

# コロナ禍での慢性腎臓病・高血圧の 診療と最近の話題

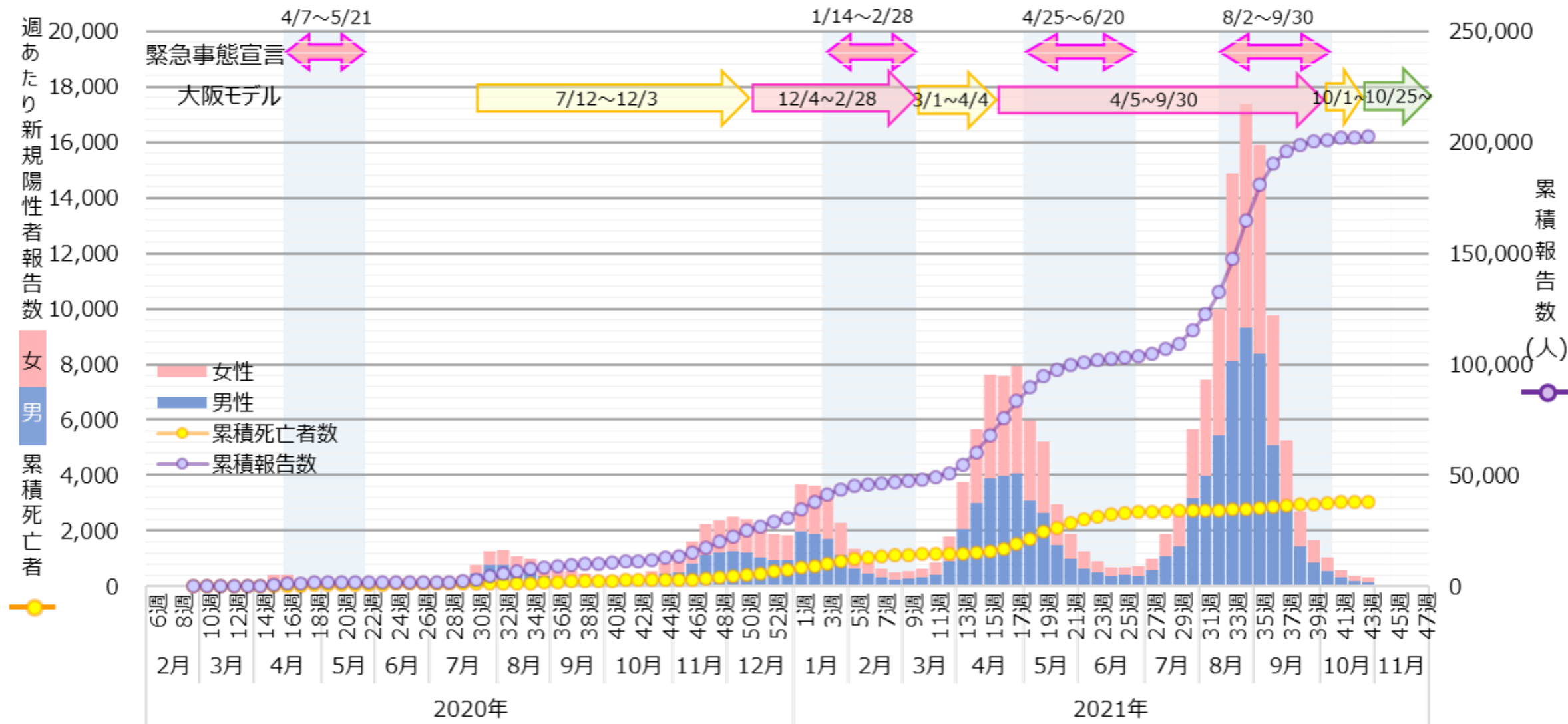
大阪市立総合医療センター腎臓高血圧内科  
小西啓夫

# COI 開示

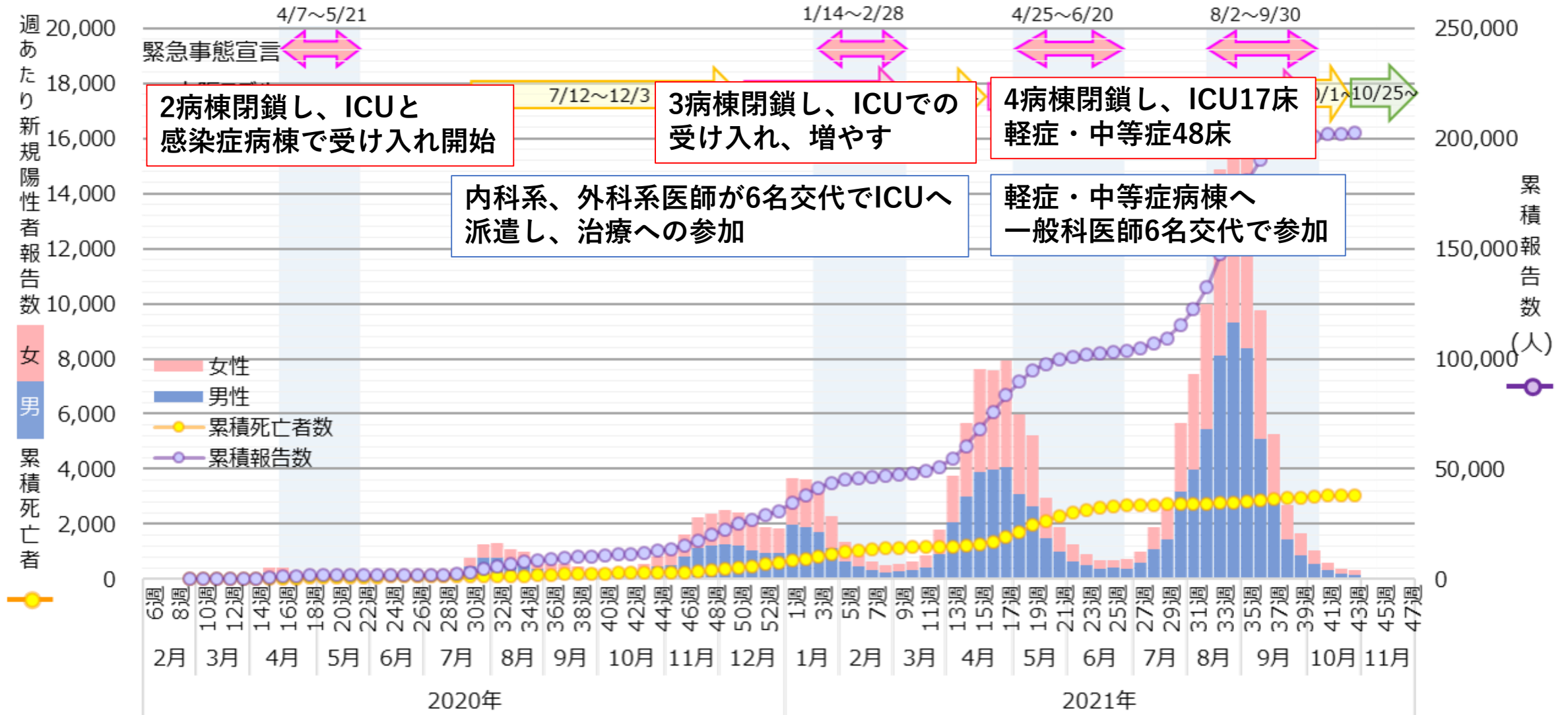
発表者名： 小西 啓夫  
□研究倫理・医療倫理に関する研修を受講しました

- 過去3年間において
- 演題発表内容に関連し、発表者らに開示すべき**COI関係にある企業**などはありません。

# 大阪府のコロナの情勢



# 大阪府のコロナの情勢と当院での対応



# 第1波、第2波における腎臓高血圧内科

- 第1波では、救急受け入れ停止に伴い、緊急透析や急性腎障害患者の減少
- 初来初診患者の減少、再診患者の減少（薬診、来院間隔の延長）
- 第2波では、救急、手術、診療を普段通りで、COVID-19 患者受け入れ
- 昨年4-8月期では外来は初診40%減、再診10%減。入院は22%の減少
- 第2波から内科系・外科系医師を6名ずつを、順次ICUに派遣（当科もこれまで6名を1か月ずつ派遣）
- 昨年8-9月は、入院に関しては10 %の減少。腎生検は4-10月は3割減少。
- COVID-19陽性透析患者に関しては、当院ではICUで対応
- ネフローゼ症候群や急速進行性糸球体腎炎症候群は、普段と同じ治療

## 第3、4、5波における腎臓高血圧内科

- 第3、4、5波では、救急受け入れは停止はせず、急性腎障害患者は受け入れ
- 初来初診患者の元の数に近づくが、再診患者はやや減少
- 第4、5波では、救急や手術は、受け入れできない症例も多数
- 第4、5波では内科系・外科系医師を6名ずつを、順次ICUに派遣し、さらに軽中等症病棟へ、一般科より6名の医師派遣（当科も2名を1か月派遣）
- COVID-19陽性透析患者に関しては、当院ではICUで対応
- 第4、5波では、腎臓高血圧内科入院患者数の減少はなし
- 腎生検症例も例年通りに戻る。ワクチンによる肉眼的血尿出現例も
- ネフローゼ症候群や急速進行性糸球体腎炎症候群は、普段と同じ治療

# コロナ禍における腎臓高血圧内科の役割・課題

- 新型コロナウイルス感染症に関連する腎障害
- 重症化リスクとしての慢性腎臓病(CKD)とその管理と治療の進歩
- ワクチン接種後の腎炎の顕在化と再燃

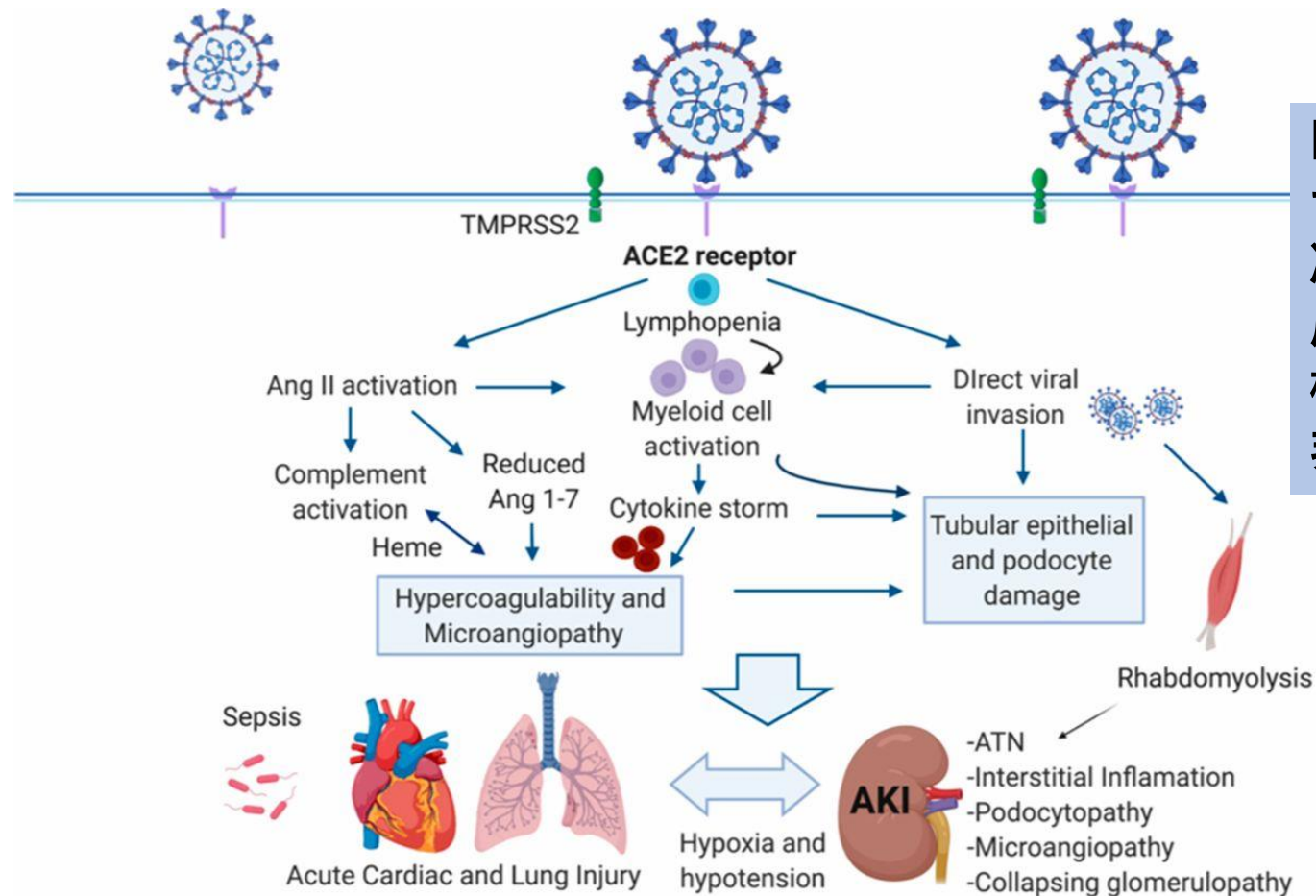
# コロナ禍における腎臓高血圧内科の役割・課題

- 新型コロナウイルス感染症に関連する腎障害
- 重症化リスクとしての慢性腎臓病(CKD)とその管理  
と治療の最近の進歩
- ワクチン接種後の腎炎の顕在化と再燃



# COVID-19と急性腎障害

Targeting of ACE2 by SARS-CoV-2 results in angiotensin dysregulation, innate and adaptive immune pathway activation, and hypercoagulation to result in organ injury and AKI associated with COVID-19.



RAAS活性化  
サイトカインストーム  
凝固障害による微小血栓形成  
尿細管・上皮細胞・podocytes障害  
横紋筋融解  
非特異的メカニズム

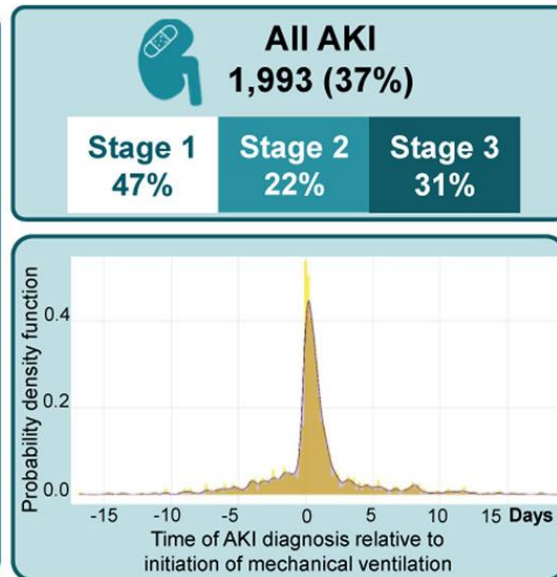
# ニューヨークでの第1波時のCOVID-19と急性腎障害

## Acute kidney injury (AKI) in patients hospitalized with COVID-19

### Methods & Cohort

- Retrospective cohort
- 13 hospitals in New York
- SARS-CoV-2 positive
- N = 5449  
Age = 64 (52, 75)
- March 1 – April 5, 2020

### Results



### Independent risk factors for AKI

Older age  
Black race  
Hypertension  
Diabetes mellitus  
Cardiovascular disease  
Vasopressor use  
Need for ventilation\*

\*OR=10.7  
(95%CI 6.8 -16.7)

### Disposition of patients with AKI

Still admitted  
780 (39%)

Discharged  
519 (26%)

Died  
694 (35%)

### CONCLUSION:

AKI occurs frequently among patients with COVID-19. It occurs early and in temporal association with respiratory failure. AKI in COVID-19 is associated with a poor prognosis.

病期	血清クレアチニン	尿量
1	基礎値の 1.5-1.9 倍 または ≥0.3mg/dl の増加	6-12 時間で<0.5ml/kg/時
2	基礎値の 2.0-2.9 倍	12 時間以上で<0.5ml/kg/時
3	基礎値の 3 倍 または ≥4.0mg/dl の増加 または 腎代替療法の開始 または、18 歳未満の患者では eGFR<35ml/min/1.73m <sup>2</sup> の低下	24 時間以上で<0.3ml/kg/時 または 12 時間以上の無尿

High rates of long-term renal recovery in survivors of coronavirus disease 2019–associated acute kidney injury requiring kidney replacement therapy

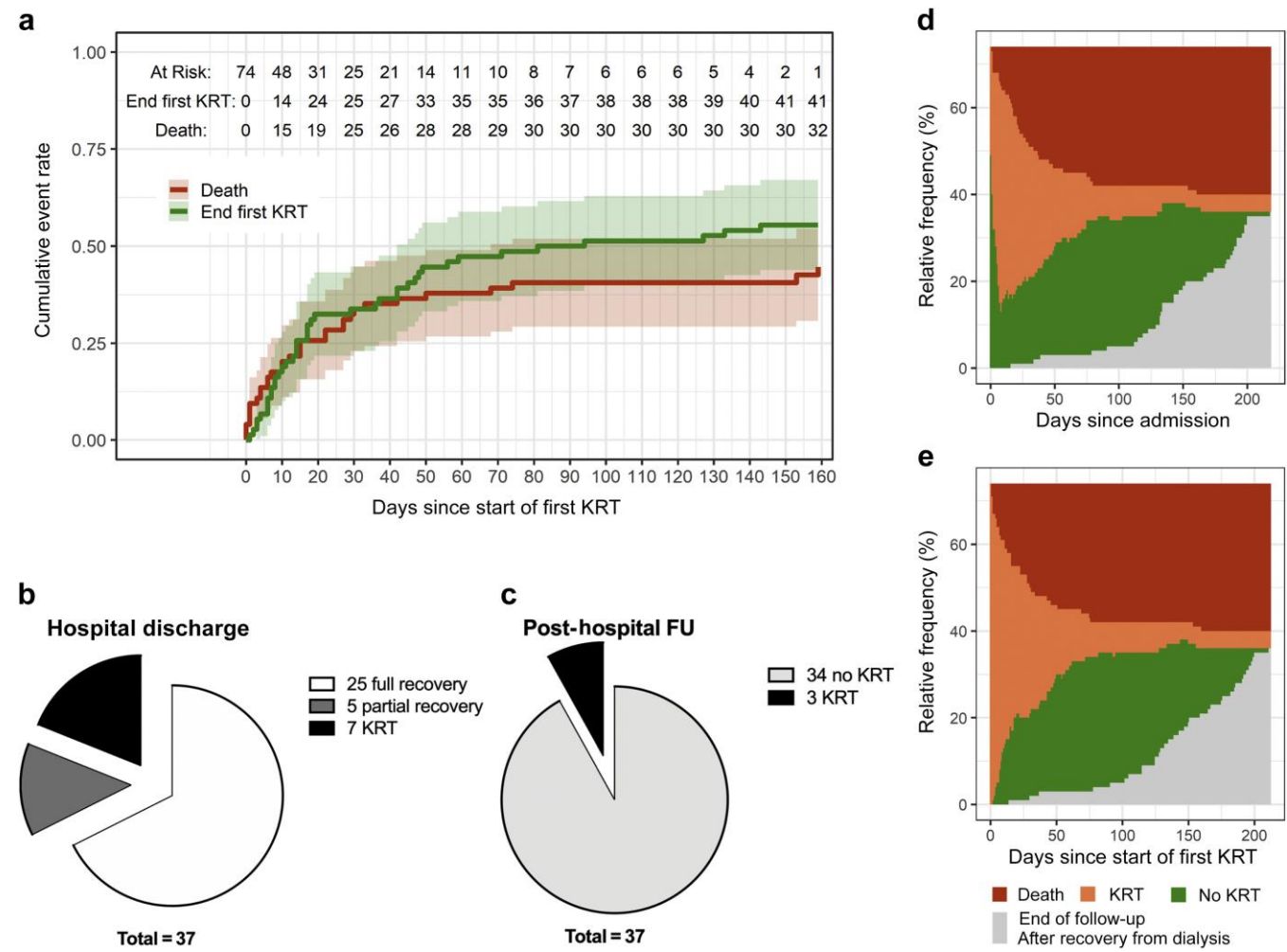
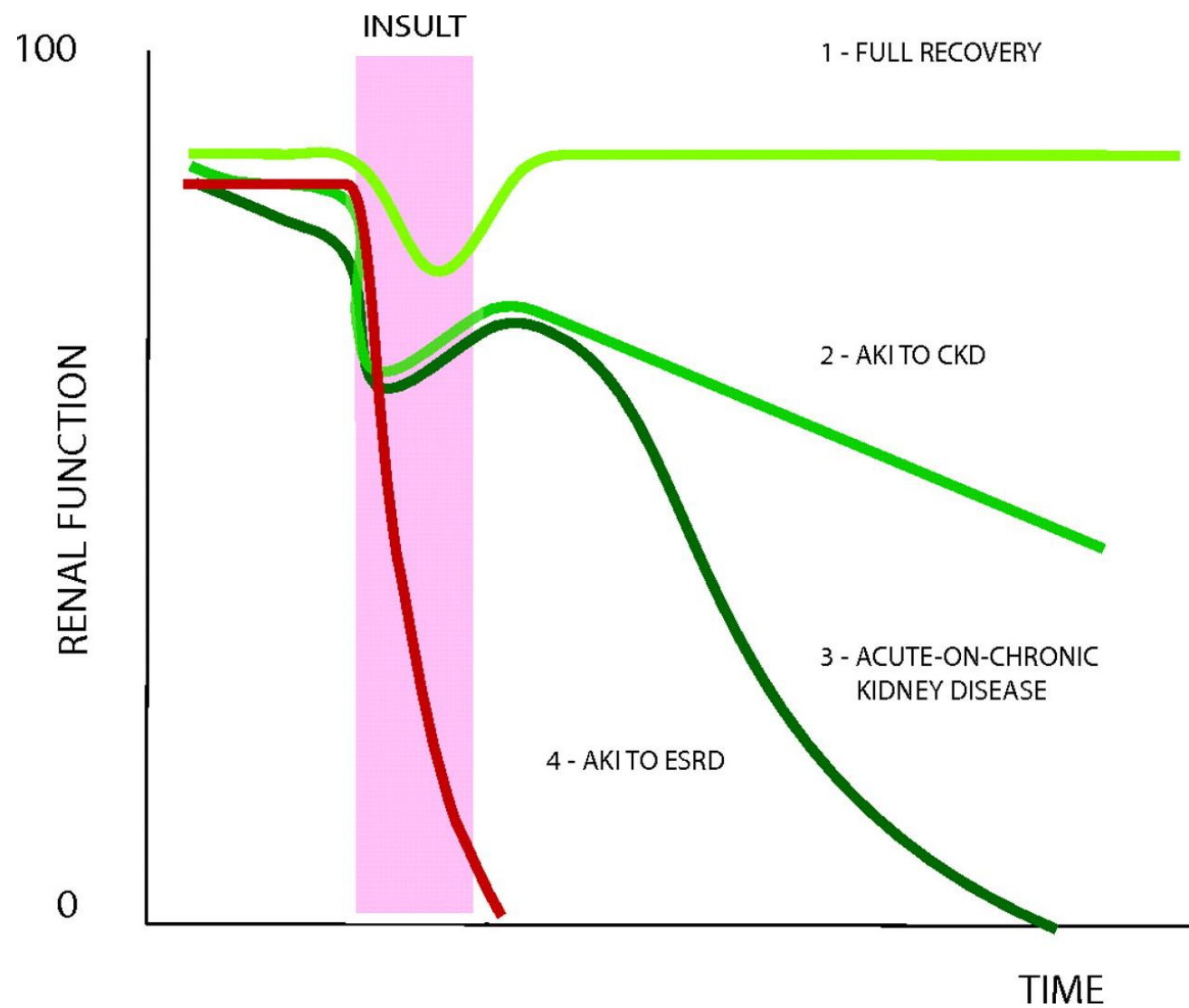


Figure 1Renal outcomes after coronavirus disease 2019–associated acute kidney injury requiring kidney replacement therapy (KRT).(a) Cumulative incidence function for the end of first KRT, with death as a competing risk. (b) Renal outcome of discharged survivors at hospital discharge. (c) Renal outcome of discharged survivors at post-hospital follow-up (FU). (d,e) Course of dialysis dependency with daily patient data as stacked bar chart with (d) hospital admission or (e) start of KRT as the start date.

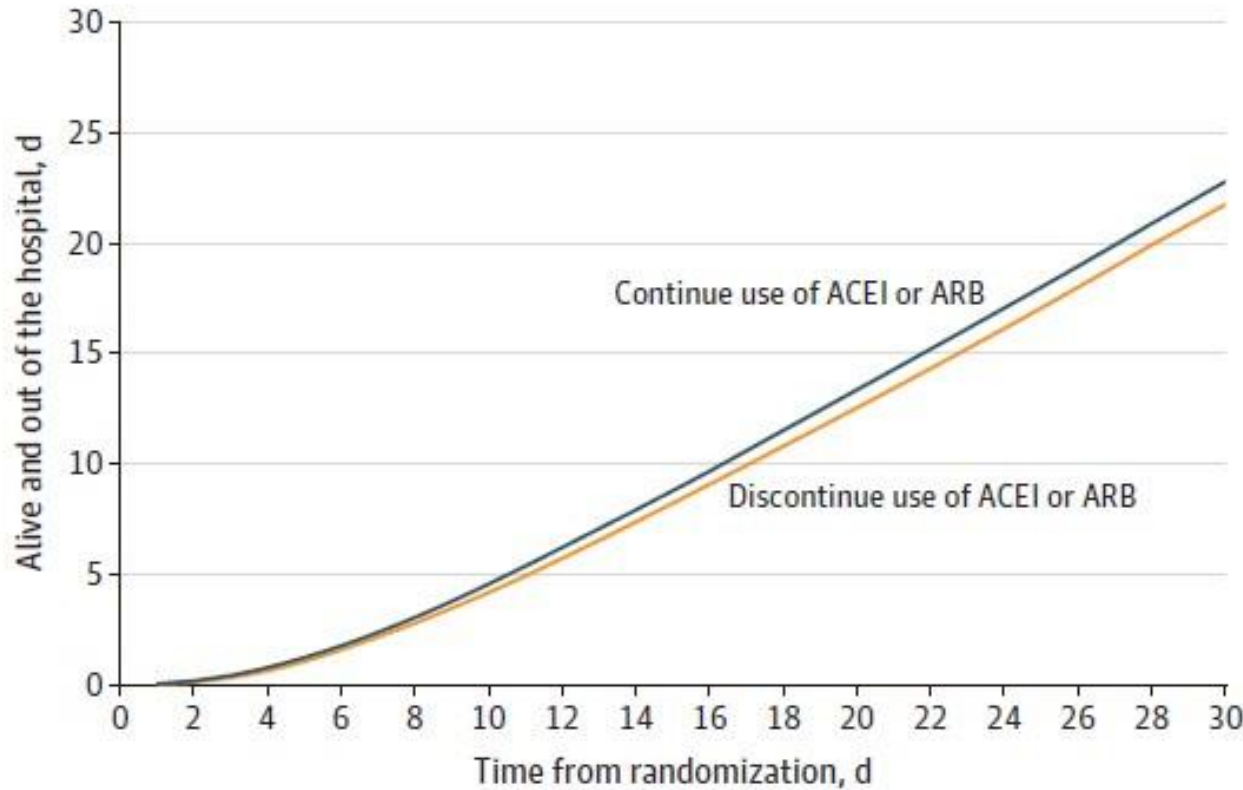
# AKI(acute kidney injury)の自然経過





# RAS阻害薬とCOVID-19

**A** Primary outcome: days alive and out of the hospital at 30 d




**QUESTION** Does discontinuation compared with continuation of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin II receptor blockers (ARBs) affect days alive and out of the hospital through 30 days in patients hospitalized with mild to moderate COVID-19?

**CONCLUSION** The findings of this randomized clinical trial do not support routinely discontinuing ACEIs or ARBs among patients hospitalized with mild to moderate COVID-19 if there is an indication for treatment.

**POPULATION**

393 Men  
266 Women




Patients with mild to moderate COVID-19 disease taking ACEIs or ARBs before hospitalization

Median age: 55 years

**LOCATIONS**

29 Hospitals in Brazil




**INTERVENTION**

740 Patients randomized  
659 Patients analyzed

334 **Discontinuation**  
Discontinue ACEI or ARB therapy for 30 days

325 **Continuation**  
Continue ACEI or ARB therapy for 30 days




**FINDINGS**

Mean (SD) number of days alive and out of the hospital


**Discontinuation**

Day 0 **21.9 days (8 days)** Day 30



**Continuation**

Day 0 **22.9 days (7 days)** Day 30



There was no significant between-group difference: mean (95% CI), **-1.10 days** (-2.30 to 0.13 days)

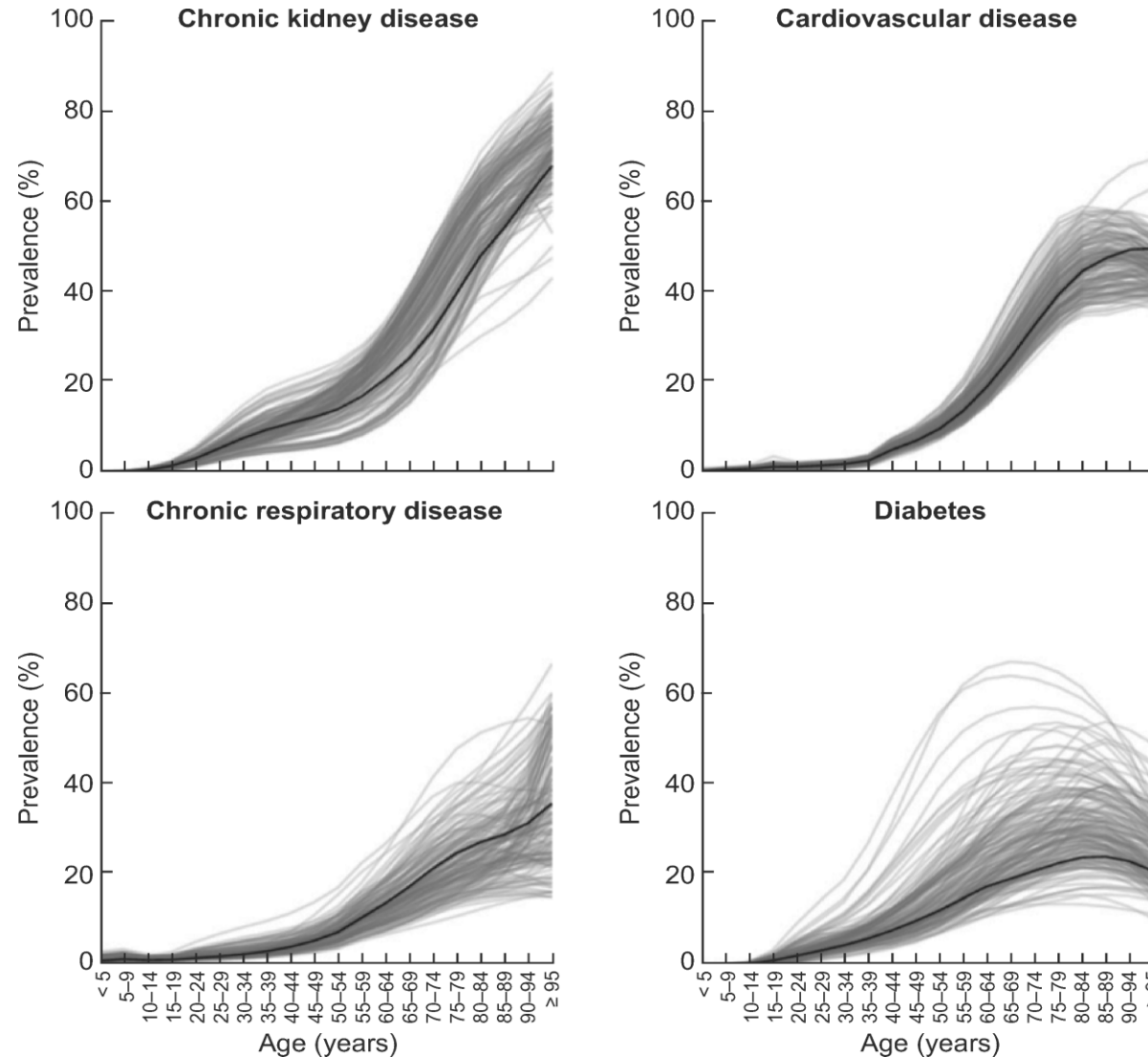
Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, et al. Effect of discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. Published January 19, 2021. doi:10.1001/jama.2020.25864

No. of patients

Discontinue use of ACEI or ARB	334	334	333	331	331	331	331	331	330	329	329	328	327	325	325
Continue use of ACEI or ARB	325	325	325	325	322	321	321	318	318	318	318	317	316	316	316

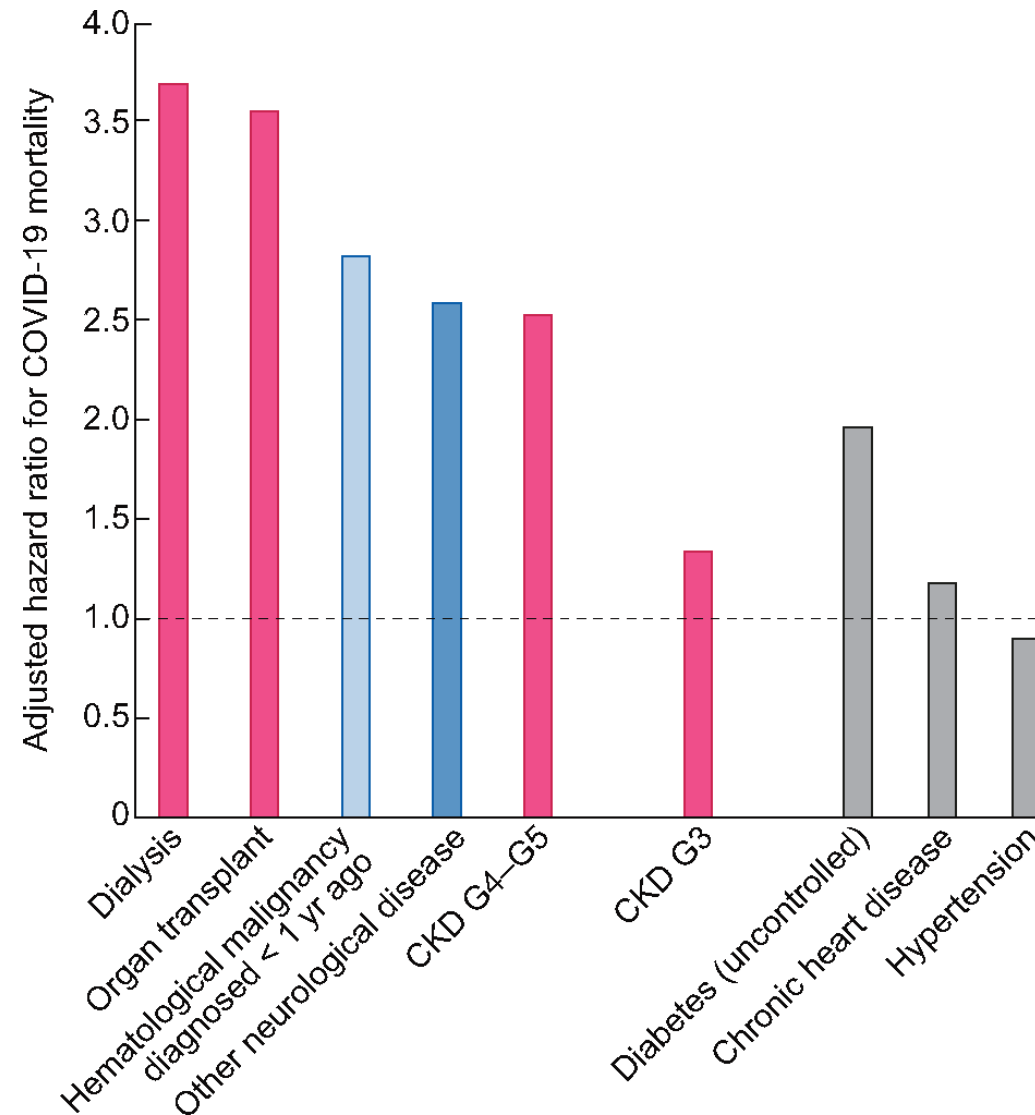
RAS阻害薬の使用の有無はCOVID-19の重症化リスクと関連しない。

# Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA



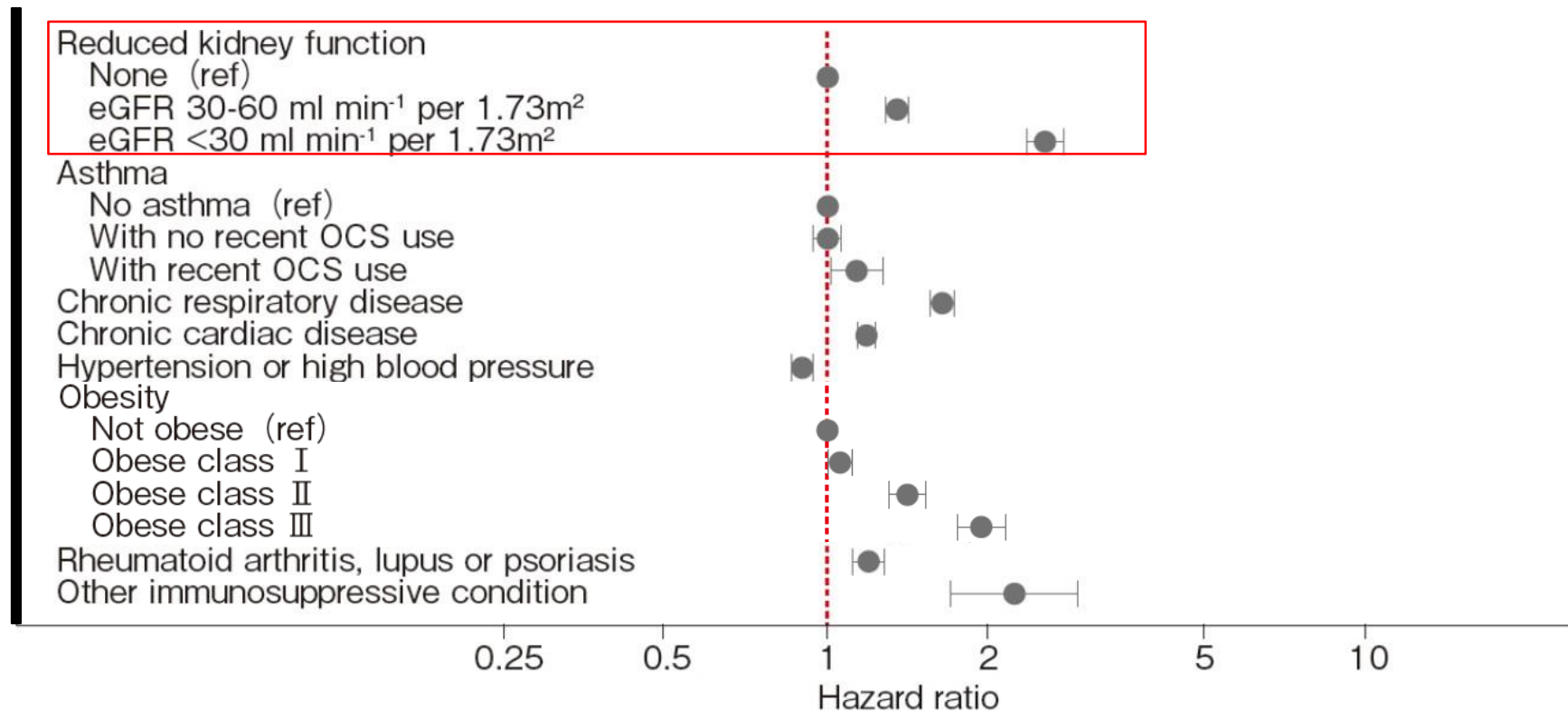
欧州での17万人の患者データより

# Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA



欧州での17万人の患者データより

# CKDはCOVID-19のリスクファクターとして重要である。



COVID-19 による死亡に関連するリスク因子

早期のCKDでも死亡リスクとなりうる。

CKDの進行により死亡リスクが高まる。

高度肥満・コントロール不良の糖尿病と比較しても重要なリスク因子となりうる。



# 日本の透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者登録数

時点	7/22	7/29	8/5	8/12	8/19	8/26	9/2		
患者数 地区	感染者数	感染者数	感染者数	感染者数	感染者数	感染者数	感染者数	転帰不明数 (入院中含む)	死亡者数
北海道	158	171	171	171	171	175	176	16	76
東北	32	32	32	32	32	35	35	16	9
北関東	65	66	69	69	70	72	74	47	10
南関東 (東京除く)	395	398	404	414	426	444	465	230	74
東京	491	506	519	537	559	588	603	310	66
甲信越・北陸	40	46	46	46	47	48	49	14	11
東海 (愛知除く)	74	76	77	77	77	82	89	31	20
愛知	111	111	111	112	112	117	119	50	16
近畿 (大阪除く)	154	156	156	157	161	168	178	99	22
大阪	216	218	219	221	222	224	230	82	29
中国	82	82	82	82	83	85	88	19	8
四国	14	14	14	14	14	15	21	12	3
九州・沖縄 (福岡除く)	68	68	70	71	73	76	143	55	8
福岡	148	149	152	153	161	163	171	114	30
合計	2048	2093	2122	2156	2208	2292	2441	1095	382

死亡率  
382/2441=15.6%

9/2から9/30  
18/162=11.1%と低下

# COVID-19と高血圧・腎臓病

- 重症例では急性腎障害が発症が4割程度有るとの報告もあるが、日本では、外国に比し少ない。
- 末期腎不全患者はCOVID-19による死亡率が30%前後との報告が早期にあったが、その後減少。（日本では9月2日現在382/2441=15.6%）
- RAS阻害薬使用が予後に関わるとの証拠は現在はない。
- COVID-19患者は高血圧の頻度が30-50%などの報告はあるが、感染のリスク、重症度が高血圧で上昇するとの証拠はない（年齢が関わる）。
- 慢性腎臓病患者さんは食事療法や運動習慣、さらに高血圧や糖尿病の治療を、しっかり続けることがCOVID-19感染の重症化を防ぐ。

Shigeru Shibata et al. Hypertension Reserch2020;43:1028-1046

日本腎臓学会：腎臓病診療における新型コロナウイルス感染対応ガイド

# コロナ禍における腎臓高血圧内科の役割・課題

- 新型コロナウイルス感染症に関連する腎障害
- 重症化リスクとしての慢性腎臓病(CKD)とその管理  
と治療の最近の進歩
- ワクチン接種後の腎炎の顕在化と再燃

# CKD（慢性腎臓病）の管理と治療の進歩

## 1) 腎炎などの早期発見と早期治療

コロナ禍での受診控えなどの影響（腎生検数減少）

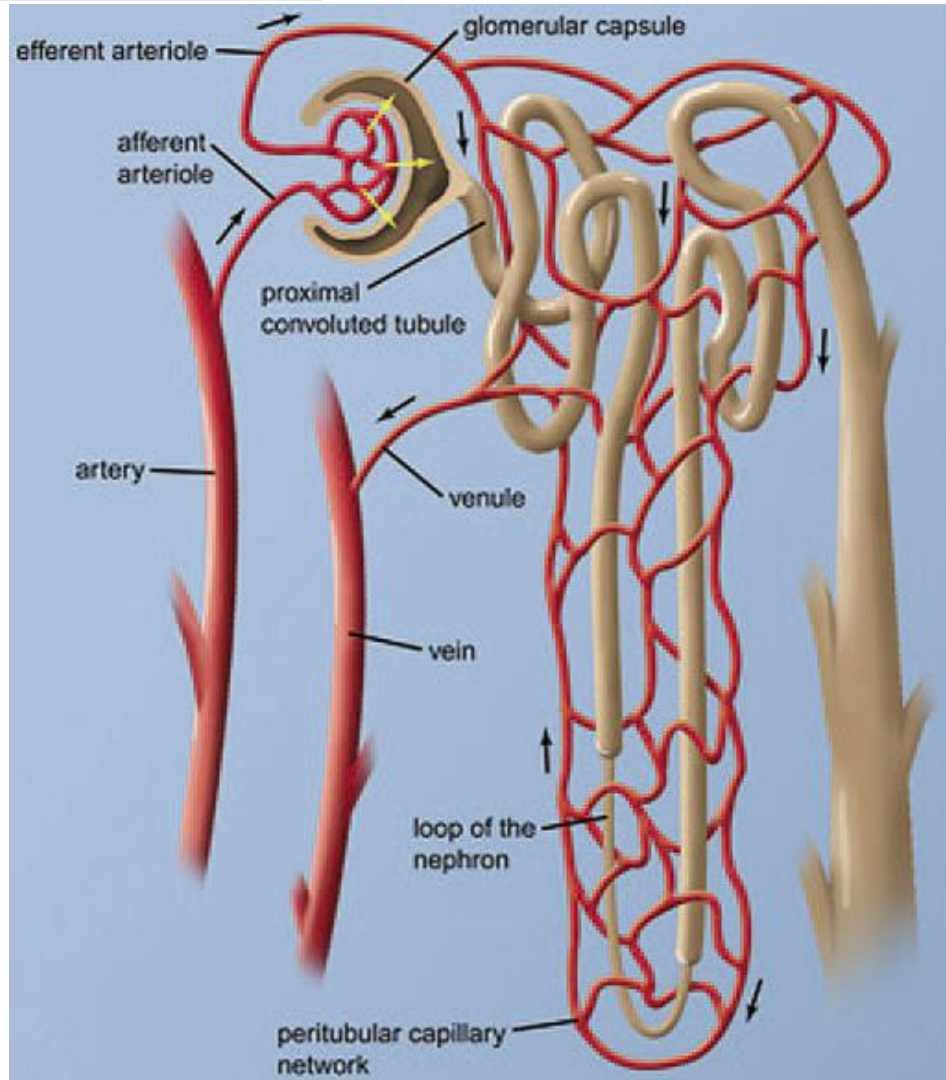
## 2) 慢性腎臓病のfinal common pathway（最終共通経路）への介入強化

①糸球体血行動態（糸球体高血圧や食塩感受性高血圧）

②間質の慢性低酸素(chronic hypoxia)

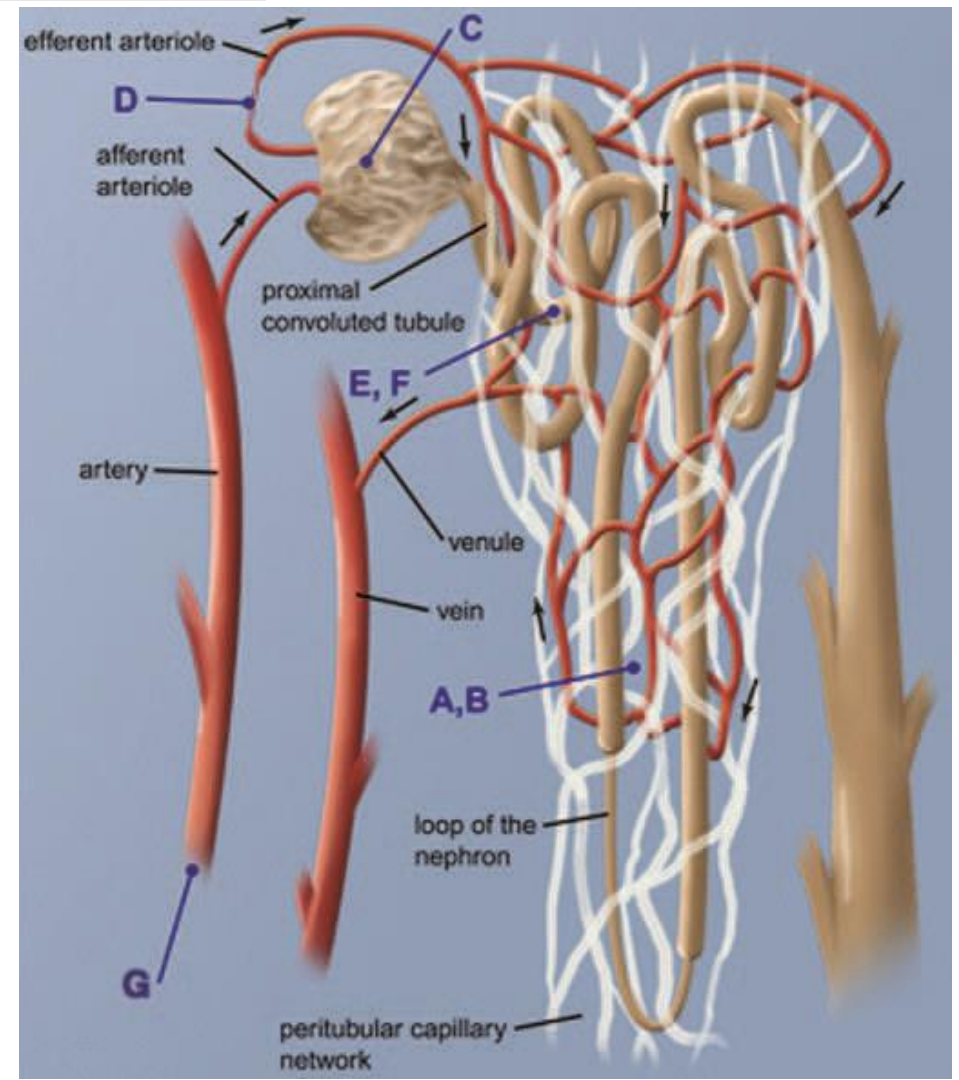
# 慢性腎臓病のfinal common pathway

糸球体高血圧



Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH.. N Engl J Med. 1982, 307(11):652-9.

慢性低酸素

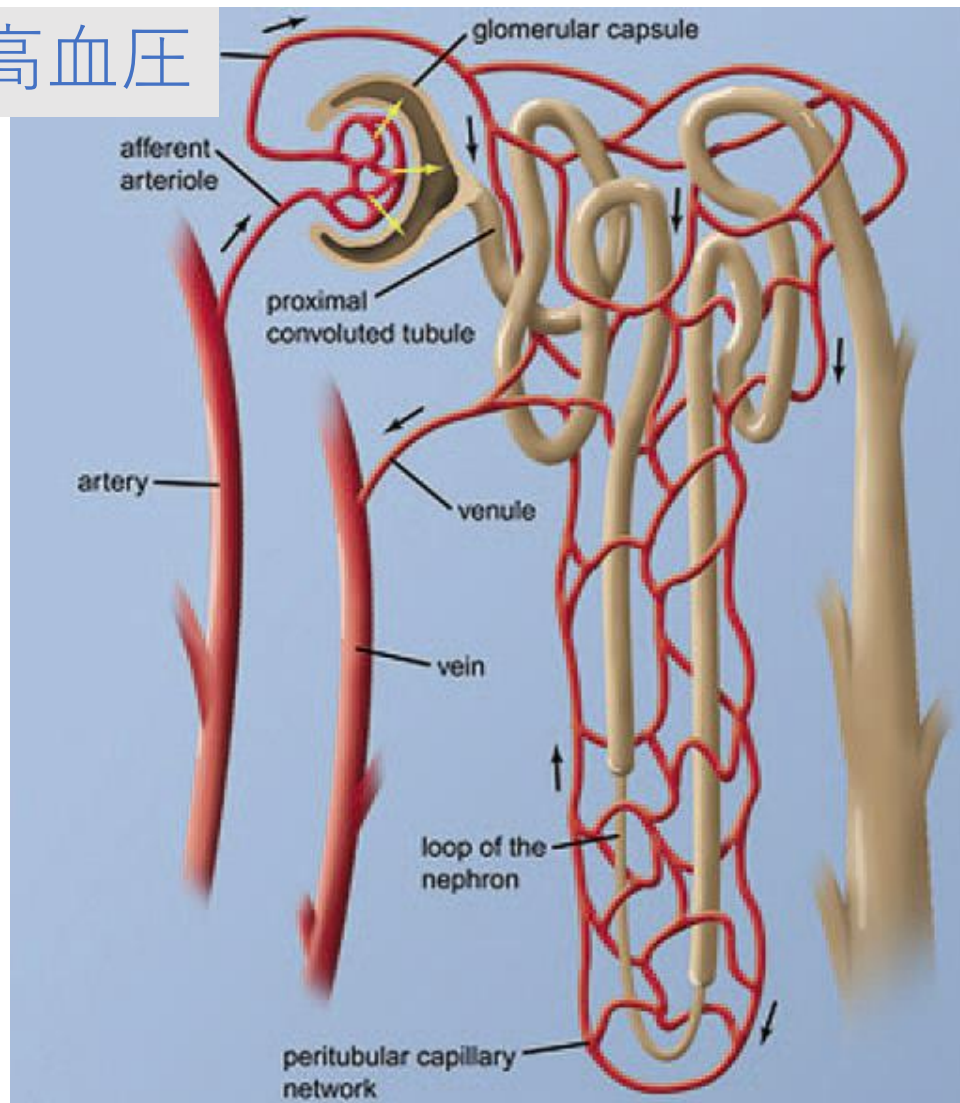


Nangaku M. JASN 2006, 17 (1) 17-25



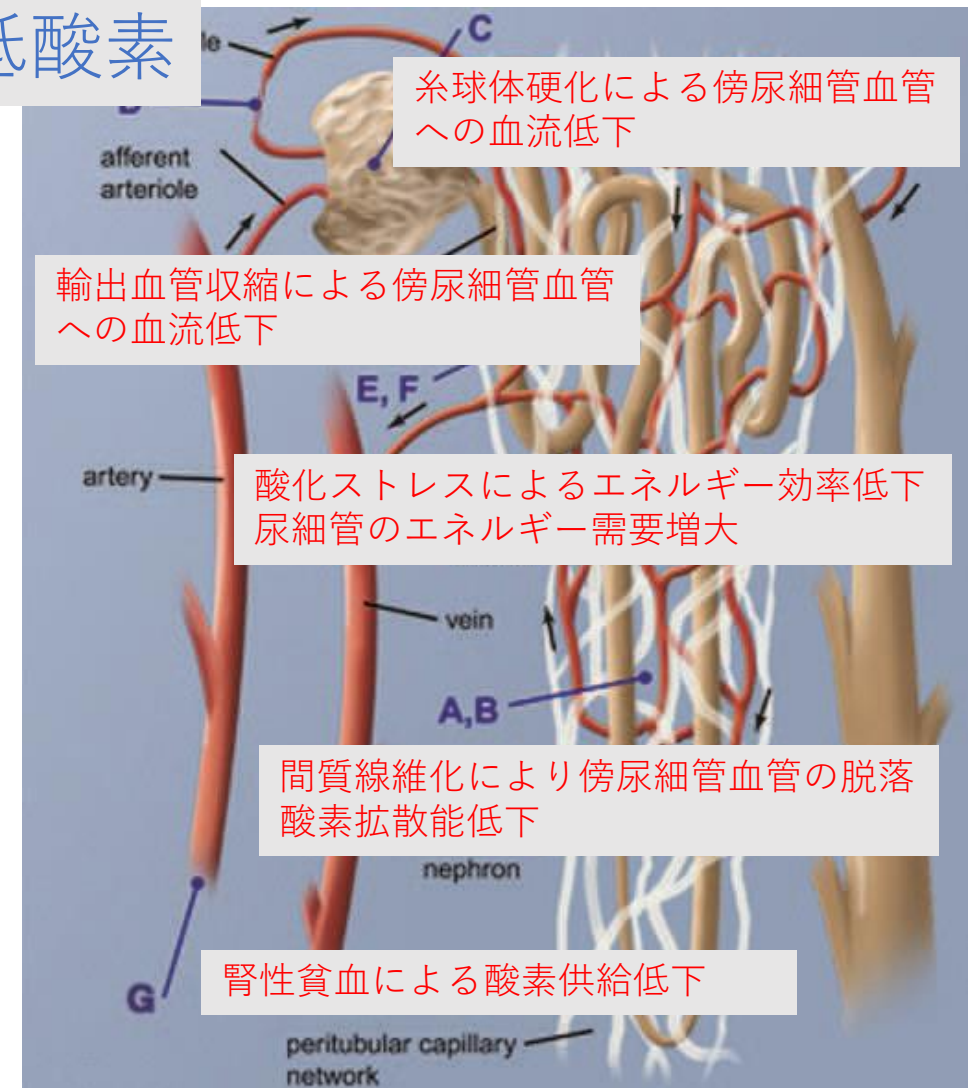
# 慢性腎臓病のfinal common pathway

## 糸球体高血圧



Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH.. N Engl J Med. 1982, 307(11):652-9.

## 慢性低酸素



Nangaku M. JASN 2006, 17 (1) 17-25

# CKD（慢性腎臓病）の治療

## 1) 腎炎などの早期発見と早期治療

コロナ禍での受診控えなどの影響（腎生検数減少）

## 2) 慢性腎臓病のfinal common pathwayへの介入強化

①糸球体血行動態（糸球体高血圧や食塩感受性高血圧）

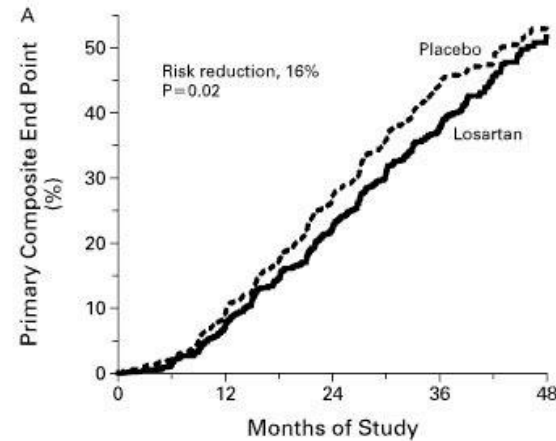
**RAS阻害薬に加え、SGLT2阻害薬**

②間質の慢性低酸素への対応

**RAS阻害薬に加え、SGLT2阻害薬**

**HIF-PH阻害薬**

# Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy (Renaal 試験)



NO. AT RISK

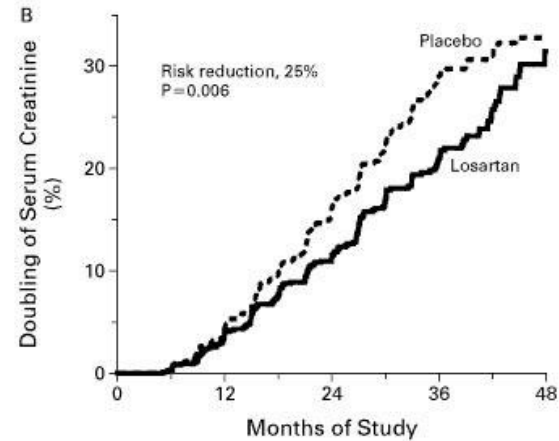
Placebo 762  
Losartan 751

689  
692

554  
583

295  
329

36  
52



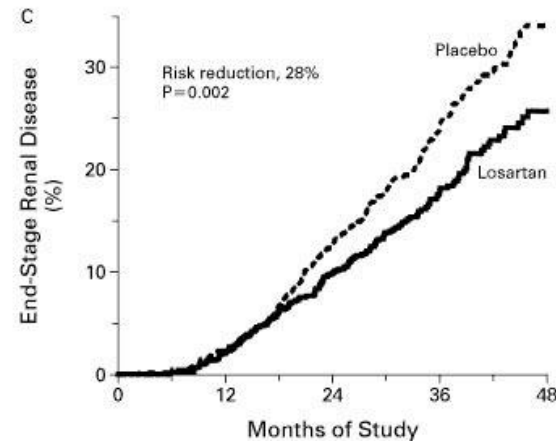
762  
751

689  
692

554  
583

295  
329

36  
52



NO. AT RISK

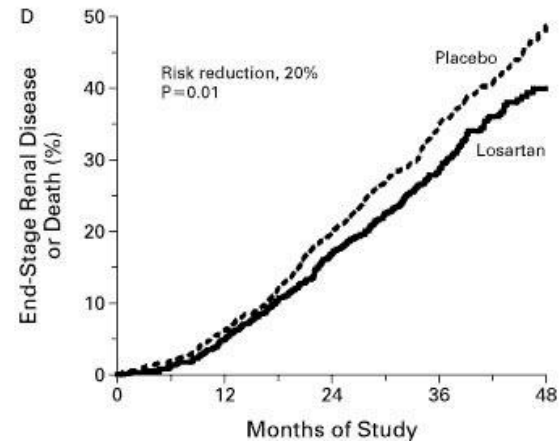
Placebo 762  
Losartan 751

715  
714

610  
625

347  
375

42  
69



762  
751

715  
714

610  
625

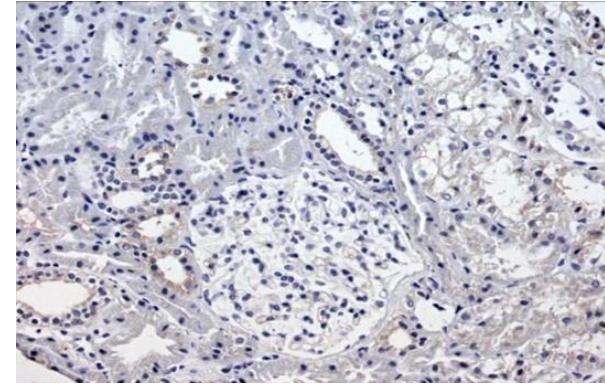
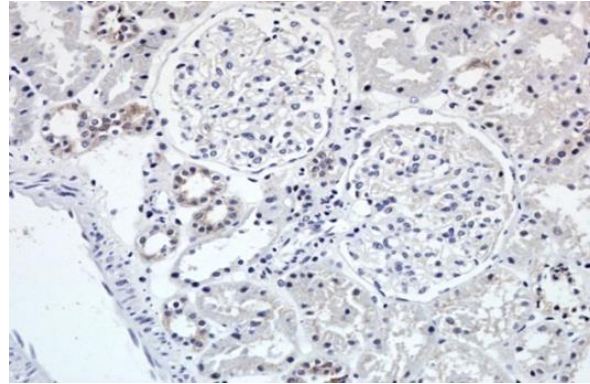
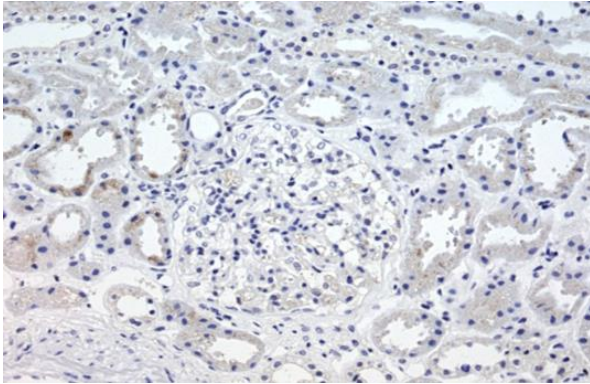
347  
375

42  
69

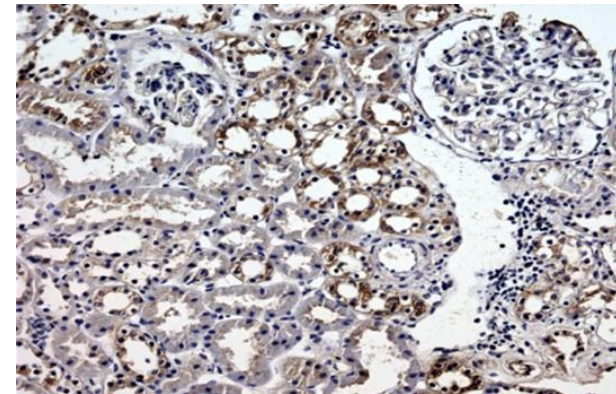
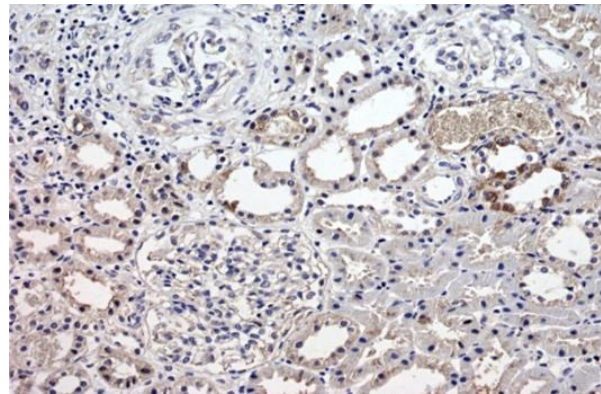
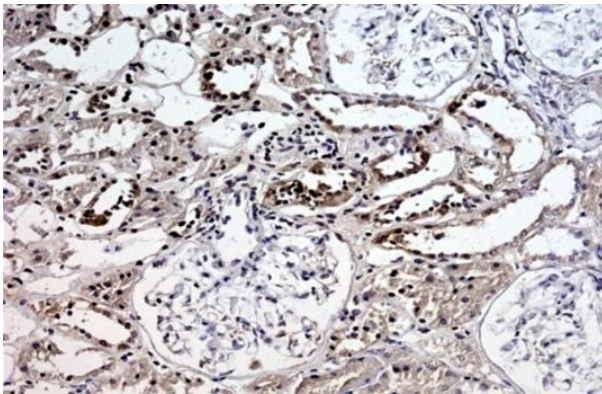


# IgA腎症患者におけるアンジオテンシンII免疫染色

## 組織正常群



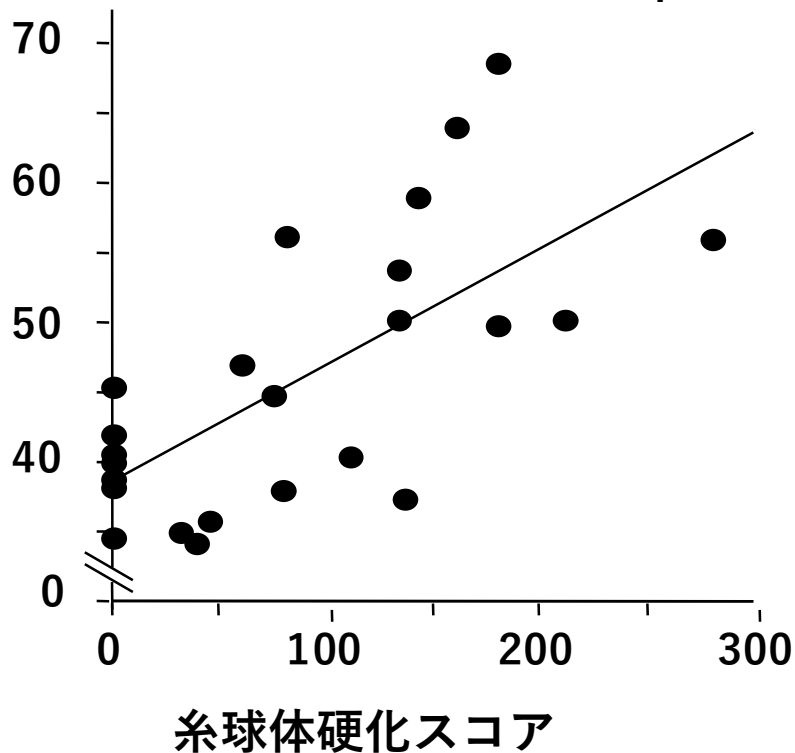
## IgA腎症



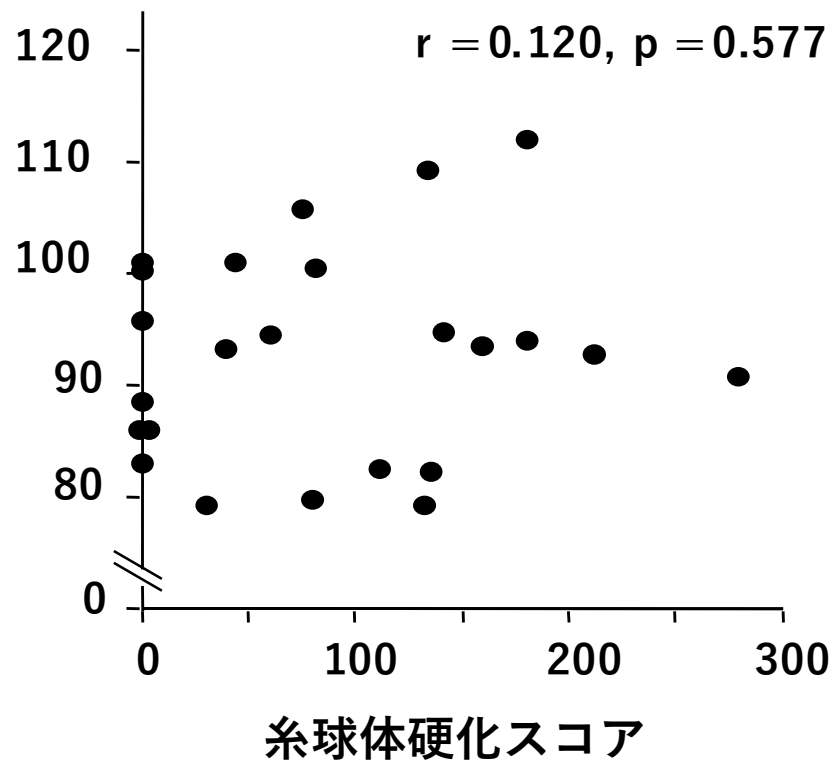
# 糸球体血圧 および全身の平均血圧 と 糸球体硬化の関係(IgA腎症の患者)

(血圧 140/90 mmHg未満, 血清creatinine 1.1 mg/dl未満)

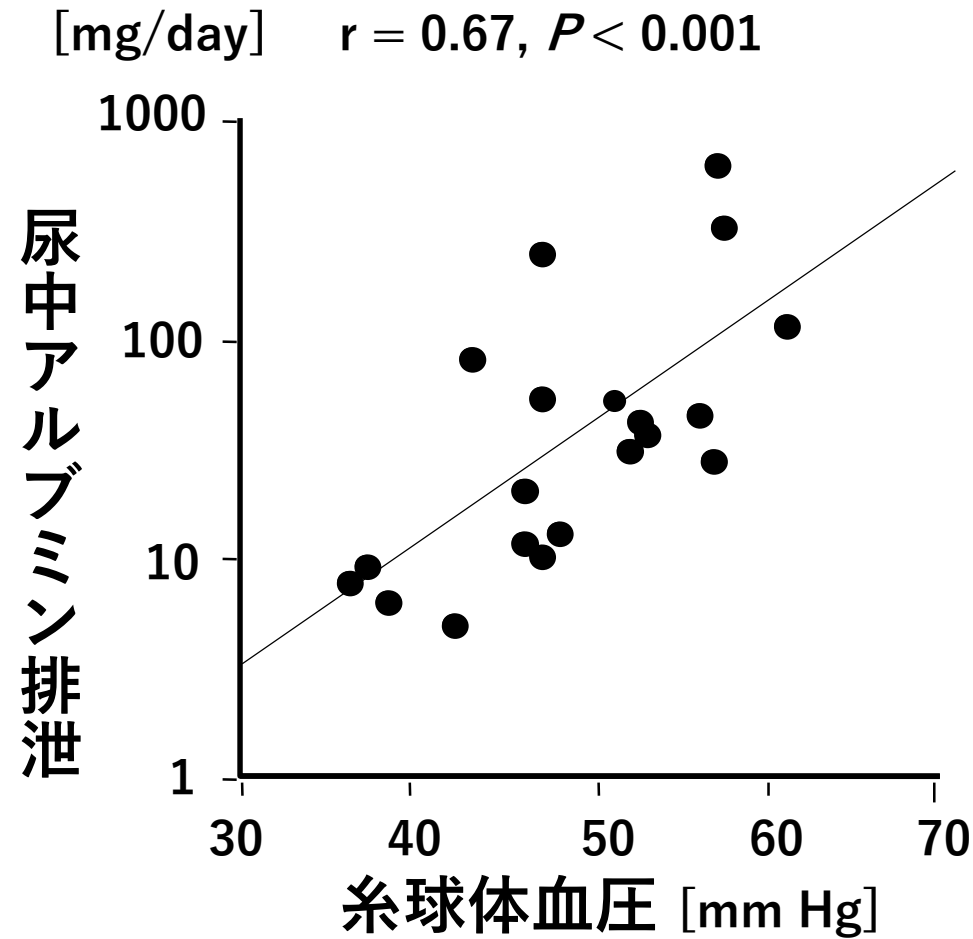
糸球体血圧 [mm Hg]  $r = 0.684, p = 0.002$



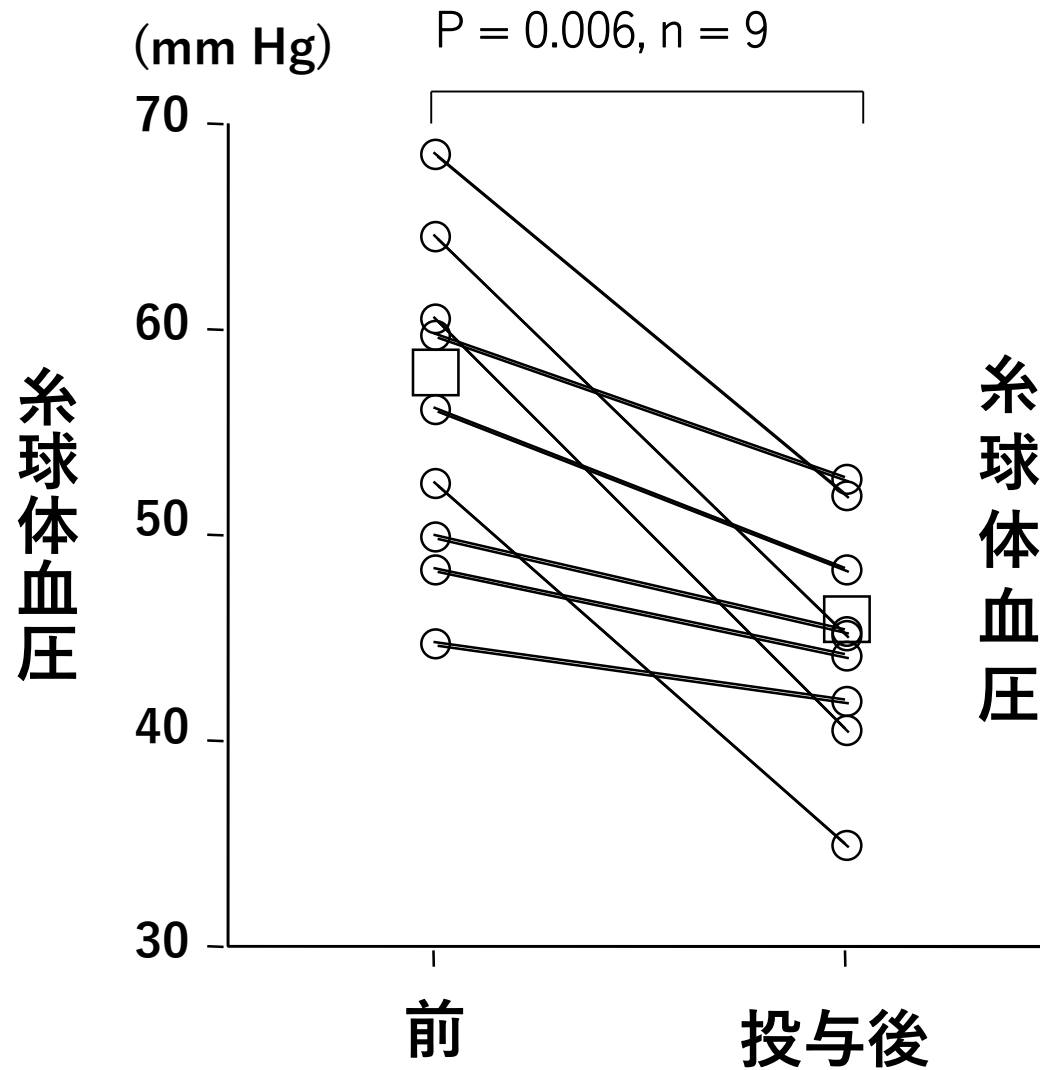
全身の平均血圧 [mm Hg]  $r = 0.120, p = 0.577$



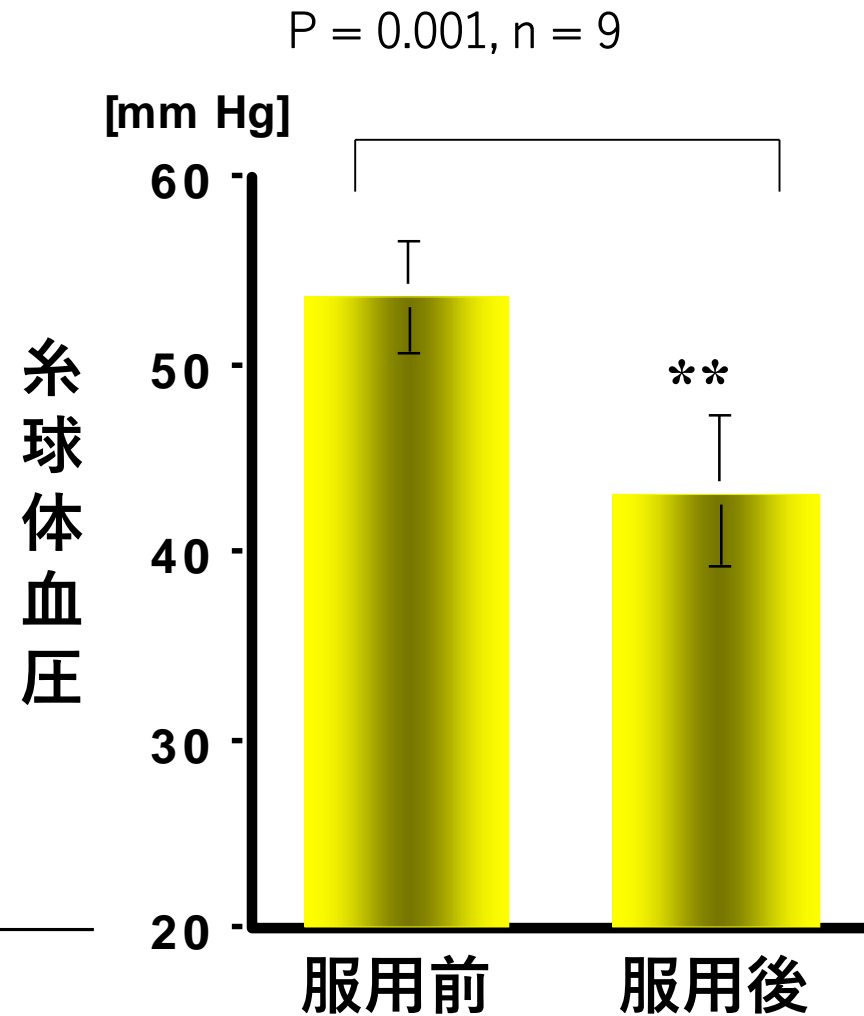
# 糖尿病性腎症患者における 糸球体血圧の上昇



# IgA腎症患者と糖尿病性腎症患者における糸球体血圧に対するシラザプリルの効果

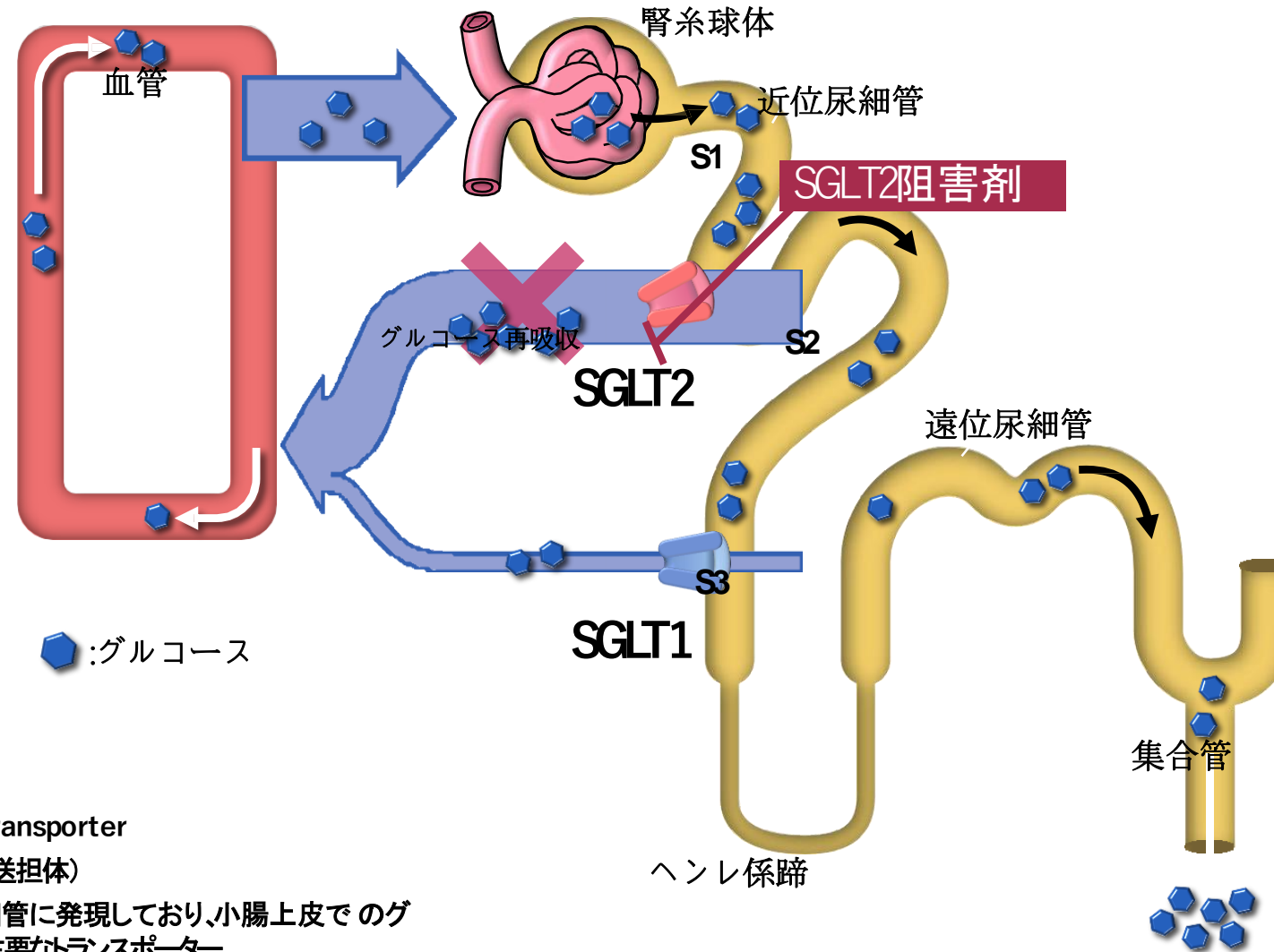


自験例



Imanishi, M, et al. *Diabetologia* 42: 999-1005, 1999

# SGLT2阻害剤の作用機序



SGLT :sodium glucose co-transporter

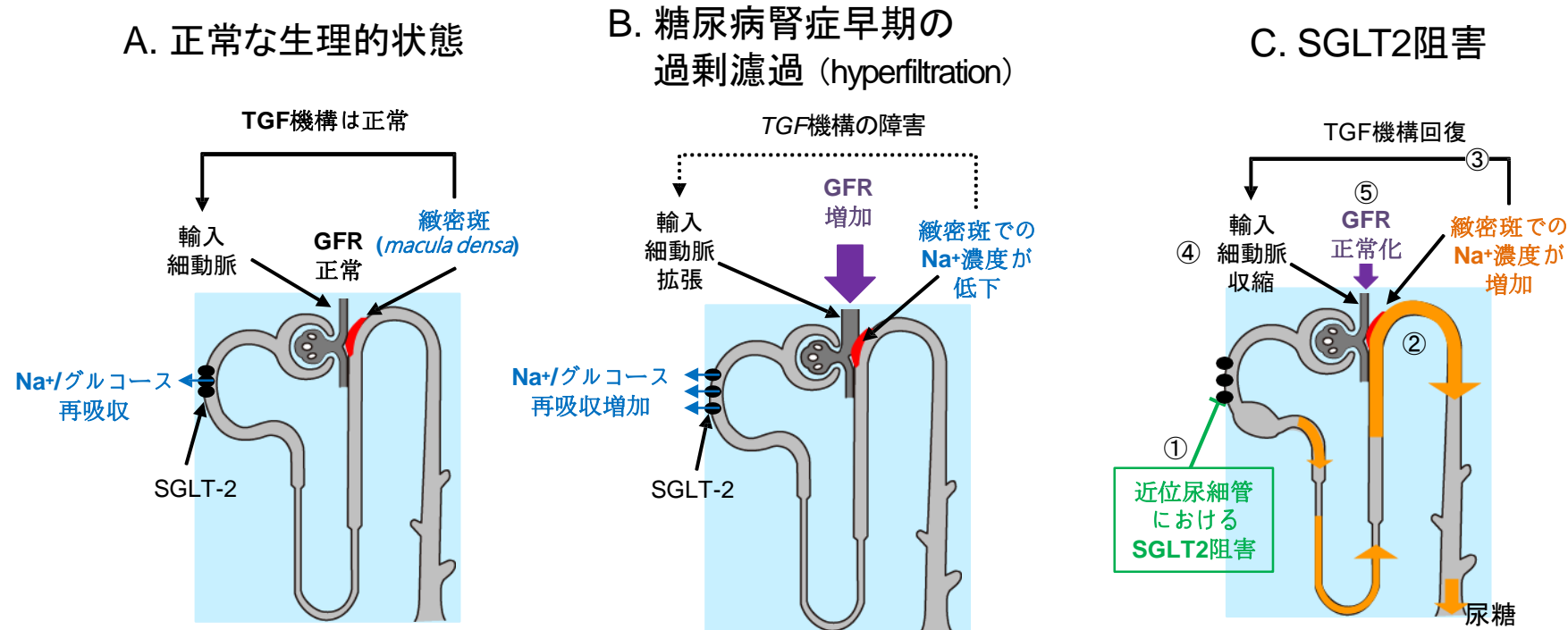
( $\text{Na}^+$  / グルコース共役輸送担体)

SGLT1 : 主に小腸と腎近位尿細管に発現しており、小腸上皮でのグルコース再吸収を担う主要なトランスポーター

SGLT2 : 腎近位尿細管に特異的に発現しており、腎臓でのグルコース再吸収を担う主要なトランスポーター



# 尿細管糸球体フィードバック機構 (TGF)と SGLT2阻害の影響



- 慢性的な高血糖状態では、近位尿細管のSGLT2を介したNa<sup>+</sup>とグルコースの再吸収が亢進し、正常なTGF機構が障害される
- この障害により、輸入細動脈が拡張し、腎灌流量が増加する

GFR: 糸球体濾過量、SGLT2: Na-グルコース共役輸送体2、TGF, tubuloglomerular feedback: 尿細管糸球体フィードバック

伊藤貞嘉先生スライドより

# SGLT2阻害薬が糖尿病性を含む慢性腎臓病の 予後を改善する機序

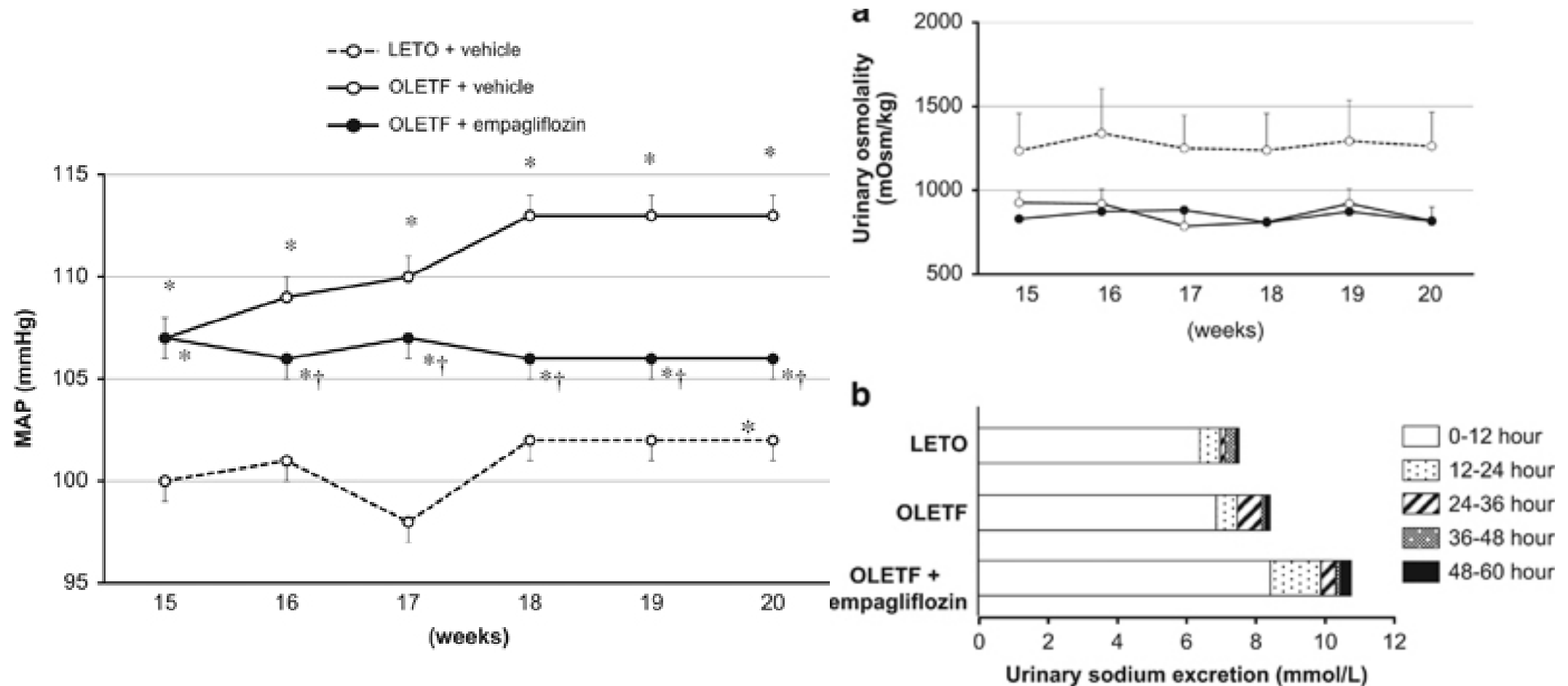
糸球体過剰濾過、糸球体血圧の是正

糖再吸収に伴う尿細管への負荷の軽減(間質の慢性低酸素の改善)

- 1)酸化ストレスの軽減
- 2)尿細管周囲の血流の改善(VEGFによる作用)
- 3)低酸素状態の改善

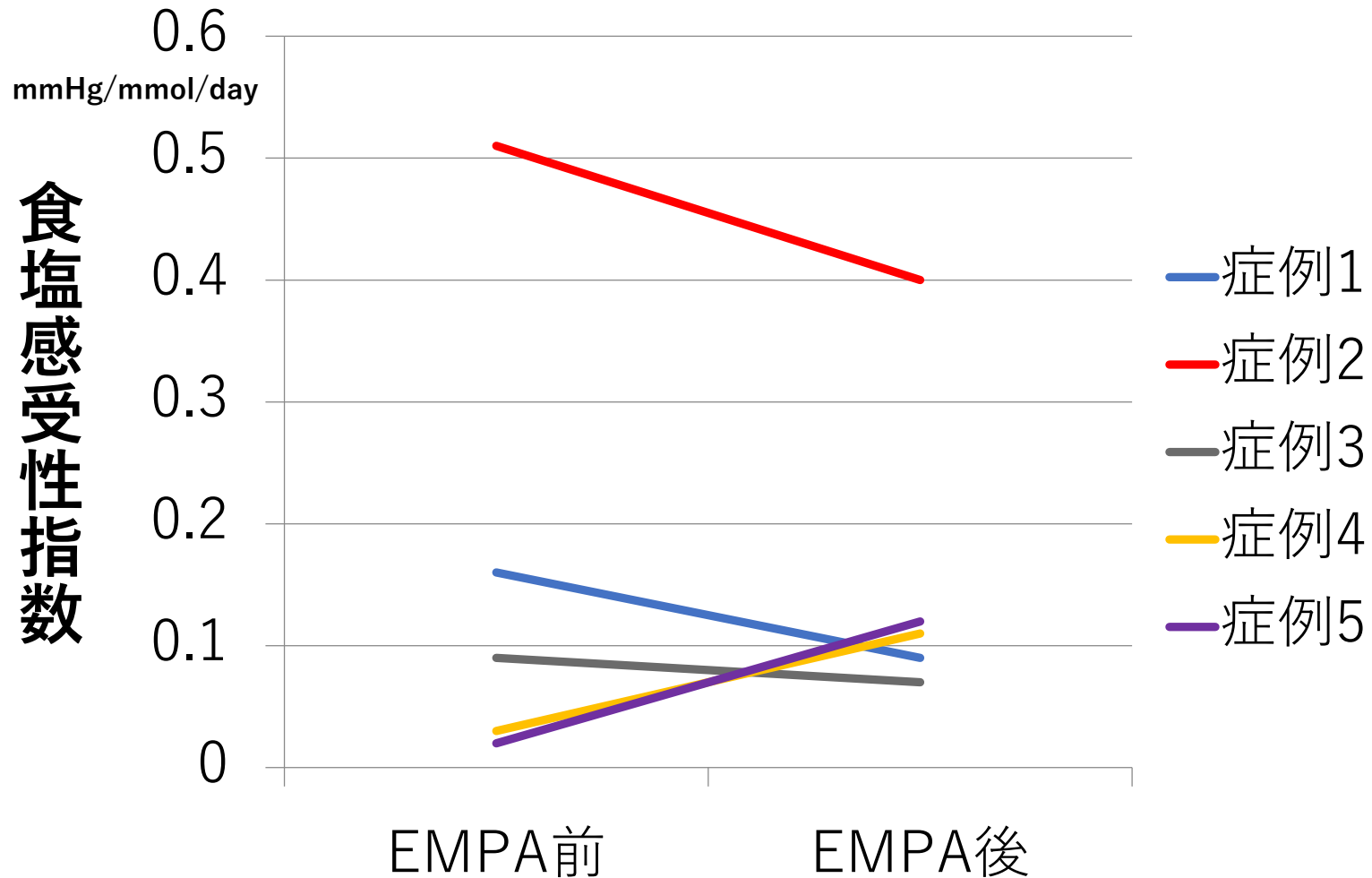
食塩感受性高血圧の改善

# A sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin prevents abnormality of circadian rhythm of blood pressure in salt-treated obese rats

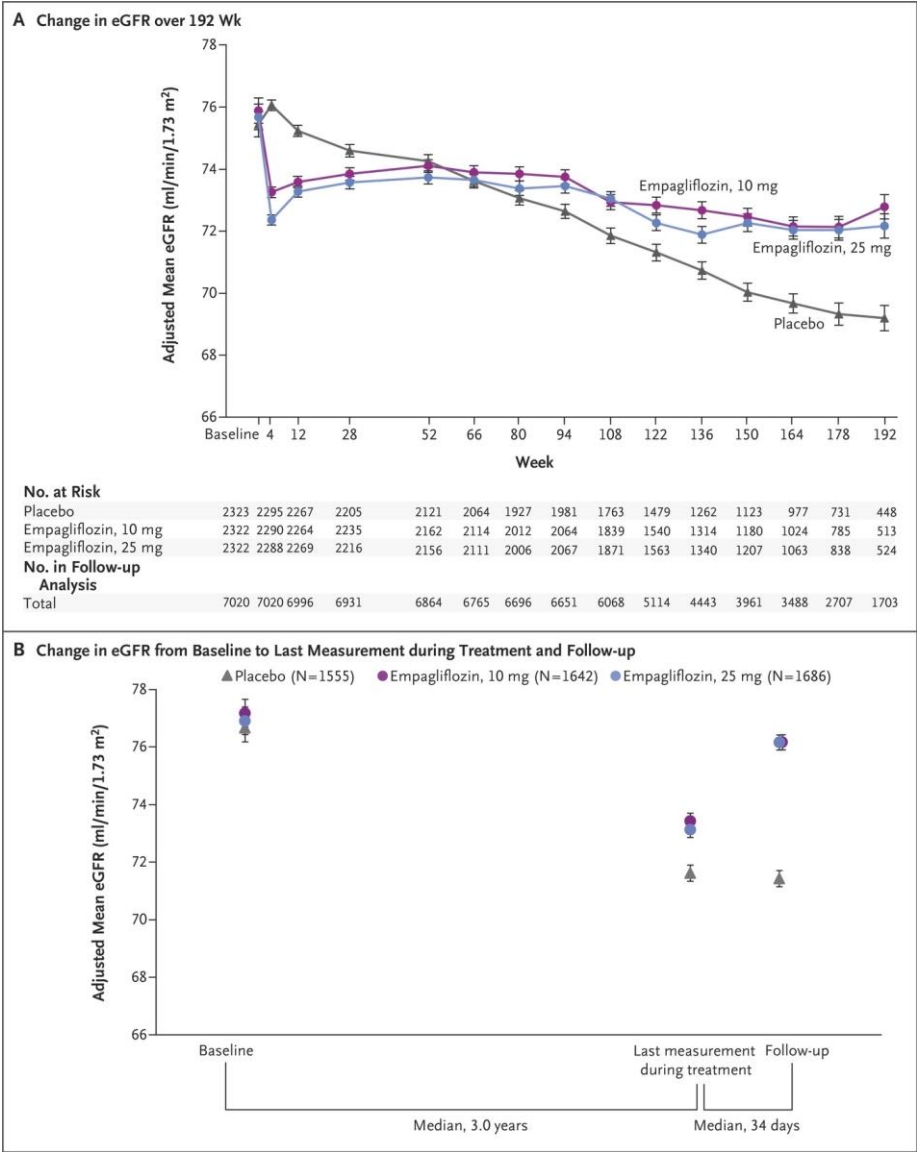
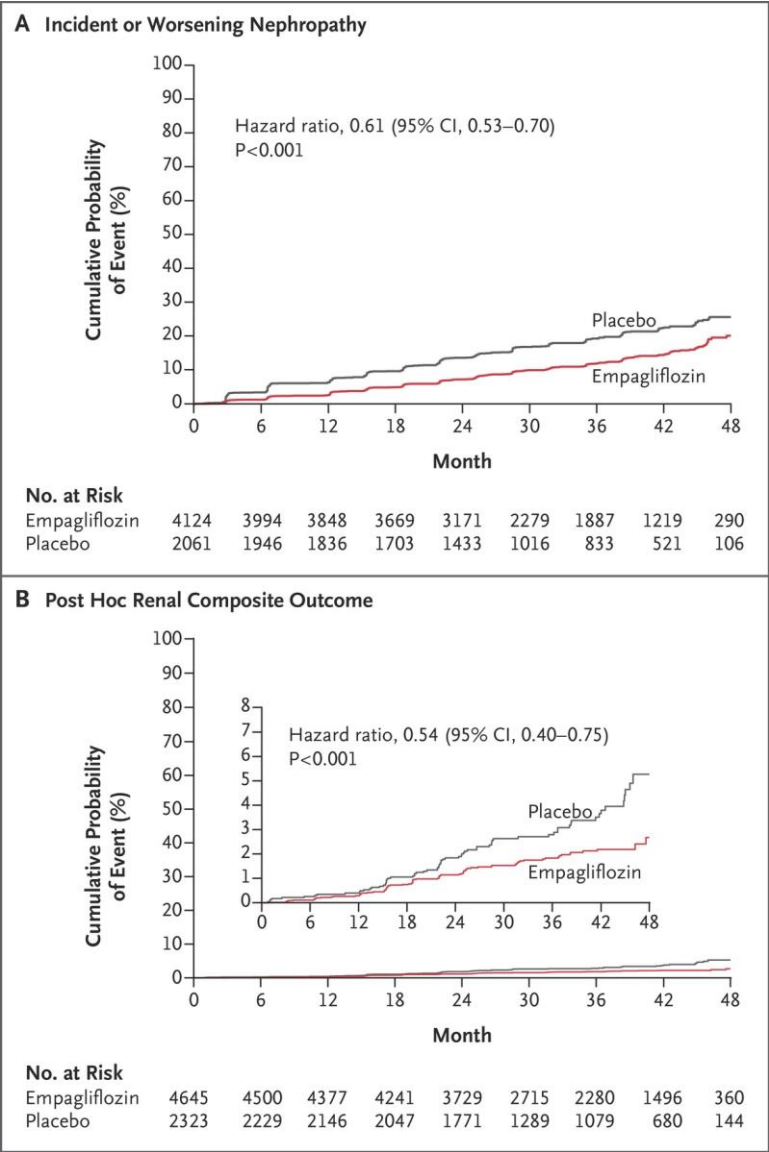




# 糖尿病性腎臓病患者の食塩感受性に対する SGLT2阻害薬の効果



# Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes



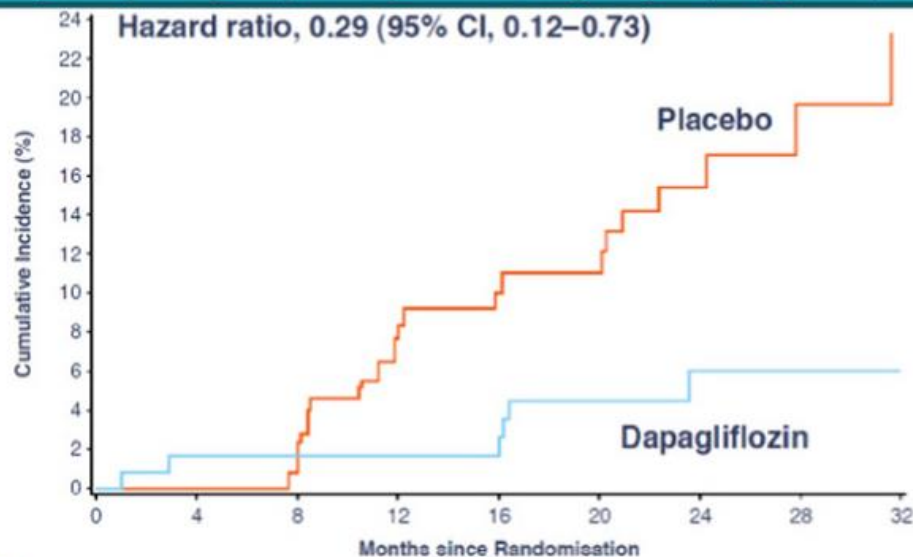
# A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy.

## DAPA-CKD population:

- eGFR 25-75 mL/min/1.73m<sup>2</sup>
- UACR 200-5000 mg/g
- Receiving a stable, maximally tolerable ACEi/ARB dose
- With and without type 2 diabetes



## Composite primary endpoint in patients with IgA nephropathy (n=270)



No. at Risk								
Dapagliflozin	137	107	106	105	104	98	61	43
Placebo	133	113	108	101	96	92	51	32

IgA, immunoglobulin A; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blockers; CKD, chronic kidney disease; ESKD, end-stage kidney disease

## Composite primary endpoint (≥50% eGFR decline/ESKD/CV or kidney death)

Patients with IgA nephropathy

Hazard Ratio (95%CI) P Value  
0.29 (0.12, 0.73) 0.005

Patients with biopsy-confirmed IgA nephropathy

0.28 (0.11, 0.72) 0.005

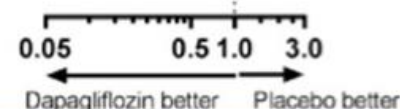
## Composite of kidney endpoint (≥50% eGFR decline/ESKD/kidney death)

Patients with IgA nephropathy

0.24 (0.09, 0.65) 0.002

Patients with biopsy-confirmed IgA nephropathy

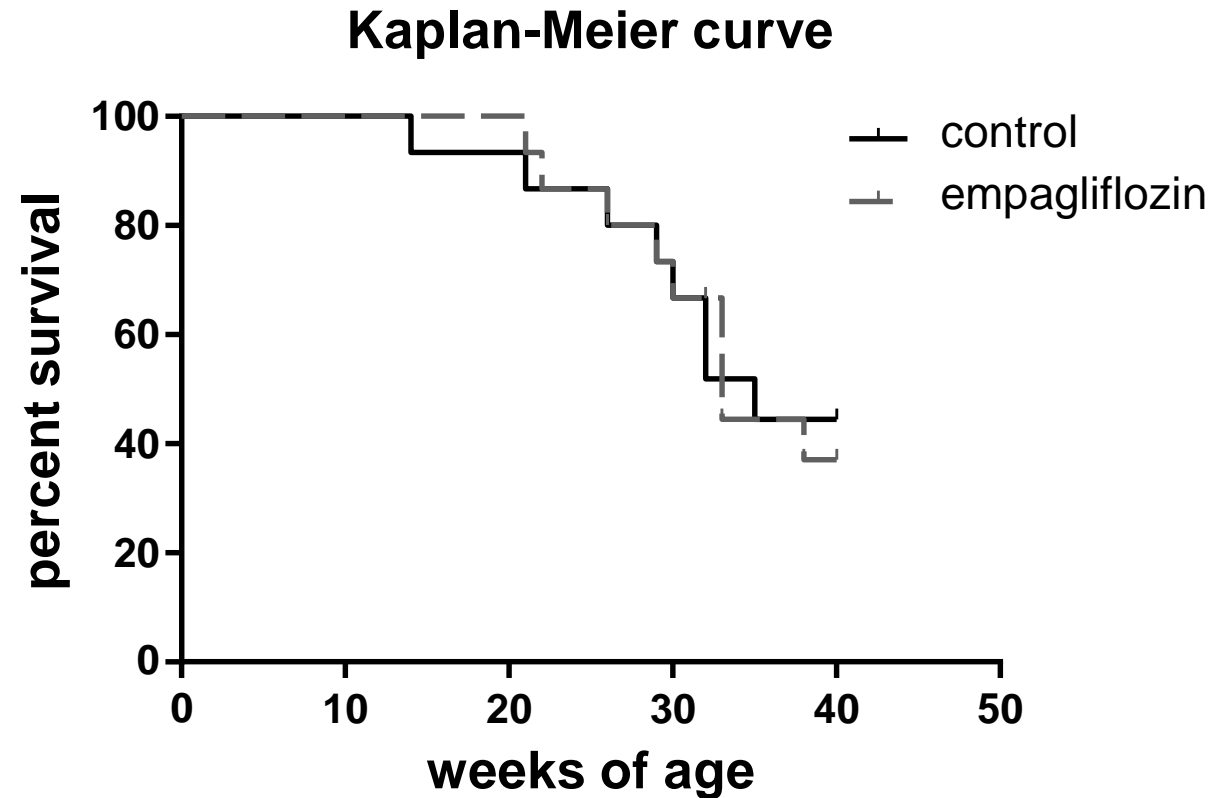
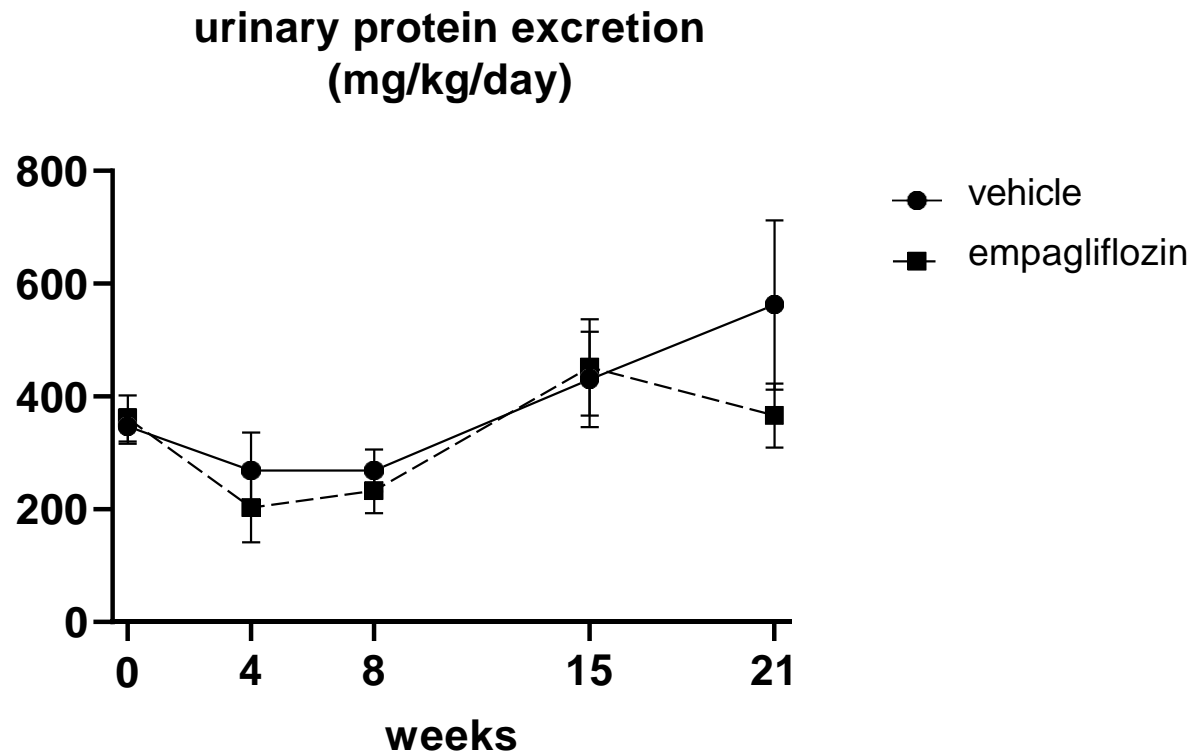
0.23 (0.09, 0.63) 0.002



## CONCLUSION:

In patients with IgA nephropathy, when added to ACEi/ARB therapy, dapagliflozin significantly and substantially reduced the risk of CKD progression

# grouped ddy miceに対する腎に及ぼす影響



sample number					
vehicle	15	15	14	11	7
empagliflozin	15	15	15	11	7

IgA腎症に対する腎保護作用はCKDのfinal common pathwayに関連している？

# CKD（慢性腎臓病）の治療

## 1) 腎炎などの早期発見と早期治療

コロナ禍での受診控えなどの影響（腎生検数減少）

## 2) 慢性腎臓病のfinal common pathwayへの介入強化

### ①糸球体血行動態（糸球体高血圧や食塩感受性高血圧）

RAS阻害薬に加え、SGLT2阻害薬

### ②間質の慢性低酸素への対応

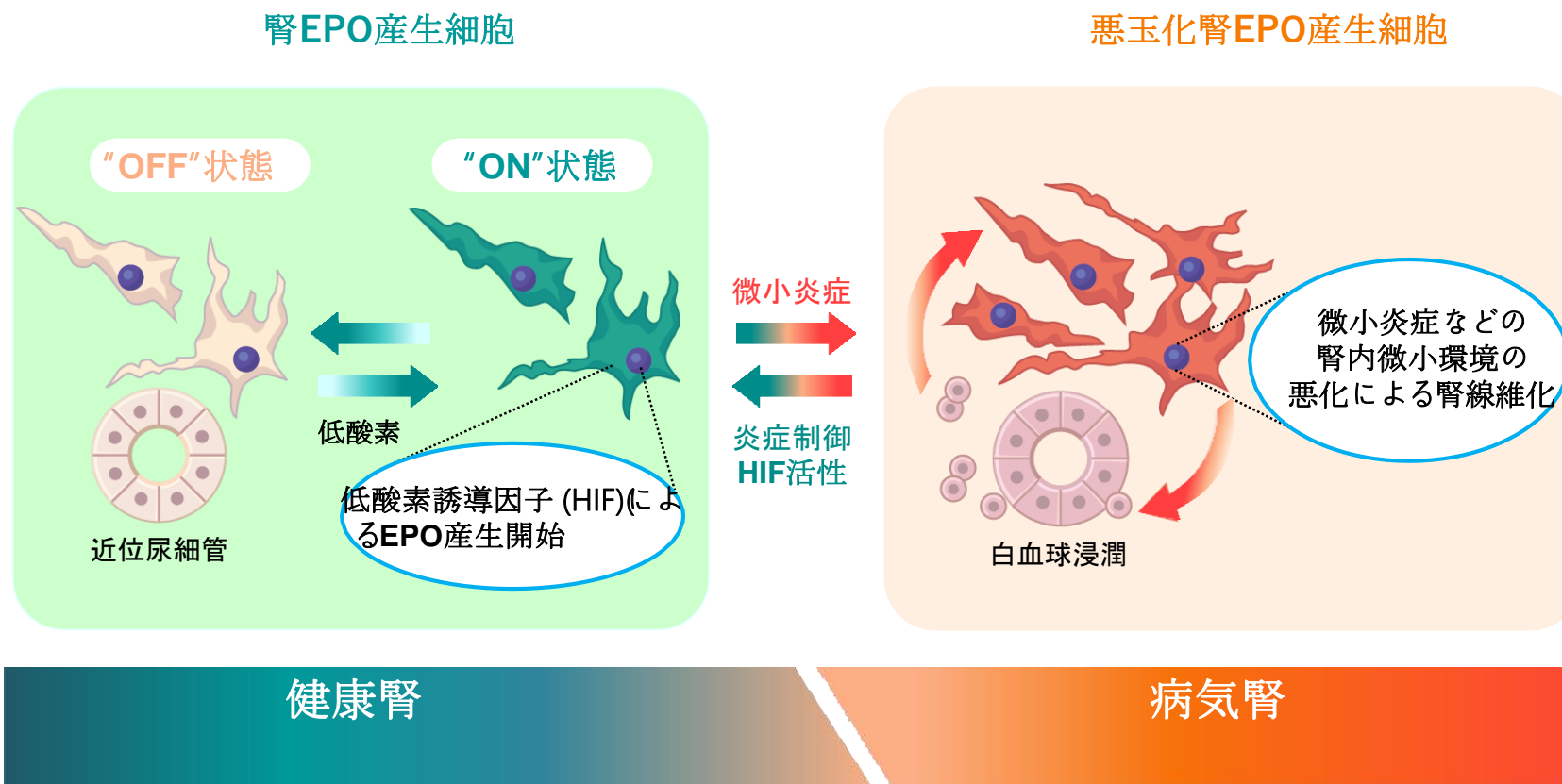
RAS阻害薬に加え、SGLT2阻害薬

**HIF-PH阻害薬**

# 腎性貧血の発現機序

慢性腎臓病 (CKD) にみられるエリスロポエチン(EPO)産生低下の機序は、腎EPO産生細胞が筋線維芽細胞に形質転換することが原因と考えられています。

✔ 健康腎及び病気腎での腎EPO産生細胞  
EPO産生細胞:酸素センサー皮髄境界





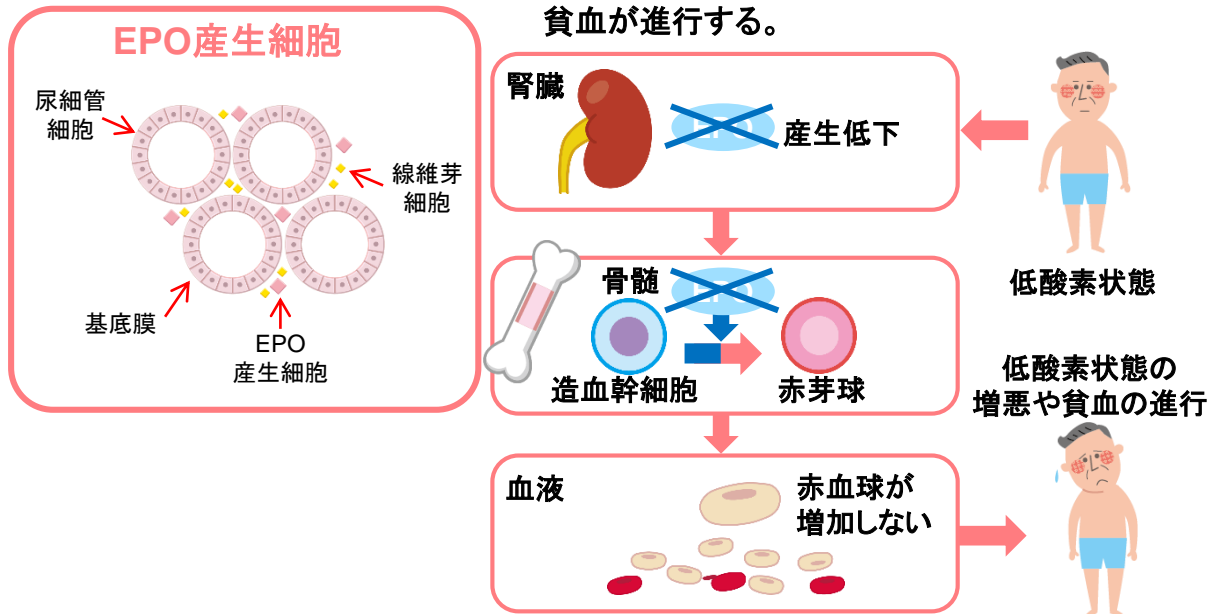
# 腎性貧血の定義

腎性貧血とは、腎臓においてヘモグロビン(Hb)低下に見合う量のエリスロポエチン(EPO)が産生されないことによって起こる貧血です。

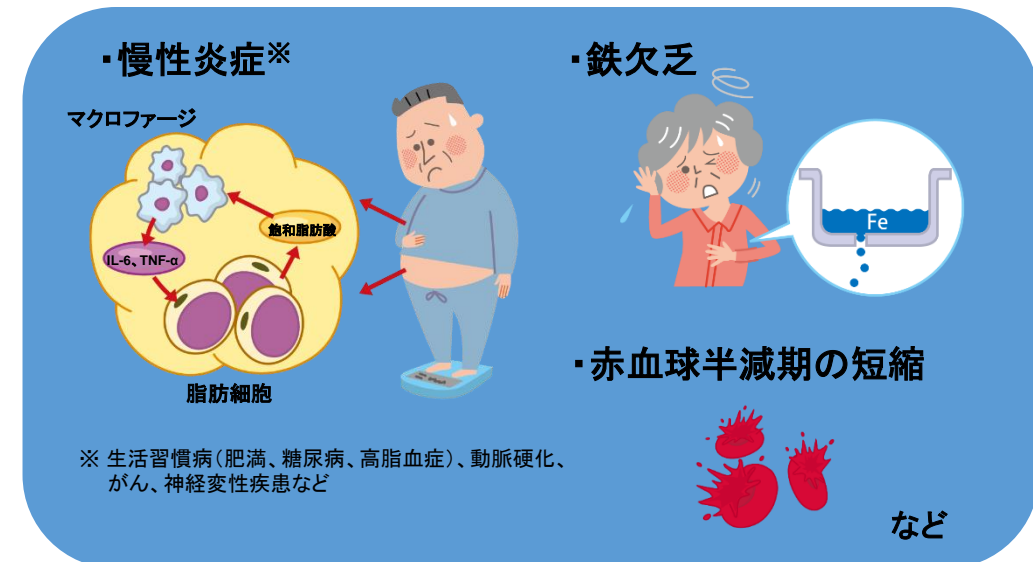
● 腎性貧血とは、腎臓においてHbの低下に見合った十分量のEPOが産生されないことによって引き起こされる貧血であり、貧血の主因が腎障害(CKD)以外に求められないものをいう。

## 腎性貧血

● 腎機能低下によりEPO産生が低下し、貧血が進行する。



● その他の発症要因



日本透析医学会：慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン2015; 109-113

鈴木隆浩 監：病気がみえるvol.5(第2版), メディックメディア; 2017, 37

南学 正臣：日内会誌 2010; 99(1): 136-141

永井良三：実験医学 2011; 29(10): 30-39

# 腎性貧血の発症因子：エリスロポエチン欠乏

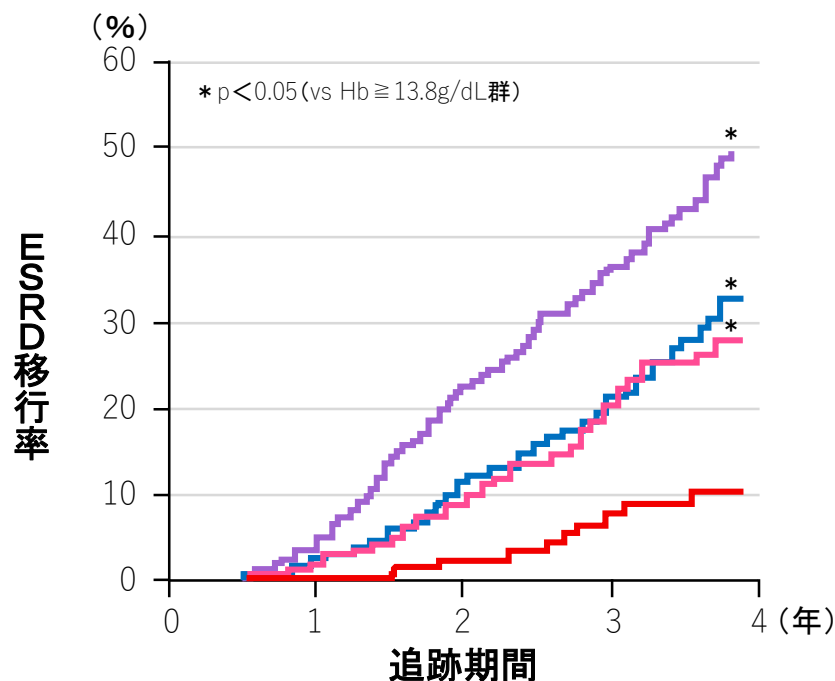
➤ 腎性貧血は、複数の発症因子が関連する複雑な疾患ですが、エリスロポエチン(EPO)の欠乏が主な要因とされています。

- エリスロポエチン欠乏
- 溶血
- 絶対的鉄欠乏症
- 機能的鉄欠乏
- 葉酸欠乏症
- カルニチン欠乏
- 慢性炎症
- アルミニウム中毒
- 骨髄線維症を伴う副甲状腺機能亢進症
- 出血
- 残存する毒性代謝物による骨髄抑制
- 薬剤



# 貧血は、慢性腎臓病(CKD)を進展させ、 末期腎不全(ESRD)に移行させる悪化因子です。

## Hb濃度とESRDの発症率の関係(RENAAL研究サブ解析)



※: 末期腎不全: 透析または腎移植の必要性

## Hb濃度別ESRDリスク

Hb (g/dL)	n	ESRD (補正後) <sup>†</sup> ハザード比 (95%CI)	p
< 11.3	378	1.99 (1.34~2.95)	0.001
$\geq$ 11.3 ~ 12.5	377	1.61 (1.06~2.41)	0.020
$\geq$ 12.5 ~ 13.8	363	1.87 (1.25~2.80)	0.002
$\geq$ 13.8	395	1.00	—

95%CI: 95%信頼区間

<sup>†</sup> 年齢、性別、人種、BMI、喫煙、血圧(SBP、DBP)、血清クレアチニン値、アルブミン値、Ca値、P値、総コレステロール値、LDL、log(トリグリセリド)、log(尿アルブミン/クレアチニン比)で補正した値

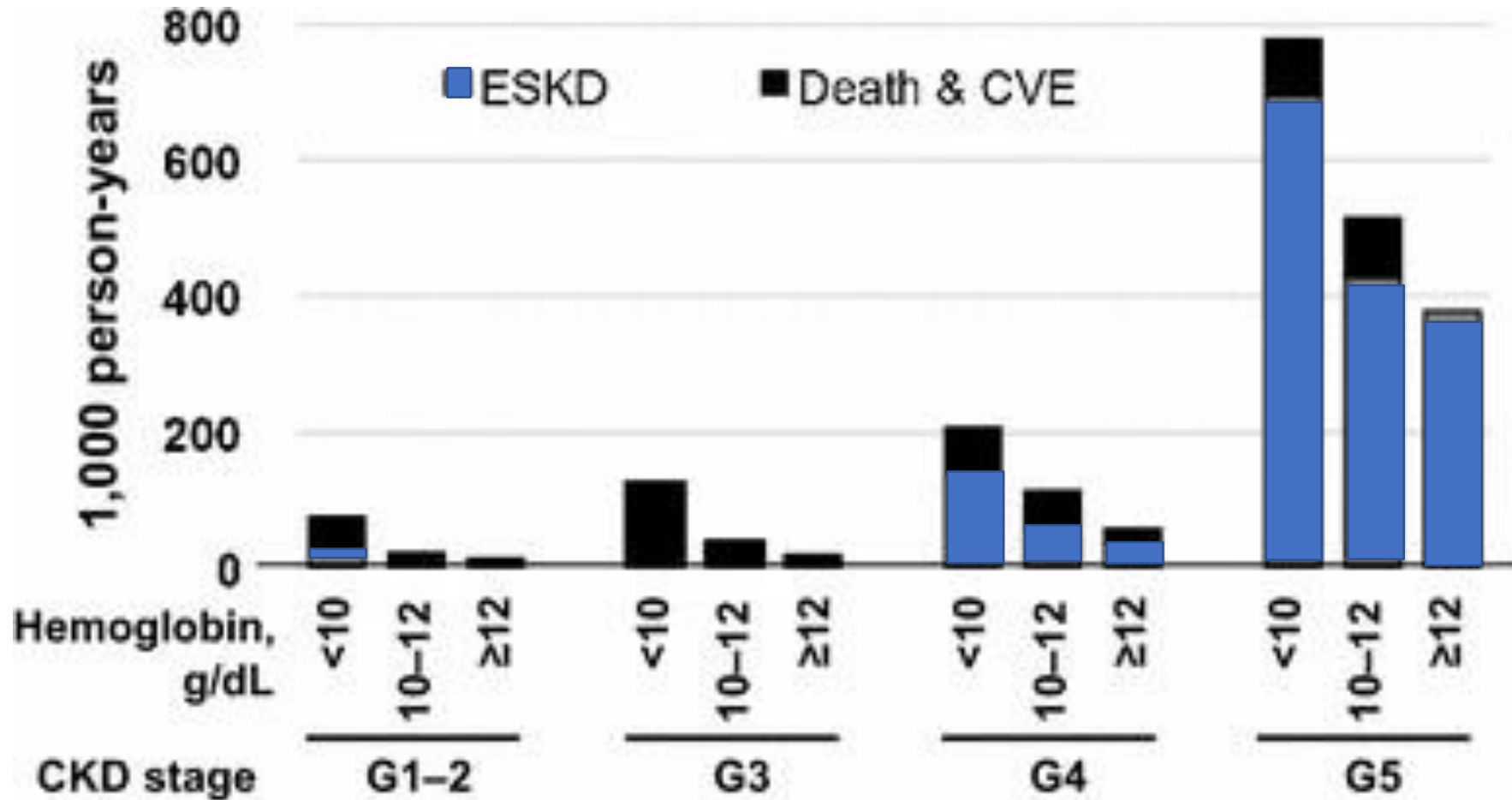
### 方法

RENAAL研究における腎性貧血に関するサブ解析として、腎症を有する2型糖尿病患者1,513例におけるベースラインのヘモグロビン(Hb)値と糖尿病性腎症の末期腎不全(ESRD)への移行を平均3.4年間追跡した。ESRDの予測変数を調整した後、多変量Cox比例ハザードモデルを用いてHb値とESRDとの関係を解析した。

Mohanram A. et al: Kidney Int 2004;66(3):1131-1138

栗山哲 著: これでわかる腎性貧血の診かたと治療(改訂第2版) ~CKD 実践医療のための手びき~, 南江堂; 2013, 33, 34

# CKDステージ別のHbが主要イベントに及ぼす影響 (良陵研究より)



- 腎臓内科で治療されているCKD患者の前向きコホート観察研究
- N=2602, BP:131/77mmHg 平均追跡期間：2.38年
- Hbと心血管イベント、腎イベントとの関連をCKDステージ別に解析した

# 国内外のガイドラインにみる保存期CKD腎性貧血の治療目標

日本での腎性貧血治療の目標ヘモグロビン(Hb)値は、血液透析患者で10～12g/dLなのに対し、保存期慢性腎臓病(CKD)患者では11～13g/dLです。

ガイドライン		Hb値 (g/dL)	9	10	11	12	13
国内	JSDT 2015	保存期CKD (成人)	治療開始 複数回の検査で11未満			治療目標 11以上、13未満	
		重篤なCVD 既往例・合併例				治療目標 上限12	12を超えたら 減量・休薬を考慮
		<参考> 血液透析	治療開始 複数回の検査で 10未満	治療目標 10以上、12未満 週初めの採血で			
海外	KDIGO 2012	保存期CKD (成人)	治療目標 11.5を超えて維持しない 10g/dL以上では治療を開始しない				
		<参考> 血液透析	治療開始 9~10	治療目標 11.5を超えて維持しない			

JSDT2015: 日本透析医学会 2015年版 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン

KDIGO(Kidney Disease Improving Global Outcomes: 国際的腎臓病ガイドライン機構) 2012: KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease (慢性腎臓病における貧血のためのKDIGO診療ガイドライン) 2012

# J-CKD-DBよりの保存期CKDの貧血に関する報告

	貧血の頻度	Hb 11-13g/dl (Epo+) Hb11以上 (Epo-)	Epo使用頻度
G3a	7.8%	81.2%	0.0%
G3b	18.1%	71.6%	0.7%
G4	40.1%	54.6%	7.9%
G5	60.1%	44.8%	22.4%

17大学病院 J-CKD-DB患者350508名より

Sofue T, et al. PLoS ONE 15(7): e0236132, 2020

# 保存期CKDの貧血に対する治療のこれまでの問題

## 1) 腎性貧血の治療の開始時期

大阪府内科医会の調査では、Hb10g/dl以下開始が7割

## 2) エリスロポエチン低反応性

造血障害：慢性炎症に伴う鉄利用障害

造血に必要な要素不足：鉄欠乏、葉酸やビタミンB12欠乏

抗EPO抗体

その他の因子：亜鉛、カルニチン、ビタミンE欠乏

EPO高容量や鉄過剰に伴う脳血管障害の増加

## 3) 患者のアドヒアランスやクリニカルイナーシャの問題

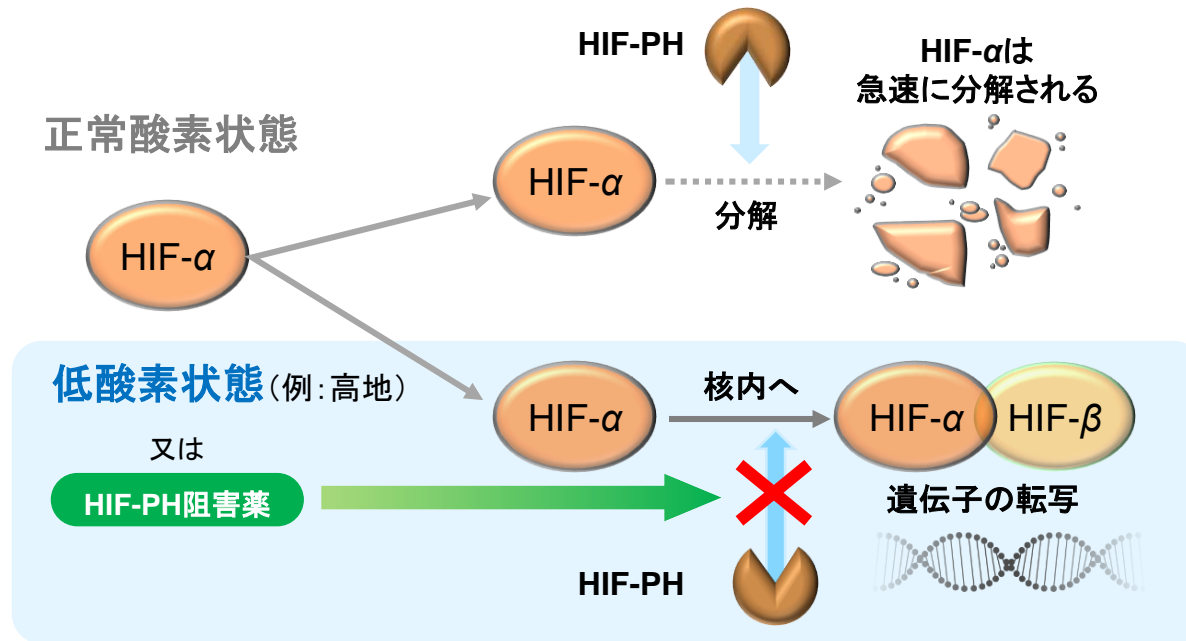
注射による疼痛と投与間隔の延長

自覚症状の改善後のクリニカルイナーシャの問題

# HIF-PH阻害薬の作用機序

低酸素誘導因子ープロリン水酸化酵素(HIF-PH)阻害薬は、HIF- $\alpha$ を分解するPHを阻害することで生体内でのエリスロポエチン(EPO)の産生を増加させるとともに、鉄利用能を亢進させます。

## 作用機序



EPOの  
産生増加

骨髄への鉄輸送と  
ヘモグロビン合成促進

鉄吸収  
促進

ヘプシジン  
濃度低下

赤血球産生  
促進



# HIF-PH阻害薬による腎性貧血治療で解決できる点

## 1) 腎性貧血の治療の開始時期

内服薬であり、開始しやすい

## 2) エリスロポエチン低反応性

造血障害：慢性炎症に伴う鉄利用障害

造血に必要な要素不足：鉄欠乏、葉酸やビタミンB12欠乏

抗EPO抗体

その他の因子：亜鉛、カルニチン、ビタミンE欠乏

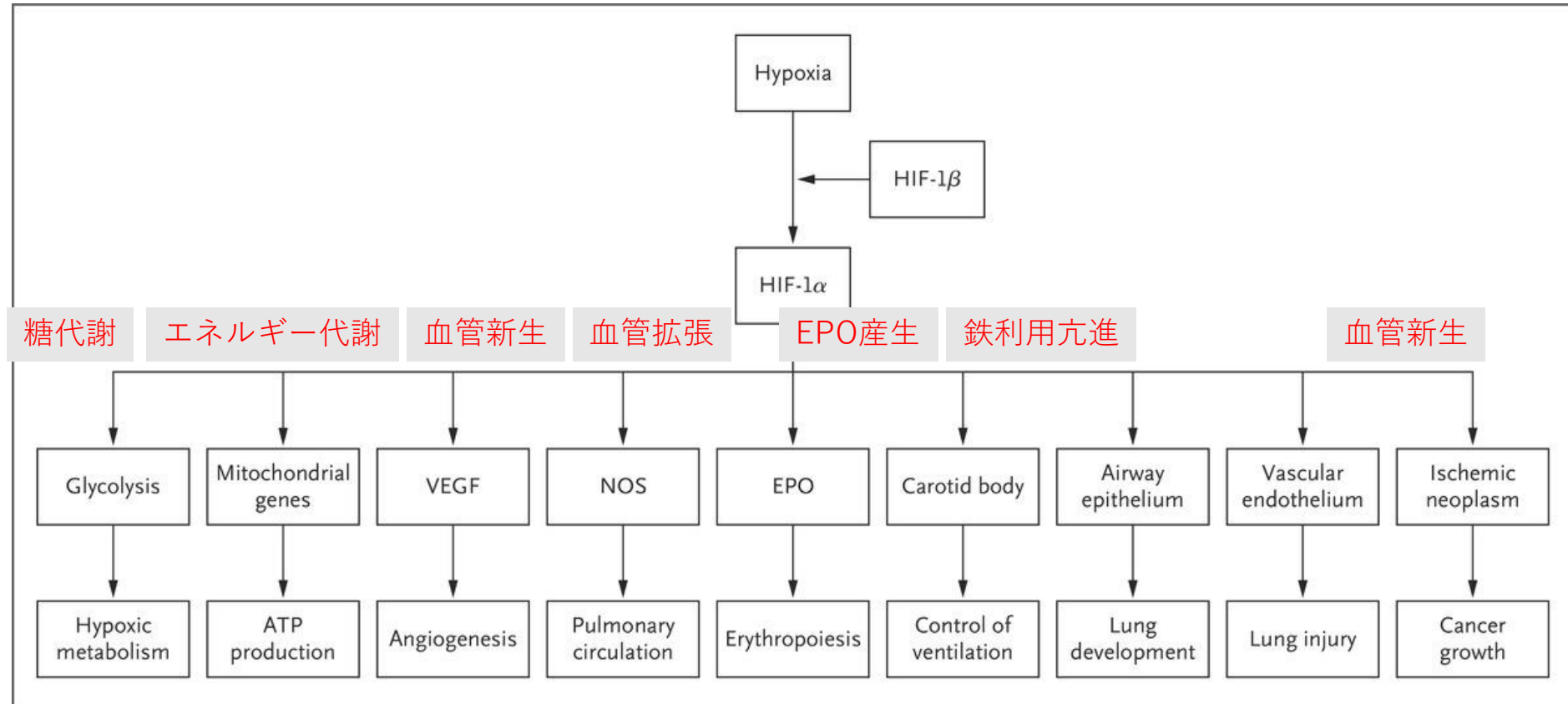
EPO高容量や鉄過剰に伴う脳血管障害の増加

## 3) 患者のアドヒアランスやクリニカルイナーシャの問題

注射による疼痛と投与間隔の延長

自覚症状の改善後のクリニカルイナーシャの問題

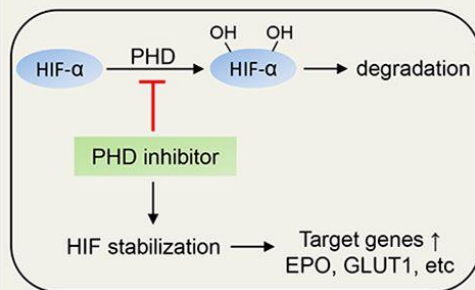
# The Spectrum of Physiological Responses to HIF-1 $\alpha$ and HIF-1 $\beta$ .



# HIF-PH阻害薬による腎症への効果（動物実験）

Prolyl hydroxylase domain (PHD) inhibitor protects against metabolic disorders and associated kidney disease in obese type 2 diabetic mice

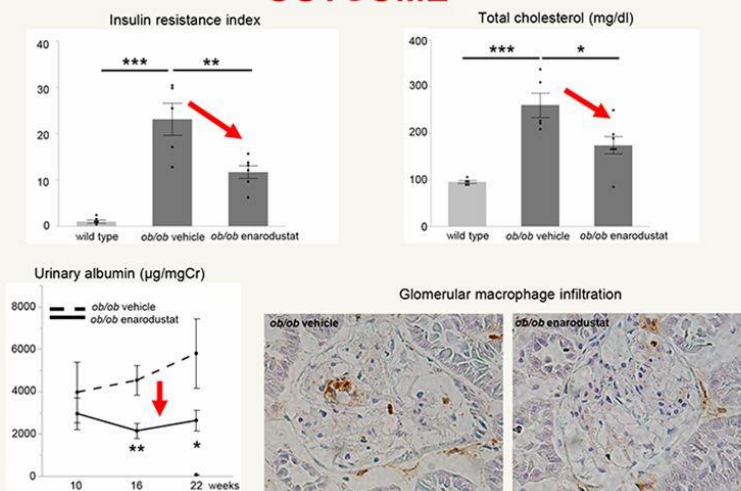
## METHODS



Do PHD inhibitors have protective effects against metabolic disorders and associated kidney disease?

BTBR *ob/ob* mice were treated with a PHD inhibitor (enarodustat) from 4 to 22 weeks of age.

## OUTCOME



## CONCLUSION

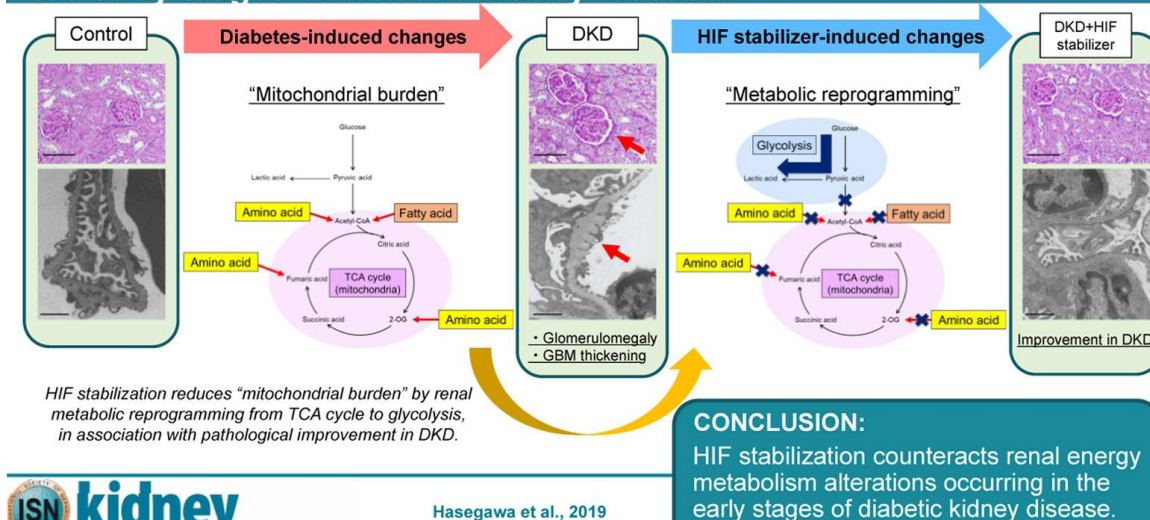
PHD inhibitor (enarodustat) improves glucose and lipid metabolism and shows renoprotective effects in BTBR *ob/ob* mice.

doi: 10.1681/ASN.2019060582

**JASN**  
JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY

Mai Sugahara et al. JASN 2020;31:560-577

The oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor enarodustat counteracts alterations in renal energy metabolism in the early stages of diabetic kidney disease.



HIF stabilization reduces "mitochondrial burden" by renal metabolic reprogramming from TCA cycle to glycolysis, in association with pathological improvement in DKD.

**ISN kidney INTERNATIONAL**  
OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY

Hasegawa et al., 2019

Sho Hasegawa, et al. Kidney International 2020; 97 : 934-950,

# 日本腎臓学会からの勧告あり

日本腎臓学会

HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation

2020 年 9 月 29 日版

内田啓子（委員長：東京女子医科大学）

南学正臣（副委員長：東京大学）

阿部雅紀（日本大学）

岡田浩一（埼玉医科大学）

武田憲彦（自治医科大学）

花房規男（東京女子医科大学）

濱野高行（名古屋市立大学）

矢尾正祐（横浜市立大学）

脇野修（慶應義塾大学）

# HIF-PH阻害薬総論

- 本薬剤は全く新しい作用機序を有する腎性貧血治療薬であり、従来の造血系に特異的に作用する注射薬であるESAと異なり、経口薬で全身性の作用も伴う可能性がある。理論上は低酸素に対する防御機構を誘導することによる生体保護効果が期待できる一方、がんや網膜疾患など血管新生が疾患の増悪に働くような病態ではHIFによる防御機構の発動に起因する副作用の可能性も懸念されている。
- これらの理論的懸念に加え、治験において報告された有害事象もある。これらについて理解をした上でHIF-PH阻害薬を適正使用し、腎性貧血に悩む患者に最大の利益をもたらすことが我々の責務であると考え、以下のrecommendationを専門家によるexpert opinionとして出させて頂くこととした。なお、今後臨床現場におけるエビデンスが蓄積するとともに、本recommendationは適宜改定を行う予定である。

# CKD（慢性腎臓病）の治療

## 1) 腎炎などの早期発見と早期治療

コロナ禍での受診控えなどの影響（腎生検数減少）

## 2) 慢性腎臓病のfinal common pathwayへの介入強化

①糸球体血行動態（糸球体高血圧や食塩感受性高血圧）

RAS阻害薬に加え、SGLT2阻害薬

②間質の慢性低酸素への対応

RAS阻害薬に加え、SGLT2阻害薬

HIF-PH阻害薬



# コロナ禍における腎臓高血圧内科の役割・課題

- 新型コロナウイルス感染症に関連する腎障害
- 重症化リスクとしての慢性腎臓病(CKD)とその管理と治療の最近の進歩
- ワクチン接種後の腎炎の顕在化と再燃

# COVID-19ワクチン と腎疾患

- ワクチン接種後の発症や再発の報告があり

微小変化型ネフローゼ症候群再燃

ループス腎炎の再燃

IgG4関連腎症の再燃

ワクチン後の肉眼的血尿-IgA腎症の発症や再燃 など

# COVID-19ワクチン後の肉眼的血尿に関する 日本腎臓学会の調査より(7/1時点)

24例の報告（男性4例、女性20例） 20-30歳台が70%

7月初め時点で、ファイザーが24例

1回目25%、2回目67%、両方9%

接種後1-3日後に66%が出現。2-3日持続が約60%

Cre上昇は、6割の症例で認めなかった

70%が腎生検を行い、IgA腎症と診断

肉眼的血尿は持続する症例は少なく、ワクチン接種はすべき

当院ではIgA腎症患者214例中、7%の肉眼的血尿。IgA腎症初発4例。

## COVID-19ワクチン後の肉眼的血尿出現2例

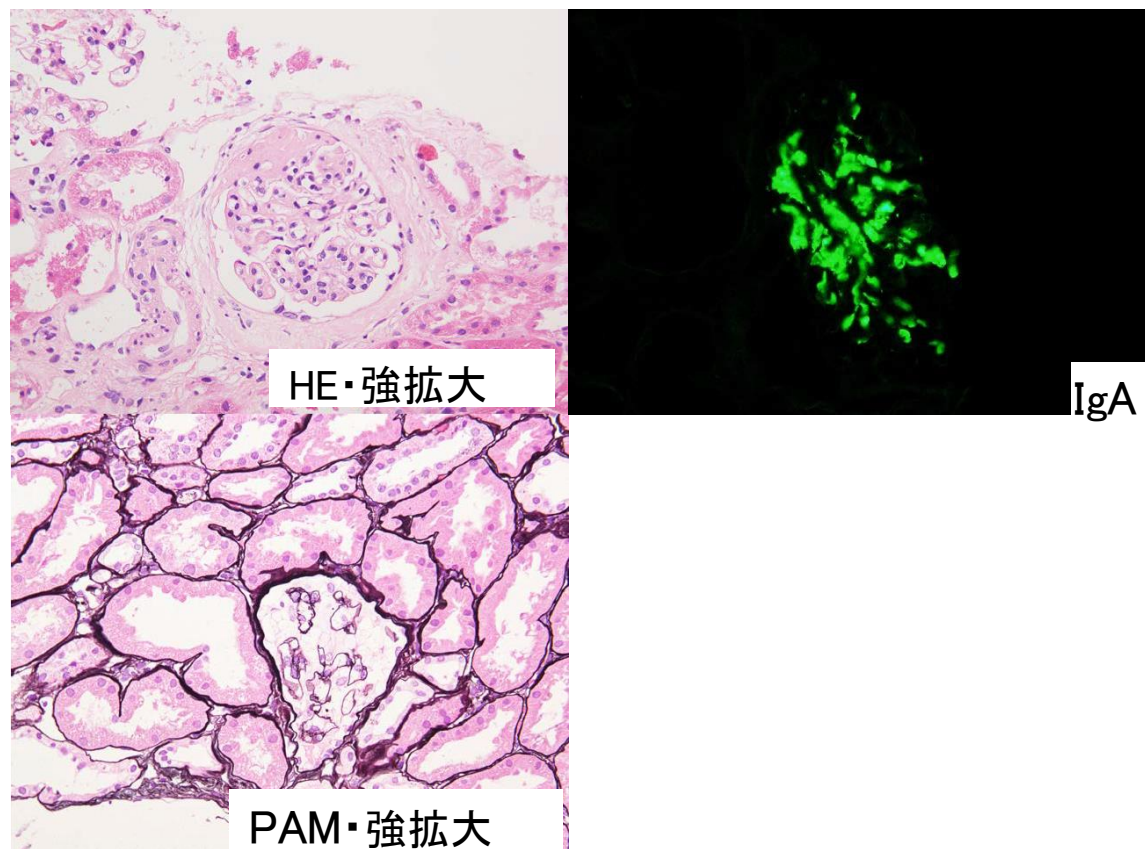
- 43歳女性

37歳時に扁桃炎後の肉眼的血尿出現し、腎炎疑われるも、尿所見軽減し、経過観察。今回COVID-19ワクチン（ファイザー製）2回目後、翌日に肉眼的血尿あり。その後、尿所見軽減したが、尿蛋白（+）、潜血（+）あり、腎生検施行。

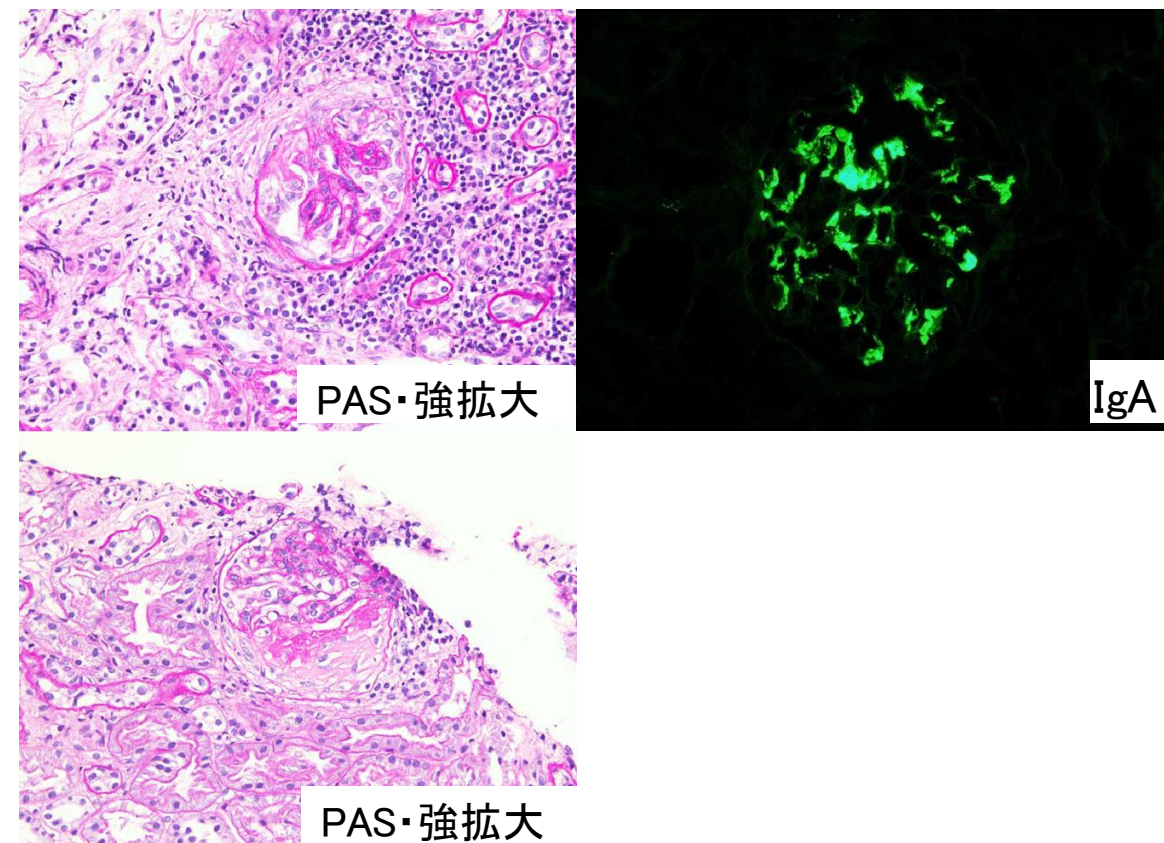
- 28歳女性

本年6月COVID-19ワクチン（ファイザー製）2回目接種後、翌日に肉眼的血尿あり。尿蛋白（2+）、潜血（3+）持続あり、腎生検施行。

## COVID-19ワクチン後の肉眼的血尿出現2例の腎生検組織



IgA腎症(C-Grade I, H-Grade I: 低リスク群)



IgA腎症(C-Grade II, H-Grade I: 中等リスク群)

いずれもIgA腎症患者と診断し、扁桃摘出術＋パルス療法へ

# コロナ禍の腎臓病、高血圧の治療

1) COVID-19感染に伴うAKIへの対応

2) AKIからCKDへの移行への対応

3) CKDに治療の継続

①腎炎などの早期発見と早期治療

コロナ禍での受診控えなどの影響

②慢性腎臓病のfinal common pathwayへの介入強化

糸球体血行動態（糸球体高血圧や食塩感受性高血圧）

RAS阻害薬に加え、SGLT2阻害薬

間質の慢性低酸素への対応

RAS阻害薬に加え、SGLT2阻害薬      HIF-PH阻害薬

4) コロナワクチンに伴う腎疾患への影響への対応

①ワクチン後の肉眼的血尿への対応

②ネフローゼ症候群や腎炎の再燃への注意



# 大阪市立総合医療センター 腎臓・高血圧内科

部長 小西 啓夫

副部長 森川 貴

医長 北林 千津子、濱田 真宏、山崎 大輔

シニアレジデント 長辻 克史、門澤 啓太、坂田 侑子

専攻医 松木 葵、田中 志歩