

# COVID-19 と腎臓病

土井洋平\*, 猪阪善隆

## COVID-19 and kidney disease

Yohei DOI, Yoshitaka ISAKA

**Key words:** COVID-19, chronic kidney disease, acute kidney injury, RAS inhibitor

### 1. はじめに

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) は severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) によって肺炎などが引き起こされる急性呼吸器疾患であるが、同時に腎、心血管、神経、消化管、内分泌、凝固線溶系などの様々な肺外病変を呈することが知られている。臨床的に重要な COVID-19 と腎臓病との接点は、慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) が COVID-19 の重症化リスクであることと COVID-19 に腎障害を合併することの2点である。また腎臓病治療の key drug であるレニン・アンジオテンシン系阻害薬 (RAS 阻害薬) と COVID-19 の関係について最近の知見を紹介する。

### 2. COVID-19 重症化リスクとしての CKD

CKD は COVID-19 関連死亡リスクであることが 2020 年 7 月 Nature 誌に報告された<sup>1)</sup>。このコホート研究 (OpenSAFELY) は英国の約 40% にあたる 1,700 万人以上のプライマリーケア診療データと約 11,000 の COVID-19 関連死亡データを結びつけたもので、推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上と比較し、eGFR 30–60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> で調整後ハザード比 (adjusted hazard ratio : aHR 1.33 [95% 信頼区間 1.28~1.40])、

eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> で aHR 2.52 (95% 信頼区間 2.33~2.72)、透析療法を必要とする患者においては aHR 3.69 (95% 信頼区間 3.09~4.39) と eGFR が低下するにつれ COVID-19 関連死亡リスクが上昇した。高度腎機能障害は従来指摘されてきたリスクである糖尿病 (aHR 1.95)、心疾患 (aHR 1.17)、高血圧 (aHR 0.89) と同等もしくはより強力に COVID-19 関連死亡に影響を与えることが示された。本邦では透析患者の致死率が 16.7% と報告されており (2021 年 8 月 13 日時点)<sup>2)</sup>、日本全体の 1.6% (2021 年 7 月 7 日時点)<sup>3)</sup> と比較すると特筆すべき致死率の高さである。透析患者は高齢者が多く、年齢は最も重要な COVID-19 重症化リスクであるが、年齢で層別しても 70 歳代で 20.8%、80 歳代で 32% と透析患者の致死率は日本全体と比べて明らかに高く、この傾向は欧州 (ERACODA database)<sup>4)</sup> からの報告とも一致している (表 1)。

### 3. COVID-19 に伴う腎障害

#### 1) COVID-19 と急性腎障害 (尿細管間質障害)

COVID-19 に伴う急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) は病理学的検討や低分子蛋白を多く認めることなどから尿細管障害が主体と考えられており<sup>5-8)</sup>、尿細管障害の原因として COVID-19 に伴う炎症や、循環動態悪化、凝固異常などの影響が想定されている (図 1)<sup>9)</sup>。SARS-CoV-2 は肺胞上皮 2 型細胞の angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) を介して感染を起こすが、腎臓内では近位尿細管に ACE2 発現が豊富であり<sup>10)</sup>、SARS-CoV-2 が近位尿細管細胞に感染し障害を起こすという仮説はあるものの結論は

\*責任者連絡先:

大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学  
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2  
Tel: 06-6879-3857, Fax: 06-6879-3230  
E-mail: ydoi@kid.med.osaka-u.ac.jp

表1 日本及び欧州における透析患者と全体の致死率（文献2～4より作成）

	日本		欧州	
	透析患者 (%)	全体 (%)	透析患者 (%)	全体 (%)
全体	16.7	1.6	25.6	11.4
年齢 (歳)				
30～40	0.0	0.0	9.1	0.3
40～50	5.8	0.1	6.5	1.1
50～60	6.8	0.3	16.8	2.8
60～70	12.1	1.4	18.8	9.4
70～80	20.8	5.1	34.8	21.8
80～	32.0	14.2	39.5	29.0

日本のデータは透析患者が2021年8月13日時点、全体が2021年7月7日時点のもの。欧州のデータはスペイン、オランダ、ルーマニア、イタリア、スイス、トルコ、ベルギー、イギリス、ポルトガル、ポーランドからの報告を統合したもので、透析患者は2020年2月から5月、全体は2020年6月8日時点のもの。

でていない<sup>11)</sup>。メタ解析ではCOVID-19で入院した患者の28%、重症患者の46%にAKIを合併したと報告されているが<sup>12)</sup>、採用された研究間のばらつきが極めて大きく ( $I^2 > 85\%$ )、AKIが経時的に減少しているという報告もある<sup>13,14)</sup>。AKI合併率の違いはパンデミックの状況や、医療体制、人種の違いなどが影響している可能性があるが、COVID-19の標準的治療法となったデキサメサゾン投与でAKIが減少することを示唆する報告もあり<sup>15)</sup>、今後治療の進歩に伴いAKI合併率が変化する可能性がある。

## 2) COVID-19とCOVID-19関連腎症（糸球体障害）

上述の通り通常のCOVID-19に伴うAKIは尿細管間質障害が主体で、尿蛋白は多くなく、重症度に応じて発症率が増加する。しかしそれほど重症度の高くない症例に、ネフローゼレベルの尿蛋白及び腎障害を示す症例が複数報告されている<sup>8,16-19)</sup>。それらの患者の腎組織所見では、ポドサイト傷害に起因すると考えられる巣状分節性糸球体硬化症の亜型である collapsing variant (collapsing glomerulopathy: CG) を認めることが多い<sup>17-19)</sup>。CGはHIV関連腎症の組織所見として知られおり、アフリカ系アメリカ人の腎機能障害に関連する遺伝子として同定された apolipoprotein L1 (APOL1) リスクバリエントを持つ

者に、HIV感染をセカンドヒットとして発症すると考えられている。SARS-CoV-2感染に伴うCGを示す症例もやはりAPOL1リスクバリエントを持つと報告されており、この病態はCOVID-19関連腎症 (COVID-19 associated nephropathy: COVAN) とも呼ばれている (図1)<sup>17-20)</sup>。その他にも少数ながら糸球体病変として血栓性微小血管障害や血管炎などが報告されており<sup>20)</sup>、最終的な腎障害の鑑別診断には腎生検が不可欠である。

## 4. COVID-19とRAS阻害薬

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬/アンジオテンシンII受容体拮抗薬などのRAS阻害薬は、ACE2の発現を上昇させSARS-CoV-2の重症化を招くという仮説がある<sup>21)</sup>。しかし大規模な観察研究においてRAS阻害薬使用とCOVID-19重症度との関連示されず<sup>22)</sup>、メタ解析ではRAS阻害薬使用がむしろ保護的に作用するとの報告されている<sup>23)</sup>。最近COVID-19患者を、RAS阻害薬中止群もしくは継続群に割り付けたランダム化比較試験がいくつか報告され、いずれもRAS阻害薬中止による予後改善効果は認められないとの結論であった<sup>24-26)</sup>。現在はRAS

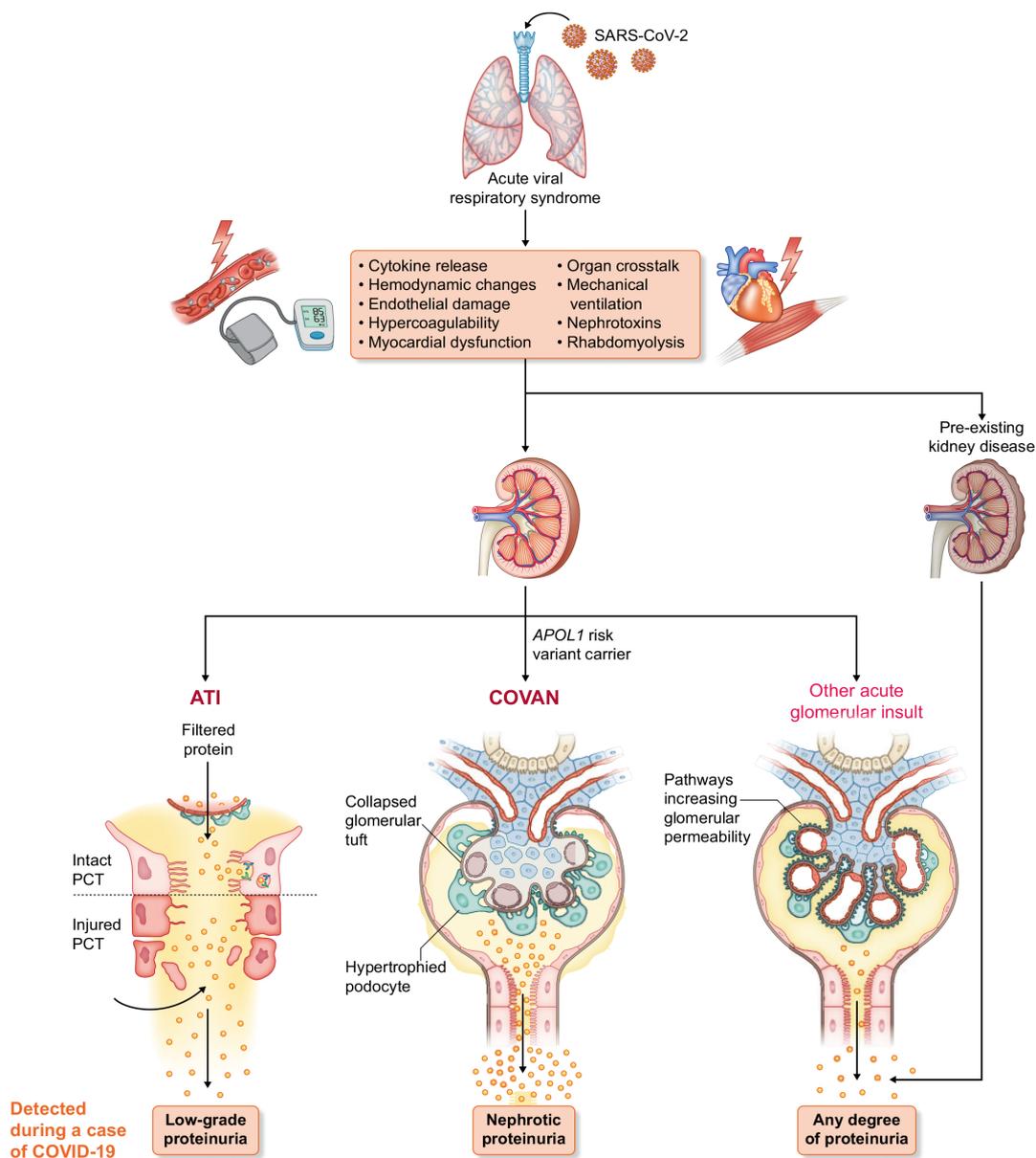


図1 COVID-19患者に想定される腎障害（文献9より引用）

ATI（acute tubular injury：急性尿細管障害）、COVAN（COVID-19-associated nephropathy：COVID-19関連腎症）。

阻害薬の保護的効果を期待し、COVID-19に対して新規にRAS阻害薬を開始するランダム化比較試験が複数進行中である<sup>27-30</sup>。これらの研究結果発表が待たれるが、現在のところ特に中止する理由がない限りCOVID-19発症後もRAS阻害薬を継続すべきと考えられる。

## 5. さいごに

本稿ではCOVID-19と腎臓病の接点及びRAS阻害薬の話題について紹介した。CKD患者をCOVID-19から守る方法としてワクチン接種が考えられるが、CKD患者においては液性免疫反応が低下しており、mRNAワクチンの場合3回接種する必要があるかもしれない<sup>31,32</sup>。また因果関係は証明できないものの

COVID-19 ワクチン接種後に腎疾患の発症，再燃が多数報告されており新たなトピックである<sup>33-35)</sup>。本稿執筆中（2021年8月）COVID-19は本邦でも増加の一途をたどっており，適切な予防また発症後は適切な全身管理が望まれる。

著者全員の利益相反（COI）の開示：

猪阪善隆：講演料・原稿料など（キッセイ薬品工業，協和キリン，中外製薬，田辺三菱製薬），臨床研究（治験）（キッセイ薬品工業，全薬工業）

土井洋平：本論文発表内容に関連して開示すべき企業等との利益相反なし

## 文献

- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al.: Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* **584**: 430–436, 2020.
- 透析患者における累計の新型コロナウイルス感染者の登録数. <https://www.jsdt.or.jp/info/3325.html> (2021年8月19日確認)
- 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症の国内発生動向（速報値）. <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000813216.pdf> (2021/8/19 確認)
- Hilbrands LB, Duivenvoorden R, Vart P, et al.: COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: Results of the ERACODA collaboration. *Nephrol Dial Transplant* **35**: 1973–1983, 2020.
- Su H, Yang M, Wan C, et al.: Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* **98**: 219–227, 2020.
- Santoriello D, Khairallah P, Bomback AS, et al.: Postmortem kidney pathology findings in patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* **31**: 2158–2167, 2020.
- Werion A, Belkhir L, Perrot M, et al.: SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int* **98**: 1296–1307, 2020.
- Ferlicot S, Jamme M, Gaillard F, et al.: The spectrum of kidney biopsies in hospitalized patients with COVID-19, acute kidney injury, and/or proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* online ahead of print, 2021.
- Mohamed MMB, Velez JCQ: Proteinuria in COVID-19. *Clin Kid J* **14**: i40–i47, 2021.
- Ye M, Wysocki J, William J, et al.: Glomerular localization and expression of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-converting enzyme: Implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol* **17**: 3067–3075, 2006.
- Hassler L, Reyes F, Sparks M, et al.: Evidence for and against direct kidney infection by SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol* online ahead of print, 2021.
- Silver SA, Beaubien-Souligny W, Shah PS, et al.: The prevalence of acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Med* **3**: 83–98. e81, 2021.
- Bowe B, Cai M, Xie Y, et al.: Acute kidney injury in a national cohort of hospitalized US veterans with COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol* **16**: 14–25, 2020.
- Charytan DM, Parnia S, Khatri M, et al.: Decreasing incidence of acute kidney injury in patients with COVID-19 critical illness in New York City. *Kidney Int Rep* **6**: 916–927, 2021.
- Orieux A, Khan P, Prevel R, et al.: Impact of dexamethasone use to prevent from severe COVID-19-induced acute kidney injury. *Critical care (London, England)* **25**: 249, 2021.
- Legrand M, Bell S, Forni L, et al.: Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* **5**: 1–14, 2021.
- Shetty AA, Tawhari I, Safar-Boueri L, et al.: COVID-19-associated glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* **32**: 33–40, 2021.
- Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, et al.: Collapsing glomerulopathy in a patient with COVID-19. *Kidney Int Rep* **5**: 935–939, 2020.
- Kissling S, Rotman S, Gerber C, et al.: Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney international* **98**: 228–231, 2020.
- Sharma P, Ng JH, Bijol V, et al.: Pathology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Clin Kid J* **14**: i30–i39, 2021.
- Cüre E, Cumhuri Cüre M: Comment on ‘Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic?’. *J Hypertens* **38**: 1189–1198, 2020.
- Mancia G, Rea F, Ludergnani M, et al.: Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* **382**: 2431–2440, 2020.
- Baral R, Tsampasian V, Debski M, et al.: Association between renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and clinical outcomes in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* **4**: e213594, 2021.
- Cohen JB, Hanff TC, William P, et al.: Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: A prospective, randomised, open-label trial. *Lancet Respir Med* **9**: 275–284, 2021.
- Bauer A, Schreinlechner M, Sappeler N, et al.: Discontinuation versus continuation of renin-angiotensin-system inhibitors in COVID-19 (ACEI-COVID): A prospective, parallel group, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Respir Med* **9**: 863–872, 2021.
- Lopes RD, Macedo AVS, de Barros ESPGM, 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* **325**: 254–264, 2021.
- Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Treatment of Covid 19—Full Text View—ClinicalTrials. gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04345406> (2021年8月19日確認)
- Valsartan for Prevention of Acute Respiratory Distress Syndrome in Hospitalized Patients With SARS-COV-2 (COVID-19) Infection Disease—Full Text View—ClinicalTrials. gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04335786> (2021年確認)

- 29) Losartan for Patients With COVID-19 Requiring Hospitalization—Full Text View—ClinicalTrials. gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04312009> (2021年8月19日確認)
- 30) Efficacy of Captopril in Covid-19 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) CoV-2 Pneumonia (CAPTOCOVID)—Full Text View—ClinicalTrials. gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04355429> (2021年8月19日確認)
- 31) Danthu C, Hantz S, Dahlem A, et al.: Humoral response after SARS-CoV-2 mRNA vaccination in a cohort of hemodialysis patients and kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* **32**: 2153–2158, 2021.
- 32) Ducloux D, Colladant M, Chabannes M, et al.: Humoral response after 3 doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients on hemodialysis. *Kidney Int* **100**: 702–704, 2021.
- 33) Plasse R, Nee R, Gao S, et al.: Acute kidney injury with gross hematuria and IgA nephropathy after COVID-19 vaccination. *Kidney Int* **100**: 944–945, 2021.
- 34) Tuschen K, Bräsen JH, Schmitz J, et al.: Relapse of class V lupus nephritis after vaccination with COVID-19 mRNA vaccine. *Kidney Int* **100**: 941–944, 2021.
- 35) Da Y, Goh GH, Khatri P: A case of membranous nephropathy following Pfizer-BioNTech mRNA vaccination against COVID-19. *Kidney Int* **100**: 938–939, 2021.