

血栓性合併症を有した重症 COVID-19 患者の臨床的特徴 (第1波～第3波・後ろ向き観察研究)

宮山直樹 齋藤敬太 藤井智子

東京慈恵会医科大学附属病院集中治療部

(受付 2021年10月13日/受理 2021年11月8日)

CLINICAL CHARACTERISTICS OF CRITICALLY ILL PATIENTS WITH COVID-19 AND THROMBOEMBOLISM : A RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

Naoki MIYAYAMA, Keita SAITO, and Tomoko FUJII

Intensive Care Unit, The jikei University Hospital

Background and Objectives: Patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) are at increased risk of thrombosis. However, basic epidemiological information in the Japanese population is limited. Therefore, the purpose of this study was to assess the incidence of thromboembolic complications, the characteristics of patient background, and the outcomes of patients with severe COVID-19 during the first to the third waves of the pandemic.

Methods: We conducted a retrospective observational study of all patients who had COVID-19, as confirmed with reverse transcriptase polymerase chain reaction testing, and had been admitted to the intensive care unit (ICU) from January 1, 2020, to March 31, 2021. Patient background, thrombotic complications, and clinical outcomes were described.

Results: A total of 42 patients had been admitted to the ICU. The reason for ICU admission was acute respiratory failure for 90% of patients. The median length of stay in the ICU was 11.5 days, and the median length of stay in the hospital was 29.5 days. A total of 14 thromboembolic complications occurred in 9 of 42 (21%) patients. Thromboembolic complications included 1 case of descending aortic thrombosis, 2 cases of cerebral infarction, 6 cases of deep vein thrombosis, and 5 cases of pulmonary thromboembolism. Of the 42 patients, 23 (55%) were discharged home; 7 (17%) were transferred to another hospital, 8 (19%) died in the ICU, and 4 (10%) died in wards. The mortality rates in the ICU and in the hospital were significantly higher for patients with thromboembolic complications than for other patients.

Conclusions: In critically ill patients with COVID-19, the incidence of thromboembolic complications is high. These findings suggest a more-focused assessment on thrombotic complications is vital when caring for patients with COVID-19.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2021;136:63-68)

Key words : COVID-19 , thrombosis , prevention of deep vein thrombosis

I. 緒 言

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019, COVID-19) は、2019年12月に初めて中国・武漢で報告¹⁾されて以来、未だに世界中で猛威を

振るいつけている。COVID-19は一般的にウイルス性肺炎をきたし重症呼吸不全に進行することも多い。流行初期より、病態の重症化にはサイトカインストーム、低酸素性障害、内皮細胞障害、凝固亢進、血小板活性の増加に起因する血栓性合併

症、特に深部静脈血栓症 (Deep Venous Thrombosis; DVT)、肺血栓塞栓症 (Pulmonary Thromboembolism; PTE)、微小血管血栓症との関連が指摘されている²⁾。

また一般的に内科系・外科系の集中治療を要する重症患者ではDVT、PTEの血栓性合併症が起きやすいため、発症リスクを有意に下げる予防薬としてのヘパリン (未分画ヘパリンまたは低分子ヘパリン) 投与が推奨されている³⁾。

厚生労働省、日本血栓止血学会、日本動脈硬化学会が行ったCOVID-19関連血栓症アンケート調査⁴⁾では人工呼吸・体外式膜型人工肺を使用した重症例において血栓性合併症は13.2% (50人/326人)と報告されている。先行研究では日本人における重症COVID-19における血栓性合併症の発生率が示された。しかし、DVT予防法は血栓性合併症発生率に影響するので重要であるが、先行研究では各施設に一任されており不明であった。本研究は、集中治療を要する重症COVID-19患者の臨床的特徴、特にDVT予防法を含めた治療内容、血栓性合併症の頻度、およびその転帰を評価することで、今後の重症COVID-19診療指針に必要な情報を得ることを目的とした。

II. 対象と方法

日本国内での第1波から第3波に相当する2020年1月1日から2021年3月31日までに東京慈恵会医科大学附属病院 (以下、当院) の集中治療室 (Intensive Care Unit ; ICU) に入室した、成人のCOVID-19全患者を対象として、後ろ向き観察研究を行った。COVID-19は、Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (rt-PCR) 検査での陽性をもって確定診断とした。患者背景及び、治療経過、血栓性合併症、出血性合併症を中心とした臨床転帰に関して電子カルテ、ICUのデータベースから次の情報を収集した。患者背景：年齢、性別、身長、体重、Body Mass Index (BMI)、海外渡航歴、喫煙、併存疾患、治療経過：入室時Dダイマー、最高値Dダイマー、デキサメサゾン使用の有無、DVT予防方法、ICU在室日数、ICU退室時転帰、入院期間、退院時転帰、血栓性合併症、出血性合併症。血栓性合併症、出血性合併症は、

ルーチンでのスクリーニング検査は行わず、臨床的に疑わしいと考えられた際に造影CT、超音波 (心臓、下肢)、頭部単純CT、頭部MRI等の必要と考えられる検査が行われた。出血性合併症の大出血については国際血栓止血学会で用いられている『1. 致命的な出血、2. 頭蓋内、脊髄内、眼内、後腹膜内、関節内、心膜内、筋肉内などの重要な部位や臓器における症候性出血、3. ヘモグロビン値が2.0 g/dL以上低下した出血、または2単位以上の全血または赤血球の輸血が必要、のいずれかを満たすもの』という定義⁵⁾を用い、それ以外の大出血に当てはまらないが一時的に抗凝固療法を中止したものを小出血と定義した。

収集データは、名義・尺度変数はカウント数とパーセント (%) で、連続変数は中央値と四分位範囲 (IQR) で表示した。血栓性合併症が発生した患者のグループと発生しなかった患者のグループの差について、フィッシャーの正確確率検定またはマン・ホイットニーのU検定を行った。統計学的な有意差の基準は $p < 0.050$ とした。

血栓性合併症のイベント数が少なかったため、多変量で調整した解析は行わなかった。

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (文部科学省・厚生労働省平成29年3月8日一部改訂) に従い、東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認 (32-178(10259)) を受けて実施された。対象患者からの同意取得は、情報公開の上でオプトアウトが認められた。

III. 結 果

研究対象期間中42名の重症COVID-19患者がICUに入室した。対象患者全体では、ICU入室時年齢の中央値は72歳 (四分位範囲 [62.0, 75.0])、37名 (88%) が男性であった。BMIの中央値は24.0 (21.5, 28.9) であった。入室理由は呼吸不全38名 (90%)、緊急透析2名 (5%)、術後管理2名 (5%) であった。COVID-19の発症からICU入室までの中央値は9.5日 (8.0, 12.8) であった。

ICU在室日数の中央値は11.5日 (5.3, 19.8) で、入院期間の中央値は29.5日 (19.3, 44.8) であった。退院時転帰は自宅退院23名 (55%)、転院7名 (17%)、ICU死亡8名 (19%)、病棟死亡4名 (10%)

であった。

血栓性合併症は延べ14件、9/42名（21%）に発生した。内訳は、下行大動脈血栓症が1件、脳梗塞が2件、DVTが6件、PTEが5件であった。なお、3名に発症した血栓症（下行大動脈血栓症1名、PTE/DVT 2名）はICU入室時点で診断がついていた。

血栓性合併症の有無別に集計したICU入室時の

患者背景をTable 1に、ICUでの治療と臨床転帰をTable 2に示す。

全患者に対して入室から24時間以内に何らかのDVT予防策が開始された（ヘパリンカルシウム皮下注射10,000単位/day 31名、治療量ヘパリン持続静注8名 [心房細動4名、下行大動脈血栓症1名、PTE/DVT 2名、内頸静脈血栓の既往1名]、間欠的空気圧迫2名 [帝王切開術後1名、高度血

Table 1. Patient characteristics at the time of admission to the ICU

| | 血栓性合併症なし (n=33) 中央値 (四分位範囲), n (%) | 血栓性合併症あり (n=9) 中央値 (四分位範囲), n (%) | p 値 |
|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--------|
| 年齢, y (median [IQR]) | 71.0 [62.0, 75.0] | 73.0 [72.0, 78.0] | 0.282 |
| 性別, 男性 (median [IQR]) | 28 (84.8) | 9 (100.0) | 0.507 |
| 身長, cm (median [IQR]) | 166.0 [162.0, 173.0] | 165.0 [161.0, 174.4] | 0.988 |
| 体重, kg (median [IQR]) | 67.0 [60.0, 83.0] | 62.6 [52.0, 68.8] | 0.334 |
| BMI, kg/m ² (median [IQR]) | 24.4 [21.9, 29.0] | 22.6 [20.0, 23.8] | 0.154 |
| 海外渡航歴 (%) | 2 (6.1) | 0 (0.0) | >0.999 |
| 喫煙者 (%) | 12 (50.0) | 5 (62.5) | 0.838 |
| 併存疾患 | | | |
| 陳旧性心筋梗塞 (%) | 3 (9.1) | 1 (11.1) | >0.999 |
| 慢性心不全 (%) | 2 (6.1) | 0 (0.0) | >0.999 |
| 高血圧 (%) | 19 (57.6) | 6 (66.7) | 0.913 |
| 心房細動 (%) | 4 (12.1) | 0 (0.0) | 0.647 |
| 末梢血管疾患 (%) | 2 (6.1) | 0 (0.0) | >0.999 |
| 糖尿病 (%) | 10 (30.3) | 3 (33.3) | >0.999 |
| 脂質異常症 (%) | 16 (48.5) | 2 (22.2) | 0.302 |
| 脳血管疾患 (%) | 5 (15.2) | 1 (11.1) | >0.999 |
| 慢性閉塞性肺疾患 (%) | 4 (12.1) | 2 (22.2) | 0.818 |
| 慢性腎臓病 (%) | 5 (15.2) | 1 (11.1) | >0.999 |
| 悪性腫瘍 (%) | 9 (27.3) | 5 (55.6) | 0.231 |
| 入室時Dダイマー, μg (median [IQR]) | 1.9 [1.3, 4.1] | 2.3 [1.9, 26.2] | 0.089 |
| デキサメサゾン (%) | 24 (72.7) | 5 (55.6) | 0.561 |

Table 2. Treatment in the ICU and patient outcomes

| | 血栓性合併症なし a (n=33) 中央値 (四分位範囲), n (%) | 血栓性合併症あり (n=9) 中央値 (四分位範囲), n (%) | p 値 |
|----------------------------|--|---|--------|
| ICUでの治療経過 | | | |
| DVT予防 (%) | | | 0.394 |
| ヘパリン持続静注 | 5 (15.2) | 3 (33.3) | |
| 未分画ヘパリン皮下注射 | 26 (78.8) | 5 (55.6) | |
| 間欠的空気圧迫 | 1 (3.0) | 1 (11.1) | |
| 弾性ストッキング | 1 (3.0) | 0 (0.0) | |
| Dダイマー最高値 (median [IQR]) | 5.7 [2.4, 11.3] | 44.8 [15.7, 100.0] | <0.001 |
| 転帰 | | | |
| 出血性合併症 (%) | 4 (12.1) | 3 (33.3) | 0.313 |
| ICU在室日数 (median [IQR]) | 10 [5, 15] | 20 [6, 27] | 0.182 |
| ICU死亡率 (%) | 3 (9.1) | 5 (55.6) | 0.008 |
| 入院期間 (median [IQR]) | 29 [19, 44] | 32 [21, 45] | 0.602 |
| 院内死亡率 (%) | 5 (15.2) | 7 (77.8) | 0.001 |

小板減少1名], 弾性ストッキング1名 [急性大動脈解離上行置換術後]).

血栓性合併症を発生した患者は発生しなかった患者と比べて, 統計学的有意差は示さなかったものの, 悪性腫瘍の既往が多かった. また, 治療経過の特徴としては, 統計学的有意差をもってDダイマー最高値が高く, ICU死亡率, 院内死亡率もともに高かった. 統計学的有意差はなかったが, ICU在室日数は長い傾向にあった.

出血性合併症は7名が発症し, 小出血4名, 大出血3名 (脳出血1名, 輸血を要した下血2名) であった.

IV. 考 察

1. 血栓性合併症発生率

本研究において, 重症COVID-19患者に対して一般的な重症患者と同様のDVT予防を施行していたにも関わらず, 血栓性合併症の頻度は21%と高かった.

COVID-19流行初期より, 重症COVID-19患者における血栓性合併症の発生頻度は20~30%と高い報告がされていた⁶⁾⁷⁾. その後大規模研究やシステマティックレビューが発表され⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾, ICUのCOVID-19患者における血栓性合併症の発生率は30%前後であった. 今回我々が行った単施設後ろ向き研究では, それらの研究結果に比べてわずかに低かった.

日本国内からの報告は, 厚生労働省, 日本血栓止血学会, 日本動脈硬化学会がCOVID-19関連血栓症アンケート調査を行い, 結果を報告している⁴⁾. 日本国内109施設の調査で, 血栓性合併症は人工呼吸器/体外式膜型人工肺使用された重症患者において13.2%と報告されている. 筆者らは感染対策上, 造影CTなどの検査施行へのハードルが高さが影響していると指摘している. ルーチンで血栓性合併症の検索をしていないので, 調査対象施設での診断検査 (造影CT検査) の閾値に依存する. 当院ICUではコロナ患者であっても比較的積極的にCT検査をして検出した可能性はある. 一方, 諸外国の報告よりも発生率がやや低いことは共通しており, 重症COVID-19患者の血栓性合併症の発生に民族的な差異があるかどうか, 大規模

データでの検証が期待される.

2. 血栓性合併症を有した患者の臨床的特徴と転帰

今回抽出したデータの中で一般的な血栓性合併症のリスク因子¹¹⁾として, 悪性腫瘍, BMI>30の肥満, 70歳以上の高齢者, 心不全, 呼吸不全の併存疾患がある. 患者背景に関して, いずれも統計学的有意差はなかったものの, わずかに高齢であり, 悪性腫瘍は血栓性合併症を発生した患者で多い傾向にあった. サンプルサイズが少なく, 検出力が低かった可能性がある.

COVID-19患者において, 入院時のDダイマー上昇が血栓性合併症併発の独立リスク因子として挙げられてる研究⁸⁾がある. 今回の研究では, 血栓性合併症を発生した群で, 統計学的有意差はなかったものの入室時Dダイマーも高い傾向にあり ($p=0.089$), 早期血栓性合併症の診断につながる可能性がある. また, 同群でDダイマー最高値は明らかに高値であり, その推移を注意深く追って行くことが重要であると考えられる.

血栓性合併症を併発した9名のうち, 血栓性合併症が直接の死因になったのは1名 (11%) だけであったが, 血栓性合併症が起こった患者の院内死亡率は78% (7/9) と非常に高かった. 重症COVID-19患者が血栓性合併症を併発すると致死的となりうることに, 特に注意を払うべきである.

3. 血栓性合併症の予防法

低分子ヘパリンは一部の手術後を除き日本では保険適応外であることから, 当院ICUでは原則として血栓性合併症予防にヘパリンカルシウム10,000単位/dayの投与を行っている. 心房細動の既往, PTE/DVTの治療歴や既往がある患者に対しては, 治療量のヘパリン持続静注の投与を行っている.

COVID-19患者では血栓性合併症の頻度は高いことが懸念され始めてから, 予防的投与量を超える抗凝固療法の必要性が議論されてきた¹²⁾. 国際血栓止血学会は暫定のガイド¹³⁾として, 重症患者に対する未分画ヘパリンや低分子ヘパリンの予防投与を推奨した. 2021年4月時点の米国血液学会リビングガイドライン¹⁴⁾では, 重症COVID-19患者における血栓性合併症予防として, 予防量(エ

ノキサパリン40 mg/day相当)もしくは中等量(エノキサパリン1 mg/kg/day相当)の低分子ヘパリン使用を強く推奨していた。その後、国際共同ランダム化比較試験(アジア・オセアニア, 北米, 南米, 欧州) REMAP-CAP, ATTACC, ACTIV-4a¹⁵⁾が発表され、重症COVID-19患者に対して治療量のヘパリン(未分画ヘパリン, 低分子ヘパリンともに含む)を用いた抗凝固療法は、予防量・中等量のヘパリン(未分画ヘパリン, 低分子ヘパリンともに含む)を用いた抗凝固療法と比較して、血栓性合併症の発生率は減少させるか同程度であったものの、むしろ大出血の発生率を上昇させ、患者の生命予後は改善しなかったことが報告された。

またイランの多施設ランダム化比較試験INSPIRATION trial¹⁶⁾では、中等量のエノキサパリンを用いた抗凝固療法と、予防量のエノキサパリンを用いた抗凝固療法と比較するも、血栓性合併症の発生率、生命予後の改善をもたらさなかったと報告した。

これら2つの大規模臨床試験の結果より、重症COVID-19患者においては、ルーチンで予防量を超えた抗凝固療法を行うことは避けるべきであることを示唆している。

また、本研究で観察された出血性合併症の発生(7.1%)はこれらの臨床試験¹⁵⁾¹⁶⁾と比較すると高いことから、血栓性合併症と同じく出血性合併症についても注意深く観察することが必要であり、やはりルーチンで予防量を超える抗凝固薬の投与は控えることが望ましいと考える。

低分子ヘパリンの方が、未分画ヘパリンよりDVT発生率が低いという報告¹⁷⁾もあり、諸外国の研究結果の中心となっている低分子ヘパリンでのデータをそのまま日本国内で一般的DVT予防に用いられる未分画ヘパリンに当てはめることはできない。現状では他の先進国と同様に予防量の低分子ヘパリンを用いることが妥当かと思われる。今後日本においても、重症患者に対するDVT予防としての低分子ヘパリンの保険適応が待たれるところである。

本研究で一般的な重症患者に対する予防的抗凝固療法を行いながらも、血栓性合併症が起きた患者の生命予後は悪かった。よって、Dダイマー上

昇と合わせて低酸素血症の進行などの臨床的に疑わしい場合には、適切かつ迅速な検査・診断・治療を行っていくことが、臨床現場でとるべき方針となる。

V. 結 語

重症COVID-19患者における血栓性合併症の頻度は21%と高く、血栓性合併症を生じた患者の予後は不良であった。Dダイマーや血栓性合併症に焦点を当てて臨床所見を観察し、早期診断と出血性合併症に注意した抗凝固療法が重要と考える。

著者の利益相反(conflict of interest: COI) 開示:
本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020; 92: 401-2.
- 2) Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020; 135: 2033-40.
- 3) Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, Murad MH, Cade J, Cook DJ. Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 2013; 41: 2088-98.
- 4) 堀内久徳, 森下英理子, 浦野哲盟, 横山健次. COVID-19関連血栓症アンケート調査の最終結果報告. *日血栓止血誌.* 2021; 32: 315-29
- 5) Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 692-4.
- 6) Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, K M Kant, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191: 145-7
- 7) Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation.* 2020; 142: 184-6.
- 8) Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in hospitalized patients

- with COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*.2020; 324:799-801.
- 9) Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of venous thromboembolism and bleeding among hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2021; 159: 1182-96
 - 10) Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020; 29: 100639
 - 11) Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 2450-7.
 - 12) Thachil J, Juffermans NP, Ranucci M, Connors JM, Warkentin TE, Ortel TL, et al. ISTH DIC subcommittee communication on anticoagulation in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 2138-44.
 - 13) Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1023-6.
 - 14) Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: May 2021 update on the use of intermediate intensity anticoagulation in critically ill patients. *Blood Adv*. 2021; 5: 872-88
 - 15) Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, Lawler PR, Berger JS, Gong MN, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 385:777-89.
 - 16) Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, et al. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA*. 2021; 325: 1620-30
 - 17) Fernando SM, Tran A, Cheng W, Sadeghirad B, Arabi YM, Cook DJ, et al. Venous Thromboembolism prophylaxis in critically ill adults - A systematic review and network meta-analysis. *Chest*. 2021 Aug 19;S0012-3692(21)03688-6. Online ahead of print.