

## CTによる新型コロナウイルスおよびコロナワクチンに関連する 心臓後遺症の包括的評価法の確立

**背景:** 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19, 以下コロナ) が軽快した後も、息切れや胸痛など後遺症状 (コロナ後遺症) に悩む患者がおり、その包括的診断法はいまだ確立されていない。

**目的:** 本研究は、コロナによる心血管後遺症が疑われる患者を対象に、CTを用いた心血管後遺症の包括的評価の有用性について検証した。

**方法:** 2021年6月から2023年3月までに北海道循環器病院のコロナ心臓後遺症専門外来を受診したコロナ感染後の患者を対象とし、心血管後遺症が疑われて冠動脈CTを含む全身の造影CTが予定された患者を前向きに登録した。CTで冠動脈病変や遅延造影の有無による心筋障害評価を行い、予後調査も行った。

**結果:** 研究参加の同意が得られた108名のうち、実際にCT撮像された100名を解析対象にした。研究参加者の年齢の中央値は41歳で、冠動脈CTでは11名に冠動脈の有意狭窄病変が見られ、42名が遅延造影あり群に分類された。中央値703日 (四分位範囲371～772日) のフォローアップ期間の中で、5名にイベント発生が見られ、その内訳は死亡が1名、非致死性心筋梗塞が1名、準緊急での冠血行再建を要する不安定狭心症が1名、入院を要する心不全増悪が2名であった。イベント発生が見られたのは全例とも遅延造影あり群であった (P=0.011)。

**結論:** コロナ心血管後遺症が疑われる患者にCTで心血管病変の包括的評価を行ったところ、冠動脈病変が11%にみられ、さらに心筋障害は42%にみられた。さらに心筋障害を合併した患者では有意に心血管イベントが多く、CTを用いた心血管後遺症の包括的評価は予後層別化にも有用であった。

※～※※※ ※  
相川 忠夫, 真鍋 徳子

### 緒 言

2019年末から世界中で感染が急拡大した新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による感染症 (COVID-19, 以下コロナ) に関して、ワクチンや抗ウイルス薬の開発と普及によって重症化・死亡リスクは大きく減少した。一方、コロナ感染が軽快した後も約40%の患者は息切れが続き、また約20%は胸痛や動悸といった

後遺症状を自覚すると報告されている<sup>1)</sup>。Post-acute COVID (PASC) や long COVID とも呼ばれるコロナ後遺症として生じる息切れや胸痛は100～200日を超えても持続することがあり<sup>2)</sup>、対症療法のみ行われているのが現状である。2021年12月に厚生労働省からCOVID-19罹患後症状のマネジメントにおける診療の手引きが発表され、2023年10月に第3.0版へ改訂されたが<sup>3)</sup>、それによると心血管後遺症が疑われる患者では、まずかかりつけ医が問診と身体診察を行い、①胸部X線写真や心電図の異常、②血液検査でBNP 100 pg/mLもしくはNT-proBNP 400 pg/mL以上の上昇、③失神歴の少なくとも一つがある場合には

※自治医科大学附属さいたま医療センター  
放射線科  
※順天堂大学医学部附属順天堂医院  
循環器内科  
※※北海道循環器病院 循環器内科

## CTによる新型コロナウイルスおよびコロナワクチンに関連する心臓後遺症の包括的評価法の確立

循環器専門医に紹介し、さらなる精査を進めるアルゴリズムが提案されている。さらに専門医・拠点病院では症状から疑う疾患に応じて各種検査を行い、虚血性心疾患、心不全、心筋炎・心膜炎、不整脈、血栓塞栓症の鑑別と治療を行うことが推奨されている。また、2022年に米国心臓病学会（ACC）からもコロナ関連の心血管合併症やコロナ心血管後遺症のマネジメントに関するエキスパートコンセンサスが発表されたが<sup>4)</sup>、まずは血液検査、心電図、胸部X線写真に加えて心エコー、胸部CT、ホルター心電図、呼吸機能検査を行うことが勧められている。これらの検査で心臓の異常がみられる場合には、循環器専門医が症状に応じてさらに各種検査を追加するアルゴリズムが提案されている。いずれにおいても、コロナ後遺症の中に隠れている治療可能な循環器疾患を見つけることを主眼としているが、包括的診断法はいまだ確立されていない。

コロナ感染による心筋障害の発症機序として、SARS-CoV-2がACE2（アンジオテンシン変換酵素2）受容体を介して心筋細胞や血管内皮細胞の細胞質内に侵入することによる直接障害、サイトカインストームで引き起こされる全身の炎症および血液凝固カスケードの活性化を介した血栓形成や血管炎、異常な自己免疫応答を誘因とした心筋梗塞（心筋虚血）や心筋炎などが想定されている<sup>5)</sup>。また、剖検や生検による心筋病理組織の検討からは心筋内微小血管の血栓の関与も示唆されている<sup>6-8)</sup>。コロナ感染軽快後に心臓の核磁気共鳴画像（MRI）を撮像して心筋障害を認める頻度は7-32%と報告されており<sup>9,10)</sup>、コロナによる心血管後遺症は将来の心不全発症リスクにもなり得るため<sup>11)</sup>、適切な診断によるコロナ心血管後遺症の実態把握が重要である。心臓MRIは撮像の際に造影剤を併用することで心筋障害を視覚的に評価できるため、非侵襲的な心筋障害評価のゴールドスタンダードとされており、コロナ後遺症として何らかの胸部症状がある場合に心臓MRIを撮像することで心筋障害の評価や鑑別診断に役立てることができる。一方、MRIの撮像時間は40～60分と長く、実施可能施設も限られるため、コロナ心血管後遺症の評価に心臓MRIが広く用いられているとは言い難い。

これまで我々はコンピュータ断層撮像（computed tomography: CT）による心筋障害評価法の有用性を

報告してきた<sup>12-14)</sup>。CT用ヨード造影剤を投与してから6-15分後に遅延相を撮像すると、MRIの遅延造影と同様に心筋障害を視覚的に評価できる<sup>12,15)</sup>。さらにコロナ後遺症においては、CTを用いると肺炎や冠動脈疾患など全身の合併症を一度に評価できる利点もあるが、その臨床的有用性は明らかでない。

### 目 的

本研究は、コロナによる心血管後遺症が疑われる患者を対象に、CTを用いた心血管後遺症の包括的評価の有用性について検証した。

### 方 法

#### 対象

2021年6月から2023年3月までの間に鼻咽頭スワブもしくは唾液検体によるCOVID-19 PCR検査で陽性と診断され、自宅や病院での療養終了後も持続する胸痛、息切れ、動悸など何らかの胸部症状があり、北海道循環器病院の新型コロナウイルス心臓後遺症専門外来（コロナ心臓後遺症外来）を受診した18歳以上の患者のうち、血液検査や心電図、心エコーを受けた後に心血管後遺症が疑われ、冠動脈CTを含む全身の造影CTが予定された患者を前向きに登録した。研究プロトコルは研究開始前に北海道循環器病院内に設置された倫理審査委員会の承認を受けた後に（院内承認番号2021-3）、UMIN臨床試験登録システムに登録された（登録番号UMIN000044762）。全ての研究参加者から文書によるインフォームドコンセントを取得した。

#### CTによる心筋障害評価

全ての研究参加者は、研究登録後に冠動脈CTと全身CTの撮像に追加して、心臓の遅延造影像を撮像した。CT撮像には256列CTスキャナー（Revolution CT, GE Healthcare社製、Waukesha, WI, USA）を用いた。冠動脈CT撮像のため、CT撮像4分前に短時間作用型のニトログリセリンスプレー剤を舌下投与し、研究参加者の心拍数が65/分以上であればCT撮像2分前に長短時間作用型β遮断薬のランジオロール（0.125mg/kg）を静脈内投与した。冠動脈CTと全身CTを撮像した後に、体重当たりの造影剤総投与量が600mgヨード量/kgとなるように造影剤を追

加投与し、造影剤投与 6 分間後に心電図同期下で心臓の遅延造影像を撮像した。遅延造影像の撮像パラメータは以下の通りである：detector configuration, 256 × 0.625 mm; slice thickness, 0.625 mm; rotation time, 0.28 s; tube voltage, 100 kV; tube current-time products 250-500 mAs (range) with tube current modulation.

収集した CT データのうち、心電図 RR 間隔 75% 時点のデータを使用し、GE Healthcare 社ディープラーニング画像再構成アルゴリズム (deep learning imaging reconstruction algorithm) の TrueFidelity を用いて画像再構成した。左室心筋の遅延造影の壁深達度は、壁厚に占める割合が 0%, 1-25%, 26-50%, 51-75%, 76-100% と 5 つのカテゴリーに分類し、遅延造影パターンは心内膜側、心筋中層、心外膜側、貫壁性の 4 つのカテゴリーに分類した。これらを米国心臓協会 (AHA) 左室 17 セグメント毎に評価し、いずれかのセグメントで遅延造影の左室心筋壁深達度が 26% 以上である場合に遅延造影ありとし、遅延造影の壁深達度 25% 以下であれば遅延造影なしとした。

#### 心エコーによる評価

心エコーの実施と計測は、CT 結果を盲検化された臨床検査技師が行った。左室駆出率の計測は、左室二腔像と左室四腔像を用いた biplane method of disk 法で行った。

#### 統計解析

連続変数は特に記載がなければ、中央値と四分位範囲で表記した。二群間の連続変数は、Wilcoxon 2 標

本検定で比較し、カテゴリー変数は Fisher の正確検定で比較した。また、CT 検査後の心血管イベント (死亡、致死性不整脈、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、入院を要する不安定狭心症もしくは心不全、心筋梗塞と脳卒中を除く血栓塞栓イベントのいずれか) の発生について生存時間分析を行い、遅延造影あり群となし群の比較をログランク検定で行った。P 値が 0.05 未満を統計学的有意とした。全ての統計解析は JMP Pro 17.0.0 (SAS 社) で行った。

## 結 果

### 患者背景

研究参加の同意が得られた 108 名のうち、実際に CT 撮像された 100 名を解析対象にした。研究参加者の年齢の中央値は 41 歳 (四分位範囲 32 ~ 50 歳, 範囲 18 ~ 80 歳) で、54 名が女性であった。コロナ感染のために入院療養を必要としたのは 41 名で、そのうち 15 名が酸素投与を受け、1 名がコロナ感染に伴う人工呼吸器管理を受けていた。既往歴について、高血圧症は 19 名、脂質異常症は 22 名、糖尿病は 6 名、冠動脈疾患は 3 名、陈旧性心筋梗塞は 1 名であった。外来初回受診時にみられた後遺症状の男女別比較を図 1 に示す。後遺症状として最も多いのが息切れ (76 名) で、次に動悸 (73 名)、胸痛 (64 名)、全身倦怠感 (57 名)、集中力低下 (40 名)、意欲低下 (38 名)、頭痛 (36 名)、記憶力低下 (36 名)、不眠 (29 名)、咳嗽 (22 名)、脱毛 (17 名)、嗅覚障害 (17 名)、熱 (15 名)、喀痰 (15 名)、味覚障害 (15 名)、下痢 (11 名)、咽頭痛 (9 名)、嘔気 (7 名) であった。

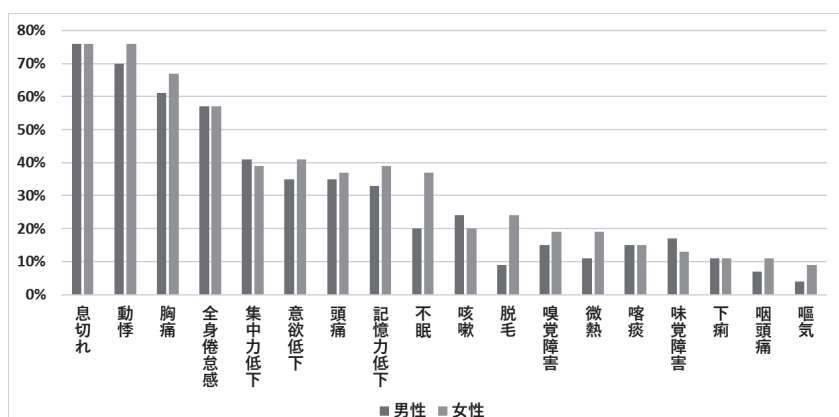


図 1 外来初回受診時にみられた後遺症状の男女別比較

## CTによる新型コロナウイルスおよびコロナワクチンに関連する心臓後遺症の包括的評価法の確立

### CT 結果

コロナ陽性判定を受けた日から CT 撮像日までの間隔は、中央値で 87 日（四分位範囲 53 ~ 177 日）であった。冠動脈 CT では 11 名に冠動脈の有意狭窄病変が見られた。100 名のうち、全例で遅延造影の有無を評価可能であり、42 名が遅延造影あり群に分類された。遅延造影の有無による患者背景の比較を表 1 に示す。AHA 左室 17 セグメントのうち、遅延造影陽性像は心基部～心中部の下壁～下側壁で多く認められた。98 名がフォローアップ調査に同意し、中央値 703 日（四分位範囲 371 ~ 772 日）のフォローアップ期間の中で、5 名にイベント発生が見られ、その内訳は死亡が 1 名、非致死性心筋梗塞が 1 名、準緊急での冠血行再建を要する不安定狭心症が 1 名、入院を要する心不全増悪が 2 名であった。イベント発生が見られたのは全例とも遅延造影あり群であった（ $P=0.011$ 、図 2）。

### 結 論

本研究では、コロナ心血管後遺症が疑われる患者に CT で心血管病変の包括的評価を行ったところ、冠動脈病変が 11% にみられ、さらに心筋障害は 42% にみられた。さらに心筋障害を合併した患者では有意に心血管イベントが多く、CT を用いた心血管後遺症の包括的評価は予後層別化にも有用であった。

### 今後の展望

今後は患者背景の調整やアンケート調査による自覚症状の改善などについても検討を進めていく予定である。また本研究で検証した CT による冠動脈病変と心筋障害の同時評価は、コロナワクチンに関連した急性期の心筋障害評価にも応用可能であった<sup>16)</sup>。今後はほかの心筋炎などによる心筋障害評価にも応用検討していきたい。

表 1 心臓の遅延造影の有無による患者背景の比較

	遅延造影なし (n=58)	遅延造影あり (n=42)	P value
年齢	37 (31-48)	45 (36-57)	0.033
男性	28 (48%)	18 (43%)	0.69
冠動脈疾患の既往	0 (0%)	3 (7%)	0.071
後遺症による胸痛	41 (71%)	23 (55%)	0.14
後遺症による息切れ	45 (78%)	31 (78%)	0.81
NT-proBNP (pg/mL)	21 (10-39)	40 (22-89)	0.002
TnT (pg/mL)	4 (3-6)	5 (3-7)	0.12
LVEF (%)	63 (59-65)	63 (59-66)	0.65
コロナ陽性と CT 撮像 までの間隔 (day)	89 (52-165)	82 (54-179)	0.95
冠動脈 CT で狭窄度 50%以上の病変	5 (9%)	6 (14%)	0.52

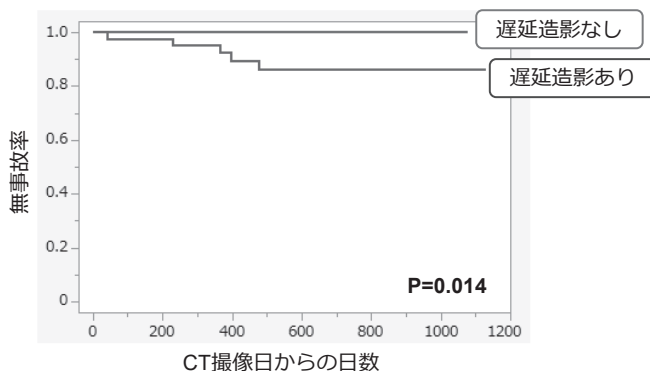


図 2 心臓の遅延造影の有無によるイベントの比較

## 謝 辞

本研究は公益財団法人榊原記念財団の 2022 年度第 20 回榊原記念研究助成を受けた。本研究の実施にあたり多大なるご支援を賜り、厚く感謝申し上げます。

## 参考文献

- 1) Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021;27:601-615.
- 2) Ballering AV, van Zon SKR, Olde Hartman TC, Rosmalen JGM. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet* 2022;400:452-461.
- 3) 厚生労働行政推進調査事業費補助金振興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント 第 3.0 版. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001159305.pdf> から入手可能
- 4) Gluckman TJ, Bhave NM, Allen LA et al. 2022 ACC expert consensus decision pathway on cardiovascular sequelae of COVID-19 in adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1717-1756.
- 5) Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J* 2022;43:1157-1172.
- 6) Pellegrini D, Kawakami R, Guagliumi G et al. Microthrombi as a major cause of cardiac injury in COVID-19: a pathologic study. *Circulation* 2021;143:1031-1042.
- 7) Bois MC, Boire NA, Layman AJ et al. COVID-19-associated nonocclusive fibrin microthrombi in the heart. *Circulation* 2021;143:230-243.
- 8) Aikawa T, Ogino J, Hirofuji A, Oyama-Manabe N. Microvascular thrombi in recurrent myocardial injury after coronavirus disease 2019 infection. *Eur Heart J* 2021;42:3804.
- 9) Kravchenko D, Isaak A, Zimmer S et al. Cardiac MRI in patients with prolonged cardiorespiratory symptoms after mild to moderate COVID-19. *Radiology* 2021;301:E419-E425.
- 10) Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1265-1273.
- 11) Friedrich MG, Cooper LT. What we (don't) know about myocardial injury after COVID-19. *Eur Heart J* 2021.
- 12) Aikawa T, Oyama-Manabe N, Naya M et al. Delayed contrast-enhanced computed tomography in patients with known or suspected cardiac sarcoidosis: a feasibility study. *Eur Radiol* 2017;27:4054-4063.
- 13) Aikawa T, Koyanagawa K, Oyama-Manabe N, Anzai T. Cardiac sarcoidosis mimicking myocardial infarction: a comprehensive evaluation using computed tomography and positron emission tomography. *J Nucl Cardiol* 2020;27:1066-1067.
- 14) Tsuneta S, Oyama-Manabe N, Hirata K et al. Texture analysis of delayed contrast-enhanced computed tomography to diagnose cardiac sarcoidosis. *Jpn J Radiol* 2021;39:442-450.
- 15) Ohta Y, Kitao S, Yunaga H et al. Myocardial delayed enhancement CT for the evaluation of heart failure: comparison to MRI. *Radiology* 2018;288:682-691.
- 16) Aikawa T, Ogino J, Kita Y, Funayama N, Oyama-Manabe N. Non-infectious endocarditis and myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination. *Eur Heart J Case Rep* 2022;6:ytab533.

CTによる新型コロナウイルスおよびコロナワクチンに関連する心臓後遺症の包括的評価法の確立

## COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR SEQUELAE AFTER COVID-19 INFECTION AND VACCINATION USING COMPUTED TOMOGRAPHY

※～※※※ ※  
Tadao AIKAWA, Noriko OYAMA-MANABE

※ Department of Radiology, Jichi Medical University Saitama Medical Center

※※ Department of Cardiovascular Biology and Medicine, Juntendo University  
Graduate School of Medicine

※※※ Department of Cardiology, Hokkaido Cardiovascular Hospital

**BACKGROUND:** Post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) have been recognized as a serious complication of SARS-CoV-2 infection. Although evidence-based care for PASC is evolving, a comprehensive diagnostic approach for PASC patients with chest pain has not yet been established.

**OBJECTIVE:** This study aimed to investigate the usefulness of comprehensive cardiovascular evaluation by CT in patients with suspected cardiovascular PASC.

**METHODS:** We prospectively enrolled patients with suspected cardiovascular PASC who visited the outpatient unit for cardiovascular PASC at Hokkaido Cardiovascular Hospital from June 2021 to March 2023 and were scheduled for systemic contrast-enhanced CT including coronary CT. Myocardial damage was assessed by delayed contrast-enhanced CT (DECT). A prospective follow-up was also performed.

**RESULTS:** Of the 108 patients who agreed to participate in the study, 100 patients who actually underwent CT imaging were included in the analysis. The median age of the study participants was 41 years, and 42 patients were classified in the positive DECT group. During a median follow-up of 703 days (interquartile range 371-772 days), five patients experienced cardiovascular adverse events, including one death, one non-fatal myocardial infarction, one unstable angina requiring revascularization, and two worsening heart failure requiring hospitalization. All events occurred in the positive DECT group ( $P=0.011$ ).

**CONCLUSIONS:** Comprehensive cardiovascular evaluation by CT revealed coronary artery disease in 11% of patients with suspected cardiovascular PASC and myocardial involvement in 42% of the patients. Furthermore, patients with PASC and myocardial damage had significantly more cardiovascular events, suggesting that comprehensive cardiovascular evaluation by CT was useful for prognostic stratification in patients with suspected cardiovascular PASC.