を出した (いずれも過小評価の可能性はある)¹⁾。

COVID-19はそのウイルス名の示す通り、肺炎に

よる重症の急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) を発症させるが、既存の心血管疾患 (CVD) やその危険因子 (CVDRF) が COVID-19 の重症度や転帰に影響することが報告されている^{2)~5)}。反対に COVID-19 感染が循環器疾患等の非感染性疾患を発症、悪化させる可能性があることも報告されている^{6)~8)}。COVID-19 と心血管系との間に双方向の相互作用が存在することは明らかだが、この相互作用の根底にあるメカニズムはまだ解明されていない。また、COVID-19 の臨床経過・転帰については人種や習慣、医療的な社会基盤によっても異なる可能性があるため、本稿では世界とわが国からの報告を比較しながら COVID-19 と循環器疾患の関連について概説する。

I. 心血管疾患・心血管リスクが COVID-19 の臨床経過・転帰に及ぼす影響

COVID-19 の病態としては呼吸器感染症が主であるが、科学的知見が深まるにつれ、感染成立時の循環器基礎疾患の影響や感染後の循環器系への影響も大きいことが判明した。既存の CVD や CVDRF が、COVID-19 患者の重症度や不良な転帰のリスクであること示した研究の一部を表1^{9)~14)}にまとめた。

1. 海外の研究結果

中国の30地域、552病院に入院した1,099名の COVID-19 患者を対象に行った後ろ向き研究では、ICU入院、人工呼吸器使用、死亡を重症患者と定義し、これを一次エンドポイントとして解析した。結果、重症患者は基礎疾患として既存の CVD、高血圧、糖尿病を有している割合が高かった¹⁵⁾。

米国ニューヨークで行われた5,279名の COVID-19 患者を対象とした前向きコホート研究では、入院患

*¹ 広島大学大学院医系科学研究科 心臓血管生理医学 (〒734-8551 広島県広島市南区霞1-2-3)

*² 東邦大学医学部内科学講座 循環器内科学分野, University of Glasgow

*³ 順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科学講座
受付日 2023年6月8日・受理日 2023年9月1日

表1 COVID-19患者の転帰と心血管疾患の有病率

国	患者数	対象者（併存疾患の有病率を比較したい対象者）	併存疾患の有病率（%）					文献番号
			CVD	高血圧	糖尿病	肥満	心不全	
中国	41	全体（重症者）	15 (23)	15 (15)	20 (8)	—	—	59
中国	138	全体（重症者）	14.5 (25.0)	31.2 (58.3)	10.1 (22.2)	—	—	60
中国	191	全体（院内死亡）	8 (24)*	30 (48)	19 (31)	—	—	56
中国	150	全体（院内死亡）	9 (19)	35 (43)	17 (18)	—	—	9
中国	1,099	全体（重症者）	2.5 (5.8)*	15.0 (23.7)	7.4 (16.2)	—	—	15
イタリア	1,591	ICU入院した患者	21	49	17	—	—	10
米国	393	全体（重症者）	13.7 (19.2)*	50.1 (53.8)	25.2 (27.7)	35.8 (43.4)	—	11
米国	5,700	全体	11.1*	56.6	33.8	41.7	6.9	12
米国	5,279	全体（入院した患者）	13.3 (22.0)	42.7 (62.0)	22.6 (34.7)	5.9 (6.7)	7.0 (12.8)	16
米国	2,729	入院した患者全体（重症者）	22.1 (28.0)	62.0 (68.7)	34.7 (39.3)	6.8 (7.1)	12.8 (19.1)	16
日本	1,863	全体	11.0	37.7	22.1	—	—	13
日本	54	全体（重症者）	9.3 (19.0)	20.4 (47.6)	20.4 (47.6)	BMI値 23.0 (24.4)	—	14
日本	300	全体（重症者）	16.0 (21.7)	40.3 (54.3)	22.7 (39.1)	—	—	19
日本	3,376	非重症者（重症者）	3 (10)	13 (28)	12 (25)	BMI値 22.9 (24.1)	—	20
日本	1,529	生存者（院内死亡）	3.6 (6.5)*	48.9 (48.1)	34.5 (39.4)	16.7 (12.7)	3.1 (6.2)	21
日本	693	CVDRFを持つ患者全体（院内死亡）	10.1 (18.5)*	74.0 (74.1)	38.4 (36.1)	BMI値 24.3 (23.2)	8.7 (16.7)	34

*冠動脈疾患、肥満はBMI \geq 30と定義

者の転帰と重症度に関連する因子が明らかにされた¹⁶⁾。入院患者のうちICU入院、人工呼吸器使用、ホスピスへの退院、および死亡に至った患者は、既存のCVD、高血圧、糖尿病、高度肥満を有する割合が高かった。一方、重症化のリスクとして有意な関連が認められたのは年齢、心不全（オッズ比（OR）1.88、95%信頼区間（95% CI）1.43-2.5）、男性（OR 1.54、1.29-1.8）、BMI $>$ 40（OR 1.52、95% CI: 1.04-2.2）であった。特に高齢患者ほど重症に関連するオッズ比が高く、75才以上でOR 3.46（95% CI: 2.46-4.8）であった。

入院死亡率に関連するリスク要因を探索する目的で行われた英国の多施設共同研究（International Severe Acute Respiratory and emerging Infections Consortium (ISARIC) World Health Organization (WHO) Clinical Characterisation Protocol UK (CCP-UK) study）（20,133人の入院患者が対象）において、入院患者の最も多い併存疾患は慢性心疾患（31%、5,469/17,702人）であり、死亡率の上昇とも関連があった（ハザード比（HR）1.16、

95% CI: 1.08-1.24¹⁷⁾。この研究でも年齢が死亡リスクの最も強い予測因子であり、50才以上の年齢が50才未満に比べ有意にハザード比が上昇し、70~79才で8.51（95% CI: 6.85-10.57）、80才以上で11.09（95% CI: 8.93-13.77）であった。

51の研究を含めたメタ解析では、年齢を潜在的な交絡因子とし、CVDおよびCVDRFが重症化や死亡率に与える影響を年齢毎に検討した。結果、CVD（OR 3.11、CI 2.55~3.79）および、高血圧（OR 2.50、CI 2.15~2.90）、糖尿病（OR 2.25、CI 1.89~2.69）といったCVDRFは高齢者だけでなく若年患者でも重症化あるいは死亡のリスクになり得ることが示された¹⁸⁾。

2. 日本における研究結果

日本の研究でも同様の結果が得られている。主な研究を表1に示す。2020年2月から11月までに入院した中等症から重症の日本人COVID-19患者300人の後ろ向き研究では、重症化した患者の特徴が明らかにされた¹⁹⁾。気管内挿管例や死亡例が少なかったため、重症患者を5 L/min以上の酸素吸入を必要

とした患者と定義されているが、その結果、重症患者は高齢で併存疾患が多く、肥満度が高い傾向があった。多変量解析では、年齢とC反応性蛋白(CRP)高値が重症化の独立した危険因子であった。

日本全国規模の多施設共同研究である COVID-19 Registry Japan に登録されたデータを用いて行ったコホート研究 (299施設から登録された COVID-19 患者3,376人を解析)²⁰⁾ では、主要アウトカムを入院時の重症度、副次アウトカムを入院中の重症度とした。入院時の重症度は、人工呼吸器の必要性、酸素吸入の必要性、SpO₂≤94% (room air)、頻呼吸の有無を指標とし、入院中の重症度は、入院中の酸素投与なし、酸素投与あり、人工呼吸器あるいは extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) 使用、により分類した。入院時重症であった患者は1,181人 (34.9%)、非重症は2,199人 (65.1%) で、入院時の重症度に関する要因は、高齢、男性、CVD、慢性呼吸器疾患、糖尿病、肥満、高血圧であった。併存疾患のある患者は、併存疾患のない患者に比べ、たとえ入院時に非重症であっても入院中の重症度は高くなっており、影響を与える併存疾患としては CVD、慢性呼吸器疾患、肝疾患、糖尿病、肥満、脳血管疾患、腎疾患または透析、固形腫瘍、高血圧、高脂血症が認められた。しかし、肥満、高血圧、高脂血症を有する患者で致死率は高くなく、重症度との一貫性がないため、治療内容を考慮した解析が必要と思われた。年齢は高いほど、入院中の重症度、死亡率とも高い結果であった。同じ COVID-19 Registry Japan のデータベースを用いて、人工呼吸器を必要とする重症 COVID-19 患者の死亡率に年齢がどう影響するかについても検討が行われている²¹⁾。この研究の対象患者の併存疾患 (高血圧、糖尿病、高脂血症、脳血管疾患、慢性呼吸器疾患、固形が

ん、虚血性心疾患、心不全、慢性腎疾患など) の有病率は、生存者群 74.6%、非生存者群 83.8% であった。年齢別死亡率は、50代、60代、70代、80代、90代でそれぞれ8.6%、20.7%、34.9%、49.7%、83.3%で、多変量解析の結果、60歳未満の患者と比較して、死亡のオッズ比 (95%信頼区間) は、60代 2.6 (1.6-4.1)、70代 6.9 (4.2-11.3)、80代 13.2 (7.2-24.1)、90代 92.6 (16.7-515.0) であった。このコホート研究から、人工呼吸器の必要な COVID-19 患者の死亡率は、死亡率と独立して関連する変数を調整しても年齢が大きく影響することが明らかになった。

日本循環器学会によって行われた多施設共同後向き観察研究 Clinical Outcomes of COVID-19 Infection in Hospitalized Patients with Cardiovascular Diseases and/or Risk Factors (CLAVIS-COVID) は、国内の CVD または CVDRF を持つ患者に COVID-19 感染拡大がもたらす影響を検証するために行われた^{22)~33)}。本研究においては、COVID-19 により入院した患者のうち、CVD および CVDRF (ここでは高血圧、糖尿病、高脂血症) を合併した患者を対象とし、主要エンドポイントを院内死亡とした。国内の49施設から1,518例のデータが解析対象となり、平均年齢は57±19歳、男性58%、全体の死亡率は9.2%、CVD および CVDRF 合併例は693人 (45.7%) であった³⁴⁾。生存退院群 (1,378例) と院内死亡群 (140例) で比較すると、院内死亡群は高齢²³⁾、男性、ECMO 使用、ICU 入室、挿管管理例の割合が有意に高かった (表2)。入院30日間の Kaplan-Meier 曲線では、CVDRF 合併症例が非合併症例に比べて有意に死亡率が高いという結果がえられ、海外からの報告と矛盾しない結果であった (図1)。

表2 CLAVIS-COVID 研究：患者背景

	全体 N=1,518	生存退院 N=1,378	院内死亡 N=140	p 値
年齢 (歳)	57±19	55±18	78±11	<0.001
男性	881 (58.0%)	782 (56.8%)	99 (70.7%)	0.002
V-V ECMO 使用	37 (2.4%)	23 (1.7%)	14 (10.0%)	<0.001
V-A ECMO 使用	6 (0.4%)	4 (0.3%)	2 (1.4%)	0.1
入院中 ICU 入室	289 (19.0%)	208 (15.1%)	81 (57.9%)	<0.001
挿管管理	227 (15.0%)	161 (11.7%)	66 (47.1%)	<0.001
入院期間 (日)	20±21	20±20	23±27	0.12

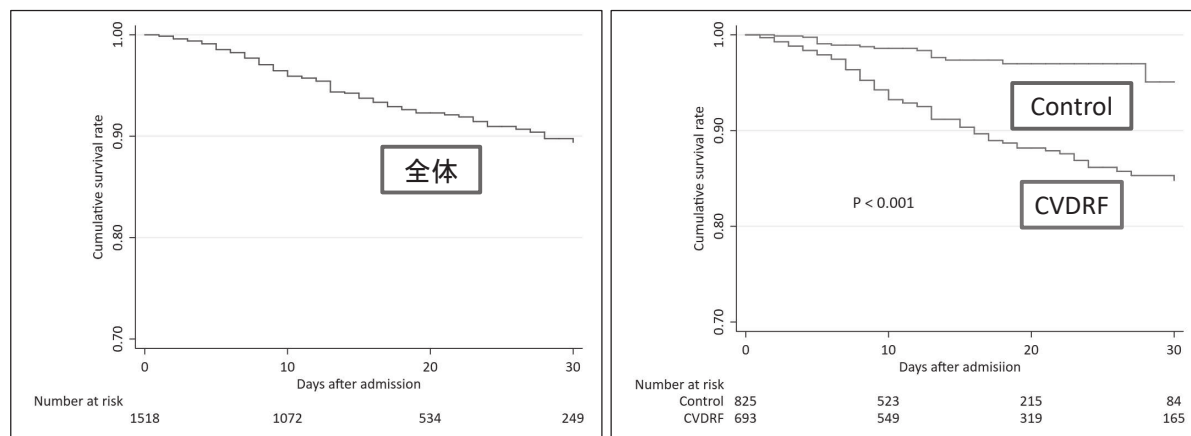


図1 COVID-19入院患者の入院後30日間 Kaplan-Meier 曲線

循環器疾患及びリスク因子合併 COVID-19患者 (CVDRF) では非合併 COVID-19患者 (Control) と比較して有意に死亡率が高かった。

3. 心血管疾患・心血管リスク合併 COVID-19 の臨床経過・転帰—海外および日本の研究結果

これまでに行われた上記の研究結果が示すように、CVD の合併が COVID-19 の臨床経過に悪影響を与えることは明らかである。ここでは既存の CVD あるいは CVDRF を有する COVID-19 患者の特徴や予後について、少し掘り下げて概説する。18か国が参加する多国籍コホート研究 (対象者は COVID-19 患者16,511人)³⁵⁾ では、具体的な心疾患の種類と院内死亡との関係が検討された。COVID-19 患者のうち何らかの心疾患を有する者は5,198人 (31.5%) で、院内死亡率との関連が強かったのは、重症心不全 (NYHA Class III/IV) であった (調整後相対リスク: 1.41, 95% CI: 1.20-1.64; $P < 0.018$)。一方、虚血性心疾患、心房細動を含む不整脈、弁膜疾患とはいずれも有意な関連を認めなかった。

米国の心不全既往歴のある患者を対象とした研究³⁶⁾ は、COVID-19 パンデミック時に入院した患者のうち、急性心不全で入院した患者23,843人 (18.0%) と COVID-19 で入院した患者8,383人 (6.4%)、その他の理由で入院した患者100,068人 (75.6%) を比較検討し、多変量ロジスティック回帰を用いて院内死亡の予測因子を検討した。心不全既往歴のある患者において、COVID-19 による入院 (入院患者の24.2%が院内死亡) は、急性心不全による入院 (入院患者の2.6%が院内死亡) と比較して、院内死亡のオッズ比が高いことが明らかとなった。COVID-19 で入院した心不全患者では、男性 (調整済み OR: 1.26, 95% CI: 1.13-1.40) および肥満 (調整済み

OR: 1.25, 95% CI: 1.07-1.46) が、年齢 (10年あたり調整済み OR: 1.35, 95% CI: 1.29-1.42) および流行期初期の入院とともに院内死亡率の上昇に寄与した。

日本の CLAVIS-COVID は、CVD および CVDRF を有する患者693例を解析し、院内死亡に関連する因子を明らかにした。生存退院は585人 (84.4%)、院内死亡は108人 (15.6%) であり、院内死亡例はより高齢²³⁾ で、転院・介護/療養型施設からの入院が多かった³⁴⁾。入院時に認められた合併症のうち、慢性/急性心不全、冠動脈疾患、心筋梗塞、中等度以上の弁膜症、不整脈、COPD、慢性腎臓病、がんの合併割合が院内死亡例で有意に高かった³⁴⁾。この点は一部上記の多国籍コホートと異なる結果である。複数の CVDRF を有することが COVID-19 患者の重症度に影響を与えるかを検討するため、単一の CVDRF を有する患者と多変量解析で比較すると、院内死亡のリスクについては差が無かったが、急性呼吸窮迫症候群のリスクは複数の CVDRF を有する患者群で有意に高かった (オッズ比: 1.75, 95% CI: 1.09-2.81)²⁷⁾。性別による院内死亡への影響について検討した結果では、単変量解析モデルで男性は院内死亡率と有意な関連は認めなかったが、男性は女性よりも院内死亡率が高く、特に高齢 (80歳以上) の患者において有意な関連が認められた (OR 2.21; 95% CI: 1.11-4.41; $P = 0.024$)³²⁾。年齢と主要な危険因子 (高血圧、糖尿病、心不全、冠動脈疾患、慢性肺疾患、慢性腎臓病) で調整すると、女性と比較して男性が院内死亡に関連する独立した

因子であることが示唆された (OR 2.20, 95% CI: 1.23-3.92; $P=0.008$)³²⁾。また、肥満と院内転帰の関係についても検討されている。Body mass index (BMI) を日本肥満学会の定義に基づき、低体重 (18.5 kg/m² 未満)、正常範囲 (18.5~25 kg/m² 未満)、予備肥満 (25~30 kg/m²)、肥満 (30 kg/m² 以上) の4群に分類すると、多変量解析においても高BMIと高い院内死亡率との間に有意な関連を認めた (低体重: HR 0.47, 95% CI: 0.23-0.97, $P=0.041$ 、予備肥満: HR 1.46, 95% CI: 0.84-2.55, $P=0.18$ 、肥満: HR 3.28, 95% CI: 1.34-8.02, $P=0.009$)²⁸⁾。

以上のように、世界と日本のデータには若干の違いはあるものの、CVDやCVDRFを合併したCOVID-19患者の予後に影響する因子として、既存の心不全、年齢、男性、肥満があげられる。

II. COVID-19 感染による心血管系合併症

COVID-19は感冒から致死的な肺炎に至るまで、様々な重症度の呼吸器疾患を引き起こすが、同時に他の臓器、特に心血管系合併症が多いことが報告されている。後ろ向きコホート17研究のメタ解析では中国、米国、韓国、オランダからの5,815人のCOVID-19患者を解析し、心不全、心筋障害、不整脈、急性冠症候群が一般的にみられた心血管合併症であったと報告している³⁷⁾。特に心筋障害は高齢者と既存の高血圧患者で多く認められた。一方で、18か国が参加した多国籍コホート研究では、肺塞栓症 (PE) の発症率が3-4%である以外は、心筋炎、心筋梗塞、新規発症の心不全、脳梗塞、静脈血栓症などはまれであるとも報告されている³⁵⁾。

これまでの様々なエビデンスから、心血管系合併症発症のメカニズムとして、(i)直接的な心毒性、(ii)全身性の炎症、(iii)心筋の需要と供給のミスマッチ、(iv)プラークの破裂と冠動脈血栓症、(v)入院中に行われた治療の副作用、(vi)播種性血管内凝固につながる敗血症、(vii)全身性の血栓傾向の増加、(viii)電解質のアンバランス、等が示唆されている^{38), 39)}。また、COVID-19患者における静脈血栓症とPEの発症頻度の高さから、免疫系と循環器系の密接な関係について注目が集まっている⁴⁰⁾。

1. 静脈血栓症と肺塞栓症

COVID-19患者は血栓塞栓症のリスクが特に重症患者で高いことが報告されている⁴¹⁾⁻⁴³⁾。フランスの一施設から、2020年の2月から3月にCOVID-19による肺炎のためにICU入院した患者107人のうち20.6%がICU入室から6日以内 (中央値) にPEを発症したとの報告がなされた⁴¹⁾。さらに彼らは、PEのリスクが特にCOVID-19患者において高いということを示すために、2019年の同じ時期に同病院のICUに入院した196人の患者ファイルを分析し、ICUへの入院時の重症度スコアは同様であったにもかかわらず、COVID-19患者におけるPEの発生頻度は2倍以上高かったことを示した (20.6% vs. 6.1%、絶対リスク増加14.4%、95% CI: 6.1-22.8)。さらに、これは2019年1月1日から12月30日の間にICUに入院したインフルエンザ患者40人におけるPEの頻度7.5%よりも高かった。

また、米国ニューヨークの4病院に入院した3,334人のCOVID-19患者 (年齢中央値64歳、男性60.4%) の静脈性および動脈性血栓イベントについて調査を行った結果、何らかの血栓性イベントが16.0%に発生し、その6.2%が静脈性 (PE 3.2%、DVT 3.9%)、11.1%が動脈性 (虚血性脳卒中1.6%、心筋梗塞 (MI) 8.9%、全身性の血栓塞栓症1.0%) であることがわかった⁴²⁾。多変量解析を行った結果、年齢 (高齢)、男性、ヒスパニック系民族、冠動脈疾患、心筋梗塞の既往、病院受診時のDダイマー値高値が血栓性イベントの発生と関連していた。全死亡率は24.5%で、血栓性イベントのある患者で有意に高く (43.2% vs 21.0%; $P<0.001$)、多変量調整後、血栓性イベントは死亡率と独立して関連していた (調整後HR 1.82; 95% CI: 1.54-2.15; $P<0.001$)。

イタリア・ミラノの大学病院に入院した388人のCOVID-19患者 (年齢中央値66歳、男性68%) を対象にした研究では、静脈血栓塞栓症 (VTE)、虚血性脳卒中、急性冠症候群 (ACS)/MIを含むあらゆる血栓塞栓性合併症は7.7% (95% CI: 5.4-11.0%) に発生していた⁴³⁾。

COVID-19患者3,342人を対象とした27の研究をメタ解析した結果⁴⁴⁾、PEおよびDVTの発生率は、それぞれ16.5% (95% CI: 11.6-22.9) および14.8% (95% CI: 8.5-24.5) で、PE患者の半数以上がDVT

を伴っていなかった。PEの発生率は、ICUに入院した患者(24.7%、95% CI: 18.6-32.1)がICUに入院しなかった患者(10.5%、95% CI: 5.1-20.2)より高かった。

日本のCOVID-19患者における血栓塞栓症の合併頻度は少し異なっている。2020年末時点で19,853人のCOVID-19患者データを含むCOVID-19 Registry Japanを解析すると(年齢中央値53.0歳、男性58.2%)、DVT 0.59%、PE 0.19%、脳梗塞/脳出血0.37%と諸外国の報告より少ない結果であった⁴⁵⁾。しかしそれでも、これらの合併症は院内死亡率の上昇と関連していた。本研究において発症率が低いのは、患者の重症度・背景の違いや、抗凝固療法、造影CTの実施状況など診療内容の違いに基づく可能性がある。

日本のCLAVIS-COVID研究ではCVDRFを有するCOVID-19患者693人(年齢中央値68歳、男性65%)の解析を行っている。その結果、5.1%に血栓塞栓症(脳卒中、DVT、PE、全身性動脈血栓塞栓症)が発症し、血栓塞栓症を発症した群では非血栓塞栓症群に比べ、ARDS、敗血症、急性腎障害の発生頻度が有意に高かったこと、心不全、新規発症の心房細動、心筋炎の発症には差がなかった事が明らかとなった³¹⁾。さらに血栓塞栓症群では院内死亡率も有意に高く(31.4% vs. 14.7%、 $P=0.015$)、単変量解析で、血栓塞栓症が院内死亡率と関連していた($OR\ 3.05$ 、95% CI: 1.43-6.24、 $P=0.003$)。この研究では、予測精度と解釈可能性を向上させるためにleast absolute shrinkage and selection operator (LASSO) 回帰を用いた解析を行っており、その結果入院時に容易に入手できる6つのパラメータ(全身性血栓塞栓症の既往、男性、侵襲的な機械換気サポートを必要とする低酸素血症、入院時のCRPおよびDダイマー値、入院時の胸部X線上の鬱血)が血栓塞栓イベントの危険因子であることを明らかにした。病理解剖による研究でも多臓器血栓塞栓症が原因不明死の潜在因子であることが示されている⁴⁶⁾ため、これらの因子による塞栓イベントのリスク層別化は、より早期の治療介入を介して予後の改善に有用と考えられる。

COVID-19に関連する血栓塞栓症の病態生理的背景はまだ明らかではないが、COVID-19では季節性

インフルエンザと比較しても血栓塞栓症の発生率が有意に高いことから⁴⁷⁾、COVID-19に特有のメカニズムが存在することが示唆される。そのひとつとしてSARS-CoV-2ウイルスの細胞侵入に必須のアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)受容体⁴⁸⁾が特別な役割を担っていると考えられる⁴⁹⁾。SARS-CoV-2ウイルスはACE2受容体を介して血管内皮に侵入し、von Willebrand因子を露出させて血小板の接着と凝集を亢進させ血栓症を引き起こす⁵⁰⁾、⁵¹⁾。また、好中球もACE2受容体を発現しており、SARS-CoV-2の直接感染によって好中球細胞外トラップ(NETs)を放出するが⁴⁰⁾、このNETsも凝固カスケードを誘発するメディエーターである⁵²⁾。実際に、COVID-19患者では好中球NETs形成がおこりやすく⁵³⁾、NETs形成の引き金となる血小板由来のケモカインの血中レベルが上昇している⁵⁴⁾。COVID-19患者の血漿はin vitroでNETs形成を誘導することも示されている⁵⁵⁾。その他、COVID-19患者の20%近くがサイトカインストームによる急性腎障害やARDSなど致命的合併症を併発したこと⁴⁹⁾、およびCOVID-19患者でDダイマーの高値⁵⁶⁾~⁵⁸⁾やフィブリノゲンおよび第VIII因子のレベルの上昇⁵⁸⁾が高頻度にみられることなどから、全身性のサイトカインストームが血管内皮障害を誘発し、凝固能の亢進と抗凝固および線溶系の低下によって凝固亢進状態が生じ、播種性血管内凝固が広範囲に生じる、という機序も考えられる⁴⁹⁾。

2. 心筋障害と心筋炎

心筋バイオマーカーの上昇や心電図異常から診断された急性心筋障害は、中国での初期の研究において、COVID-19患者の7~20%に観察された⁴⁾、¹⁵⁾、⁵⁶⁾、⁵⁹⁾、⁶⁰⁾。心筋障害をあらわす心筋トロポニンの上昇の発生率は4.8~54%と報告によって大きく異なっている⁶¹⁾が、トロポニン値はCOVID-19の重症度や死亡率に密接に関係していた。武漢からの最初の報告では、COVID-19患者41人のうち5人の患者が高感度心筋トロポニンI(>28 pg/ml)の上昇を伴う心筋障害を有しており、この5人の患者のうち4人がICUに入院していた⁵⁹⁾。同様にCOVID-19で入院した416人の患者を対象とした中国での研究では、82人(20%)に心筋障害があり、心筋障害のない患者に比べ人工呼吸器の必要性が5倍(22% vs. 4.2%、 $P<0.001$)、

死亡率が11倍 (51.2% vs. 4.5%, $P < 0.001$) 増加した⁶²⁾。このように心筋障害の存在は院内死亡率の独立したリスクファクターであることが判明した。さらにイタリアからの報告では、トロポニン上昇は、死亡率だけでなく、敗血症、急性腎不全、大出血などの合併症の発生とも関連していた⁶³⁾。米国ニューヨークの多施設共同研究では、2,736人の患者のうち985人 (36%) にトロポニンIの上昇が認められ、トロポニンIの上昇が軽度 (0.03~0.09 ng/ml 未満) な455人でも死亡率と有意に関連することが報告された (調整ハザード比: 1.75, 95% CI: 1.37-2.24, $P < 0.001$)⁶⁴⁾。既存のCVD、COVID-19による心筋障害と死亡率との関連を検討した研究では、CVDの基礎疾患のある患者は、CVDのない患者と比較してトロポニンの上昇を示す傾向が強く (54.5% vs. 13.2%)、また心筋障害の存在はCOVID-19の死亡率と有意に関連することが示された⁶⁵⁾。さらに、入院中の死亡率は、基礎疾患にCVDを有さずトロポニン値が正常な患者で7.6%、基礎疾患にCVDを有してトロポニン値が正常な患者で13.3%、基礎疾患にCVDを有さずトロポニン値が上昇した患者で37.5%、基礎疾患にCVDを有してトロポニン値が上昇している患者で69.44%、と既存のCVDよりもトロポニン値の上昇の方が予後に強く影響していた。

日本の研究では、COVID-19から回復したばかりの患者209人の検討で、79%の患者が軽症であったにもかかわらず、全体の65%が急性期感染症患者のレベルよりも高いトロポニン値を示していた。そのトロポニン値は、COVID-19の重症度、年齢 (高齢で高い)、性別 (男性で高い)、併存疾患 (高血圧・高脂血症・糖尿病)、ACE阻害薬およびARBの使用と相関があった⁶⁶⁾。CLAVIS-COVID研究では、COVID-19患者1,518人のうちCVDRFを有する693名の年齢別の心臓バイオマーカーのプロファイルが解析された²³⁾。心筋トロポニンが陽性であった高齢者 (≥ 80 歳) の割合は有意に高く (<55歳: 30.8%、55-64歳: 30.3%、65-79歳: 58.3%、 ≥ 80 歳: 78.8%, $P < 0.001$)、入院時のB型ナトリウム利尿ペプチド (BNP) およびN末端プロBNP (NT-proBNP) 値は、高齢者の方が若年者より有意に高かった (それぞれ $P < 0.001$ および $P = 0.001$)。入

院時のトロポニン陽性およびBNP増加は院内死亡率と有意に関連し、オッズ比はそれぞれ3.59 (95% CI: 1.41-9.12, $P = 0.007$) および1.01 (95% CI: 1.00-1.01, $P = 0.004$) であった。

心筋トロポニンが高値を示したCOVID-19患者が心筋炎であったかどうかは、初期の研究のほとんどが心エコーやMRIのデータを含んでいなかったため不明である。ウイルスの心筋への直接侵入を示唆する研究も散見されるが、症例報告の域をでない⁵⁾。COVID-19患者112名を含むコホート研究において、心筋障害を有する患者のうち、心臓トロポニンIの高感度値上昇 (> 0.12 ng/ml) や心エコー図・心電図に異常を認めた心筋障害患者14名には、心エコー上の典型的な心筋炎の徴候がなかったことから、心筋障害は心臓へのウイルス感染の結果ではなく、免疫反応が惹起した全身性炎症による二次的なものと考えられる⁶⁷⁾。このような心筋障害と重症化の関連は季節性インフルエンザでも報告されており、H7N9インフルエンザの入院患者で、トロポニンや心電図、心エコーで心筋障害があると診断された患者は63.2%で、心筋障害は院内死亡率と関連していた⁶⁸⁾。

3. 急性冠症候群 (ACS) ・急性心筋梗塞

インフルエンザなど他の感染症と同様に⁶⁹⁾、COVID-19はACSを誘発する可能性がある⁴²⁾、⁷⁰⁾。パンデミックのごく初期に米国ニューヨークの6病院から報告された症例の検討では、急性心筋梗塞の可能性を示すSTセグメント上昇を有するCOVID-19患者18人のうち9人に冠動脈造影が行われ、6人が心筋梗塞、うち5人が経皮的冠動脈インターベンションを必要とした⁷⁰⁾。ST上昇を伴う心筋梗塞をおこしたCOVID-19患者28人を解析したイタリアの研究では、冠動脈造影による評価で17人が血行再建を必要とした。注目すべきは、28人の患者のうち、冠動脈造影時にまだCOVID-19の検査結果が陽性でなかった24名において、この心筋梗塞の発症がCOVID-19の最初の臨床症状であったことである。この研究から、COVID-19は実質的な全身性炎症がない場合でもACSを引き起こす可能性があることが示唆された。

日本では、416施設の急性期病院からのデータを含む日本医療データビジョンのデータベースを用い

て、COVID-19 で入院した9,282人の後ろ向き研究が行われた⁷¹⁾。本研究によると、9,282名のうち832名(9%)が心筋梗塞、虚血性脳卒中、DVT、PEなど血栓性疾患を発症し、このうち急性心筋梗塞/ACSは2.2%であった。興味深いことに、171人(1.8%)が2つの血栓性疾患を、25人(0.3%)が3つまたは4つの血栓性疾患を同時に発症し、血栓性イベントのうち、動脈性血栓性イベントが全体の77%を占めていた。大規模な検討はまだなく、COVID-19患者におけるACSの発生率は不明である。また、COVID-19の発症初期に多くの医療施設で医療逼迫があったことを考慮すると、COVID-19患者の急性心筋梗塞の症例数は初期の研究では過小評価されている可能性がある。

COVID-19によるACS発症のメカニズムは、直接的な証明はされていないが、全身性炎症やサイトカインストームによるプラーク破裂、冠動脈スパズム、微小血栓などが関与している可能性が考えられる⁷²⁾。また、血管内皮細胞は、凝固、抗凝固、線溶系を制御しており、生体の凝固性亢進状態や血栓症の発生に深く関わっているため、SARS-CoV-2感染による内皮細胞や血管の直接傷害も内皮機能障害、微小血管機能障害、プラークの不安定化から血栓形成やACSのリスクを高める可能性がある^{49),50)}。

4. 不整脈

COVID-19の急性期には不整脈が認められることが報告されている。中国武漢のCOVID-19患者138人の後ろ向きコホートでは、全患者の17%に不整脈が認められた⁶⁰⁾。不整脈の種類は報告されていないが、ICU患者では44%、ICU以外の患者では6.9%であったことから、より重症の患者に多いことがわかる。同じ武漢で行われたCOVID-19患者187人を対象とした研究では、トロポニンTが高値の患者は、正常値の患者よりも心室頻拍や細動などの悪性不整脈を発症しやすかった(12% vs. 5%)⁶⁵⁾。また、4大陸12か国(日本を含む)からのデータをまとめた研究では、4,526人のCOVID-19患者の827人(18%)が不整脈を発症したが、大多数(81.8%)は心房性不整脈であり、20.7%が心室性不整脈、22.6%が徐脈性不整脈であった⁷³⁾。本研究の地域毎の検討から、アジアでは他の大陸と比較して心房細動の発生率が低いことが示唆された(34% vs.

63%)。不整脈を発症した患者の43%が人工呼吸器を使用し、51%が退院時生存していた。パンデミックの初期にはQTcを延長することが知られているヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンが頻繁に使用されていたため、治療と心室性不整脈、特にTorsade de Pointesとの関連が考えられるが、実際に多形性VTを発症した患者の約40%はヒドロキシクロロキンで治療を受けており、多くの患者でQTcが高度に延長していたと報告されている⁷³⁾。

日本のCOVID-19 Registry Japanのデータでは、入院したCOVID-19患者59,707人の不整脈の合併は0.4%であった⁷⁴⁾。また、全体の院内死亡率が4.7%である一方、不整脈を合併したCOVID-19患者の院内死亡率は36.6%であった。本研究での院内死亡率の分析結果で最も高かったのはMRSA肺炎(50.2%)であり、気胸(47.8%)、消化管出血(44.6%)、菌血症(44.2%)、緑膿菌肺炎(42.1%、多剤耐性株は43.3%)、心筋虚血(37.5%)につぐ死亡率であった。CVDとCVDRFを有するCOVID-19患者673名を分析したCLAVIS-COVID研究では、既存の心房細動(AF)と新規発症の心房細動(NOAF)が臨床転帰に及ぼす影響を調査した³⁰⁾。673人のうち、既存AFは55人(8.1%)、NOAFは28人(4.2%)、洞調律(SR)(87.7%)で、NOAF群は、既存AF群(30.9%)、SR群(11.2%)よりも高い院内死亡率を示し(P<0.001)、ARDS、多臓器不全、出血、および脳卒中の発生率が高かった。このことから、NOAFの発症は入院中の臨床転帰の予測因子として有用であることが示唆された。

不整脈発症の病態生理はまだ不明であり、多因子性である可能性が高い。上記の世界での調査⁷³⁾において、不整脈を起こした患者の大部分は、うっ血性心不全や冠動脈疾患などを併存疾患としてもっており、これが不整脈を発症する素因となった可能性がある。SARS-CoV-2感染の直接的・間接的な心筋障害による可能性^{75),76)}や全身性の免疫炎症反応によって促進される可能性も考えられる。炎症性サイトカインは心筋の活動電位持続時間を延長させるため、心電図上QT間隔が長くなる⁷⁷⁾。これが交感神経活性化と相まって、心室性不整脈を誘発する可能性がある。また、サイトカインは、心房の異所性活動の頻度を増加させ、心房性不整脈の原因にもな

る⁷⁸⁾。他の要因として、電解質異常や低酸素による心筋アポトーシスも考えられる⁷³⁾。

Ⅲ. COVID-19 パンデミックが循環器疾患の診療と予防に与えた影響

今回のパンデミックは、様々な疾患の疫学やその発症様式に影響を及ぼした⁷⁹⁾が、厳しい感染対策措置がとられたパンデミックの初期においては、循環器疾患の診療にも大きな影響があった。日本循環器学会認定病院574施設の入院記録を用いて一般のCVD治療のための入院件数を算出した研究では、2015年4月から2020年3月までのデータを準ポアソン回帰モデルで解析し、日本でまだCOVID-19の症例数が比較的少なかった2020年1月～3月においても、急性CVDによる入院、および予定入院の実績数が減少していたことを明らかにした(それぞれ実績数/推定数: 18,233/21,634 (84.3%)、16,921/19,066 (88.7%))⁸⁰⁾。なかでも、急性心不全による入院件数が推定値の81.1%、弁膜症、大動脈瘤による入院予定件数は、それぞれ推定値の84.6%、83.8%であり、パンデミックの初期段階においてCVDの入院件数が減少したことが明らかとなっている。日本の多施設の行政請求データベースを用いた後ろ向き研究でも、緊急事態宣言の後、1週間あたりのACS症例はすみやかに減少したことが示されている(-18.3%; 95% CI, -13.1 ~ -23.5%)⁸¹⁾。オーストラリアで行われた後ろ向き研究では、2020年3月初旬の流行後、急性冠症候群の入院が39.4%減少した⁸²⁾。同様の傾向は、世界各所で確認されている^{83)~85)}。入院患者数が減少した一方で、心血管死亡は増加したことが報告されている。2020年1～6月までの虚血性心疾患による死亡は、米国全土では、2019年の同時期に比べ1.11倍、ニューヨーク市では2.39倍増加していた⁸⁶⁾。高血圧性疾患による死亡も全土で1.17倍、ニューヨーク市で2.64倍の増加が見られた。同じくニューヨーク市の横断的研究で、COVID-19パンデミック時の院外心停止および死亡は、前年同期に比べ有意に増加し、高齢者ほど多いことが報告されている⁸⁷⁾。英国の大規模な研究によると、パンデミックは急性心血管死を8%増加させ、そのほとんどが自宅で発生していた⁸⁸⁾。血栓塞栓症による死亡が病院内ではなく院外で増加したとの報告もあ

る⁸⁹⁾。これらの病院外での急性心血管イベントによる死亡増加は、行動制限や患者が通院による感染を恐れたこと、あるいはパンデミックの初期段階に医療体制がひっ迫していたことが原因かもしれない。

行動制限の要請や感染を恐れたための在宅生活で心血管疾患の疫学にも悪影響があった可能性がある。中国の多施設共同研究では、3,358人のVTE患者を対象に、パンデミックが非COVID-19患者のVTE発症に与える影響を明らかにした。パンデミック期に30～39歳のVTE患者は、2019年期と比較し増加した。VTE危険因子として活動性低下の割合はパンデミックで有意に増加し、2019年よりはるかに高かった(30.7% vs 22.6%, $p < 0.0001$)。したがって、パンデミックは非COVID-19患者においても活動量減少によるVTEリスクを増加させたことがわかる⁹⁰⁾。COVID-19への対策が異なる他の地域でも同様の結果が得られている^{89),91)}。

身体活動の低下、食習慣の変化あるいは睡眠障害が、英国⁹²⁾、スペイン⁹³⁾、アイルランド、ニュージーランド、オーストラリアなど⁹⁴⁾で報告され、こういった生活習慣の変化は体重増加につながった可能性が高い⁹³⁾。日本の26の病院で約80万人の被験者を対象にした研究では、2020年5月に外来受診数が22%減少し、カルシウム拮抗薬やその他の一般的な薬を含む外来処方が20%減少したことが示されている⁹⁵⁾。日本の748人の慢性疾患患者を後ろ向きに検討した研究では、非常事態宣言後に、診察室血圧が有意に上昇し家庭血圧が有意に低下して白衣高血圧の割合が増えていた⁹⁶⁾。こういった変化が将来のCVDの発症にどのように影響するかは今後の検討課題である。一方、パンデミックの初期の高血圧患者の血圧管理には少し異なった影響があったことが報告されている。ブラジルの大規模な全国調査では、降圧薬による治療を受けている高血圧患者27,699人の診察室血圧と家庭血圧を調べ、パンデミック初期には、パンデミック前の同時期と比較して、診察室血圧値の緩やかで一過性の改善が観察された⁹⁷⁾。同様の所見は、ロックダウンが行われたイタリアとフランスからも報告された^{98),99)}。この現象はパンデミックの初期に限定されており、長期的な影響は期待できない。また、この知見の基礎となるメカニズムは明らかではない。

あ と が き

本稿で述べたように、重症肺炎を呈する疾患であるCOVID-19は単なる呼吸器感染症ではなく循環器系への影響が大きい一方で、基礎に存在する循環器疾患がCOVID-19の臨床経過や転帰に大きく関与することが明らかである。また、入院中やICU入室時の血圧コントロール不良者は、それぞれCOVID-19の有害転帰リスク¹⁰⁰⁾や死亡リスクの高い¹⁰¹⁾ことが報告されている。私たちはCOVID-19パンデミックを経験し、循環器疾患の予防やその良好なコントロールの重要性を再認識した。今後も、国、自治体、医療者が力を合わせて、循環器疾患の予防推進と迅速で適切かつ効率的な治療体制の整備をしていくことが望まれる。

参 考 文 献

- 1) 速水融. 日本を襲ったスペイン・インフルエンザ—人類とウイルスの第一次世界戦争. 東京: 藤原書店, 2006.
- 2) Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2352-2371.
- 3) Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA* 2020; 323: 1499-1500.
- 4) Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239-1242.
- 5) Nishiga M, Wang DW, Han Y, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nature Reviews Cardiology* 2020; 17: 543-558.
- 6) Xie Y, Xu E, Bowe B, et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med* 2022; 28: 583-590.
- 7) Heesakkers H, van der Hoeven JG, Corsten S, et al. Clinical Outcomes Among Patients With 1-Year Survival Following Intensive Care Unit Treatment for COVID-19. *JAMA* 2022; 327: 559-565.
- 8) Shibata S, Kobayashi K, Tanaka M, et al. COVID-19 pandemic and hypertension: an updated report from the Japanese Society of Hypertension project team on COVID-19. *Hypertens Res* 2023; 46: 589-600.
- 9) Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; 46: 846-848.
- 10) Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 323: 1574-1581.
- 11) Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382: 2372-2374.
- 12) Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323: 2052-2059.
- 13) Nakagawara K, Kamata H, Chubachi S, et al. Impact of respiratory bacterial infections on mortality in Japanese patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2023; 23: 146.
- 14) Awano N, Inomata M, Kuse N, et al. Serum KL-6 level is a useful biomarker for evaluating the severity of coronavirus disease 2019. *Respir Investig* 2020; 58: 440-447.
- 15) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-1720.
- 16) Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1966.

- 17) Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1985.
- 18) Bae S, Kim SR, Kim MN, et al. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2021; 107: 373-380.
- 19) Otoshi R, Hagiwara E, Kitayama T, et al. Clinical characteristics of Japanese patients with moderate to severe COVID-19. *J Infect Chemother* 2021; 27: 895-901.
- 20) Terada M, Ohtsu H, Saito S, et al. Risk factors for severity on admission and the disease progression during hospitalisation in a large cohort of patients with COVID-19 in Japan. *BMJ Open* 2021; 11: e047007.
- 21) Tanaka C, Tagami T, Nakayama F, et al. Association between mortality and age among mechanically ventilated COVID-19 patients: a Japanese nationwide COVID-19 database study. *Ann Intensive Care* 2021; 11: 171.
- 22) Ikari Y, Matsue Y, Torii S, et al. Association Between Statin Use Prior to Admission and Lower Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity in Patients With Cardiovascular Disease or Risk Factors. *Circ J* 2021; 85: 939-943.
- 23) Matsumoto S, Kuroda S, Sano T, et al. Clinical and Biomarker Profiles and Prognosis of Elderly Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Cardiovascular Diseases and/or Risk Factors. *Circ J* 2021; 85: 921-928.
- 24) Yoshida N, Iwata S, Ogawa M, et al. Intensive Care Unit Admission for Moderate-to-Severe COVID-19 Patients With Known Cardiovascular Diseases or Their Risk Factors—Insights From a Nationwide Japanese Cohort Study. *Circ Rep* 2021; 3: 375-380.
- 25) Kitakata H, Kohsaka S, Kuroda S, et al. Inflammatory and Hypercoagulable Biomarkers and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients. *J Clin Med* 2021; 10.
- 26) Kuroda S, Matsumoto S, Sano T, et al. External validation of the 4C Mortality Score for patients with COVID-19 and pre-existing cardiovascular diseases/risk factors. *BMJ Open* 2021; 11: e052708.
- 27) Yamada T, Ogawa T, Minami K, et al. Multiple Cardiovascular Diseases or Risk Factors Increase the Severity of Coronavirus Disease 2019. *Circ J* 2021; 85: 2111-2115.
- 28) Saito T, Yamaguchi T, Kuroda S, et al. Impact of body mass index on the outcome of Japanese patients with cardiovascular diseases and/or risk factors hospitalized with COVID-19 infection. *J Cardiol* 2022; 79: 476-481.
- 29) Masumoto A, Kitai T, Matsumoto S, et al. Impact of serum lactate dehydrogenase on the short-term prognosis of COVID-19 with pre-existing cardiovascular diseases. *J Cardiol* 2022; 79: 501-508.
- 30) Sano T, Matsumoto S, Ikeda T, et al. New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease—Insights From the CLAVIS-COVID Registry. *Circ J* 2022; 86: 1237-1244.
- 31) Shibahashi E, Jujo K, Kuroda S, et al. Assessment of thromboembolism risk in COVID-19 patients with cardiovascular disease risk factors: Analysis of a Japanese Nationwide Registry. *Thromb Res* 2022; 216: 90-96.
- 32) Matsumoto S, Noda S, Torii S, et al. Sex Differences in Clinical Outcomes Among Patients With COVID-19 and Cardiovascular Disease—Insights From the CLAVIS-COVID Registry. *Circ Rep* 2022; 4: 315-321.
- 33) Higaki A, Okayama H, Homma Y, et al. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for the fatality of COVID-19 patients complicated with cardiovascular diseases and/or risk factors. *Sci Rep* 2022; 12: 13606.
- 34) 松本新吾. 日循 COVID-19レジストリ CLAVIS-COVID からわかること. *JCS2021* 2021; 2021.

- 35) CAPACITY-COVID Collaborative Consortium and LEOSS Study Group. Clinical presentation, disease course, and outcome of COVID-19 in hospitalized patients with and without pre-existing cardiac disease: a cohort study across 18 countries. *Eur Heart J* 2022; 43: 1104-1120.
- 36) Bhatt AS, Jering KS, Vaduganathan M, et al. Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure Hospitalized With COVID-19. *JACC Heart Fail* 2021; 9: 65-73.
- 37) Kunutsor SK, Laukkanen JA. Cardiovascular complications in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020; 81: e139-e141.
- 38) Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14: 247-250.
- 39) Kang Y, Chen T, Mui D, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. *Heart* 2020; 106: 1132-1141.
- 40) Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18: 666-682.
- 41) Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation* 2020; 142: 184-186.
- 42) Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, et al. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA* 2020; 324: 799-801.
- 43) Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020; 191: 9-14.
- 44) Suh YJ, Hong H, Ohana M, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 2021; 298: E70-e80.
- 45) Hiroi Y, Ohtsu H, Uemura Y, et al. Cardiovascular Complications of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in a Japanese Registry in 2020. *Circ J* 2022; 86: 464-471.
- 46) Haberecker M, Schwarz EI, Steiger P, et al. Autopsy-Based Pulmonary and Vascular Pathology: Pulmonary Endotheliitis and Multi-Organ Involvement in COVID-19 Associated Deaths. *Respiration* 2022; 101: 155-165.
- 47) Piroth L, Cottenet J, Mariet AS, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 251-259.
- 48) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271-280.e278.
- 49) Haime MA. Pathogenesis and Treatment Strategies of COVID-19-Related Hypercoagulant and Thrombotic Complications. *Clin Appl Thromb Hemost* 2020; 26: 1076029620944497.
- 50) Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1417-1418.
- 51) Ruggeri ZM. The role of von Willebrand factor in thrombus formation. *Thromb Res* 2007; 120 Suppl 1: S5-9.
- 52) von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med* 2012; 209: 819-835.
- 53) Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight* 2020; 5.
- 54) Middleton EA, He XY, Denorme F, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood* 2020; 136: 1169-1179.
- 55) Nicolai L, Leunig A, Brambs S, et al. Immunothrombotic Dysregulation in COVID-19 Pneumonia Is Associated With Respiratory Failure and Coagulopathy. *Circulation* 2020; 142: 1176-1189.
- 56) Zhou F, Yu T, Du R, 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: 1054-1062.
- 57) Zhai Z, Li C, Chen Y, et al. Prevention and Treat-

- ment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost* 2020; 120: 937-948.
- 58) Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1747-1751.
- 59) Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
- 60) Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061-1069.
- 61) Pellicori P, Doolub G, Wong CM, et al. COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 3: Cd013879.
- 62) Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 802-810.
- 63) Lombardi CM, Carubelli V, Iorio A, et al. Association of Troponin Levels With Mortality in Italian Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: Results of a Multicenter Study. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 1274-1280.
- 64) Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 533-546.
- 65) Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5: 811-818.
- 66) Ide S, Hayama H, Asai Y, et al. Evaluation of High-Sensitivity Cardiac Troponin T Levels in Japanese Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019. *Circ J* 2021; 85: 944-947.
- 67) Deng Q, Hu B, Zhang Y, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int J Cardiol* 2020; 311: 116-121.
- 68) Gao C, Wang Y, Gu X, et al. Association Between Cardiac Injury and Mortality in Hospitalized Patients Infected With Avian Influenza A (H7N9) Virus. *Crit Care Med* 2020; 48: 451-458.
- 69) Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med* 2018; 378: 345-353.
- 70) Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19—A Case Series. *N Engl J Med* 2020; 382: 2478-2480.
- 71) Terasaka N, Matsuo Y, Kataoka H, et al. Thrombotic and Cardiovascular Events and Treatment Patterns Among Patients Hospitalized with COVID-19 in Japan: An Analysis of a Nationwide Medical Claims Database. *Cardiol Ther* 2022; 11: 297-308.
- 72) Libby P, Tabas I, Fredman G, et al. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res* 2014; 114: 1867-1879.
- 73) Coromilas EJ, Kochav S, Goldenthal I, et al. Worldwide Survey of COVID-19-Associated Arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021; 14: e009458.
- 74) Tomidokoro D, Asai Y, Hayakawa K, et al. Comparison of the clinical characteristics and outcomes of Japanese patients with COVID-19 treated in primary, secondary, and tertiary care facilities. *J Infect Chemother* 2023; 29: 302-308.
- 75) Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020; 141: 1648-1655.
- 76) Topol EJ. COVID-19 can affect the heart. *Science* 2020; 370: 408-409.
- 77) Lazzarini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis. *Eur Heart J* 2017; 38: 1717-1727.
- 78) Lazzarini PE, Laghi-Pasini F, Acampa M, et al. Systemic Inflammation Rapidly Induces Reversible

- Atrial Electrical Remodeling: The Role of Interleukin-6-Mediated Changes in Connexin Expression. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011006.
- 79) Jeffery MM, D'Onofrio G, Paek H, et al. Trends in Emergency Department Visits and Hospital Admissions in Health Care Systems in 5 States in the First Months of the COVID-19 Pandemic in the US. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 1328-1333.
- 80) Sugimoto T, Mizuno A, Yoneoka D, et al. Hospitalizations for Cardiovascular Diseases During the Early Stage of the COVID-19 Pandemic in Japan. *Circ Rep* 2022; 4: 353-362.
- 81) Morishita T, Takada D, Shin JH, et al. Trends, Treatment Approaches, and In-Hospital Mortality for Acute Coronary Syndrome in Japan During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Atheroscler Thromb* 2022; 29: 597-607.
- 82) Metzler B, Siostrzonek P, Binder RK, et al. Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage. *Eur Heart J* 2020; 41: 1852-1853.
- 83) Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, et al. Reduction in ST-Segment Elevation Cardiac Catheterization Laboratory Activations in the United States During COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2871-2872.
- 84) Mafham MM, Spata E, Goldacre R, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *Lancet* 2020; 396: 381-389.
- 85) De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, et al. Reduced Rate of Hospital Admissions for ACS during Covid-19 Outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med* 2020; 383: 88-89.
- 86) Wadhwa RK, Shen C, Gondi S, et al. Cardiovascular Deaths During the COVID-19 Pandemic in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 159-169.
- 87) Lai PH, Lancet EA, Weiden MD, et al. Characteristics Associated With Out-of-Hospital Cardiac Arrests and Resuscitations During the Novel Coronavirus Disease 2019 Pandemic in New York City. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 1154-1163.
- 88) Wu J, Mamas MA, Mohamed MO, et al. Place and causes of acute cardiovascular mortality during the COVID-19 pandemic. *Heart* 2021; 107: 113-119.
- 89) Aktaa S, Wu J, Nadarajah R, et al. Incidence and mortality due to thromboembolic events during the COVID-19 pandemic: Multi-sourced population-based health records cohort study. *Thromb Res* 2021; 202: 17-23.
- 90) Qian C, Lyu X, Zhu HD, et al. Venous thromboembolism in non-COVID-19 population during the pandemic: a nationwide multicenter retrospective survey. *J Thromb Thrombolysis* 2021; 52: 1094-1100.
- 91) Tomidokoro D, Hayama H, Okazaki T, et al. The effect of the COVID-19 pandemic on incidence and characteristics of pulmonary embolism. *Glob Health Med* 2021; 3: 122-124.
- 92) Robinson E, Boyland E, Chisholm A, et al. Obesity, eating behavior and physical activity during COVID-19 lockdown: A study of UK adults. *Appetite* 2021; 156: 104853.
- 93) Martínez-de-Quel Ó, Suárez-Iglesias D, López-Flores M, et al. Physical activity, dietary habits and sleep quality before and during COVID-19 lockdown: A longitudinal study. *Appetite* 2021; 158: 105019.
- 94) Faulkner J, O'Brien WJ, McGrane B, et al. Physical activity, mental health and well-being of adults during initial COVID-19 containment strategies: A multi-country cross-sectional analysis. *J Sci Med Sport* 2021; 24: 320-326.
- 95) Yamaguchi S, Okada A, Sunaga S, et al. Impact of COVID-19 pandemic on healthcare service use for non-COVID-19 patients in Japan: retrospective cohort study. *BMJ Open* 2022; 12: e060390.
- 96) Kobayashi K, Chin K, Umezawa S, et al. Influence of stress induced by the first announced state of emergency due to coronavirus disease 2019 on outpatient blood pressure management in Japan.

- Hypertens Res 2022; 45: 675-685.
- 97) Feitosa F, Feitosa ADM, Paiva AMG, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on blood pressure control: a nationwide home blood pressure monitoring study. *Hypertens Res* 2022; 45: 364-368.
- 98) Girerd N, Meune C, Duarte K, et al. Evidence of a Blood Pressure Reduction During the COVID-19 Pandemic and Associated Lockdown Period: Insights from e-Health Data. *Telemed J E Health* 2022; 28: 266-270.
- 99) Pengo MF, Albini F, Guglielmi G, et al. Home blood pressure during COVID-19-related lockdown in patients with hypertension. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29: e94-e96.
- 100) Ran J, Song Y, Zhuang Z, et al. Blood pressure control and adverse outcomes of COVID-19 infection in patients with concomitant hypertension in Wuhan, China. *Hypertens Res* 2020; 43: 1267-1276.
- 101) Geng L, He C, Kan H, et al. The association between blood pressure levels and mortality in critically ill patients with COVID-19 in Wuhan, China: a case-series report. *Hypertens Res* 2021; 44: 368-370.
-