老化と腎臓

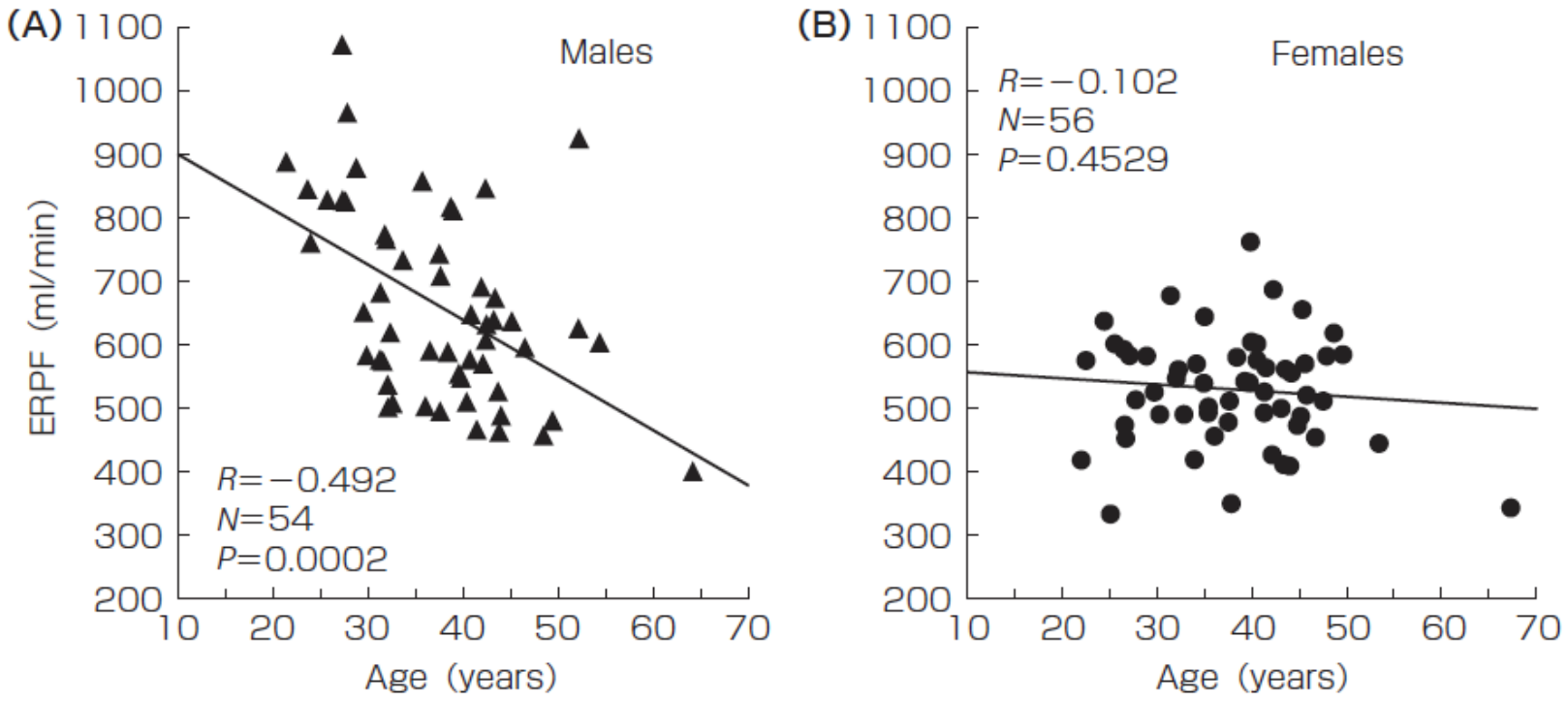


図 2.　加齢に伴うERPF（ml/min）の低下

男性ではERPFは 10 年毎に 87 ml/minするが，女性の場合は 11 ml/min/10 年と有意に緩徐であった（P＝0.0039）．（文献 6 より引用改変）

Berg UB : Differences in decline in GFR with age between males and females. Reference data on clearances of inulin and PAH in potential kidney donors. Nephrol Dial Transplant 21 : 2577—2582, 2006.

30歳以降、eRPFは10年で約10％ずつ低下してゆく

- とくに皮質部で顕著
- 髄質の血流は比較的保たれる

↓

＜eRPFの減少＞

―犬や猫も―
私達の日常の臨床の中で、エコー検査の時に、そんな印象を受けていませんか？

Effects of Volume Expansion and Contraction in Normotensive Whites, Blacks, and Subjects of Different Ages

FRIEDRICH C. LUFT, M.D. CLARENCE E. GRIM, M.D.,
NAOMI FINEBERG, PH.D., AND MYRON C. WEINBERGER, M.D.

Downloaded from http://ahajournals.org by on July 24, 2018

SUMMARY We studied the blood pressure, natriuretic, kaliuretic and humoral responses of 347 normal subjects after volume expansion and volume contraction to examine possible differences among whites, blacks and subjects of different ages. According to outpatient 24-hour urine collections, blacks excreted less sodium and potassium than whites. After similar states of sodium intake were achieved among all subjects, 2 liters normal saline were given i.v. Blacks and subjects ≥ 40 years excreted less sodium than whites or subjects < 40 years, over a 24-hour period. In addition, blacks excreted less potassium. The delay in sodium excretion occurred during the first 12 hours after the salt load. Blacks had a greater suppression of plasma renin activity than whites 24 hours after saline. Blacks also had higher blood pressures than whites after saline administration; their pressure remained elevated until furosemide was given. Furosemide, 120 mg over 24 hours, evoked greater natriuresis, but less kaliuresis in blacks than in whites. The greater prevalence of hypertension in both blacks and older subjects may be related to relatively blunted natriuretic responses when these groups engage in the high sodium-low potassium intake characteristic of our society.

ALTHOUGH ELEVATED BLOOD PRESSURE may result from a variety of causes,[1] most hypertensive persons have no immediately known or identifiable cause of their blood pressure elevation.[2] Dietary factors, particularly sodium and potassium, have been implicated in human hypertension on the basis of circumstantial evidence.[3-5] Guyton and associates[6] have recently emphasized that the kidney functions as the final common pathway of blood pressure regulation in both the normotensive and hypertensive state through its control of the excretion of salt and water. They suggest that factors which operate on the kidney and influence its excretion of salt and water are responsible for the development of hypertension. Aberrancies in the handling of salt and water in the normotensive state may have bearing on the development of hypertension, particularly in individuals in societies that consume diets high in sodium and low in

From the Department of Medicine and SCOR in Hypertension, Indiana University School of Medicine, Indianapolis Indiana.

Supported in part by US Public Health Service grant HL 14159, SCOR in Hypertension and RR 00750 (General Clinical Research Center).

Address for reprints: Friedrich C. Luft, M.D., Fesler Hall 110, Indiana University School of Medicine, 1100 West Michigan Street, Indianapolis, Indiana 46223.

Received April 17, 1978; revision accepted November 7, 1978.
Circulation 59, No. 4, 1979.

<Circulation 59 : 643—650, 1979.>

＝ トピック:老化と腎臓 ＝

高齢者の腎臓の病理組織学的な変化

- 糸球体硬化
- 尿細管萎縮
- 間質線維化
- 小動脈の内膜・中膜の肥厚

＝ トピック:老化と腎臓 ＝

高齢者の腎臓の病理組織学的な変化

- 糸球体硬化
- 尿細管萎縮
- 間質線維化
- 小動脈の内膜・中膜の肥厚

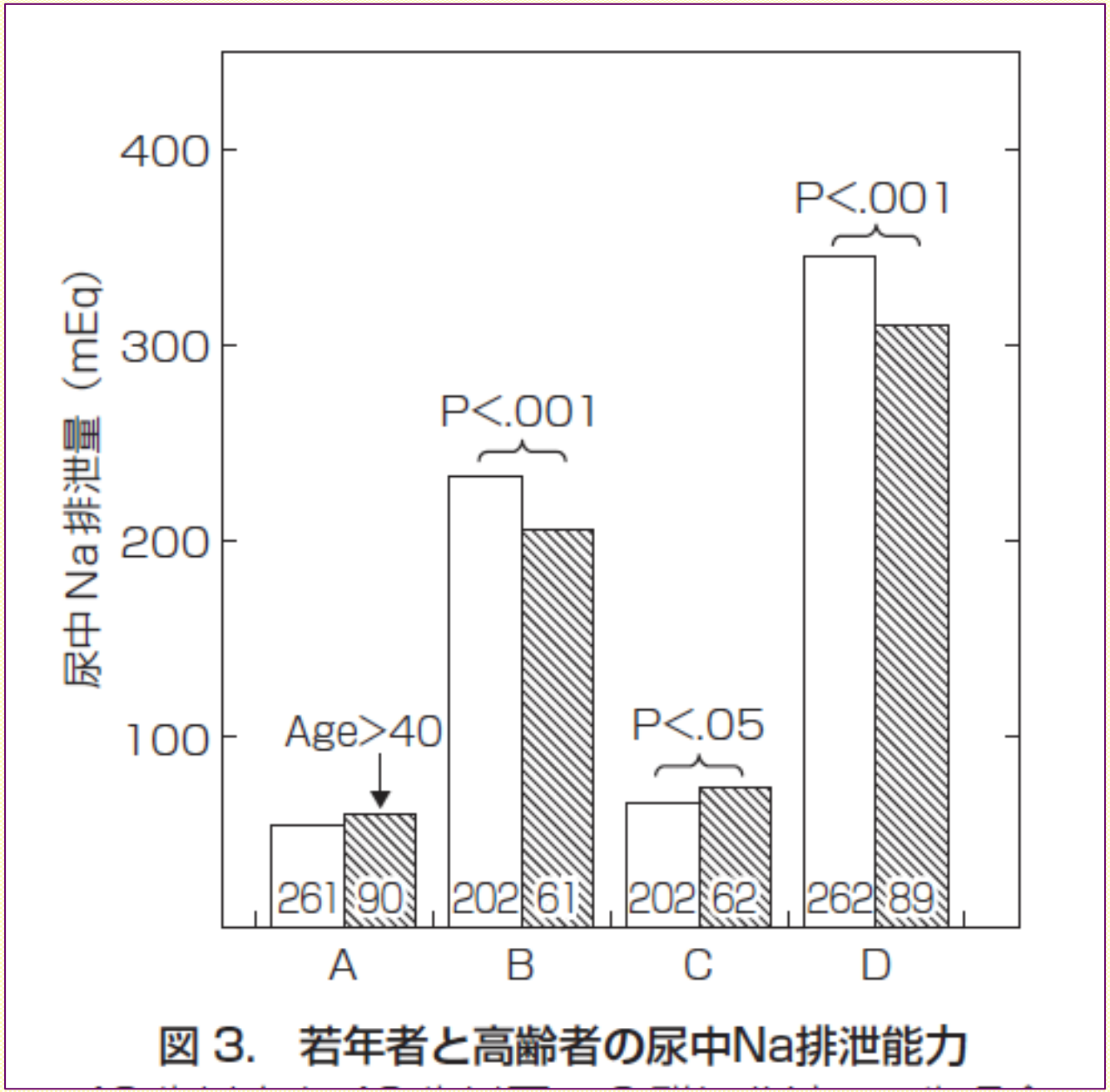


図 3.　若年者と高齢者の尿中Na排泄能力

40 歳以上と40 歳以下の2 群に分けて，生理食塩水2 Lを4 時間かけて点滴投与し，投与後までの4 時間（A），その後の10 時間（B），さらに睡眠中の10 時間（C）の尿を蓄尿し，尿中のNa排泄量を測定した．Dは24 時間蓄尿中のNa総排泄量

Luft FC, et al :
Effects of volume expansion and contraction in normotensive whites, blacks, and subjects of different ages.
Circulation 59 : 643—650, 1979.

＝ トピック:老化と腎臓 ＝

老化による変化（高齢者）

- 腎血流量の低下
- 糸球体濾過率（GFR）の低下
- 尿細管におけるNa再吸収能の低下
- 尿濃縮能の低下・希釈能の低下

＝ トピック:老化と腎臓 ＝

老化による変化

＜尿細管の機能＞

- それでは、CKDの猫ではどうなのか？
  - （CKDの進んだ猫には、高齢猫も多い）

これからの課題

年齢と腎機能

CKDとの関係

老化による腎臓の変化

- *老化 → 腎萎縮:これがマーカー*

＜腎重量＞男女ともに40代後半にピークがあり、
その後減少

↑

皮質において優先的に起きる

（萎縮の原因）

- ✓ 腎組織における細・小動脈の硬化・閉塞
- ✓ これらの変化は皮質表層で顕著

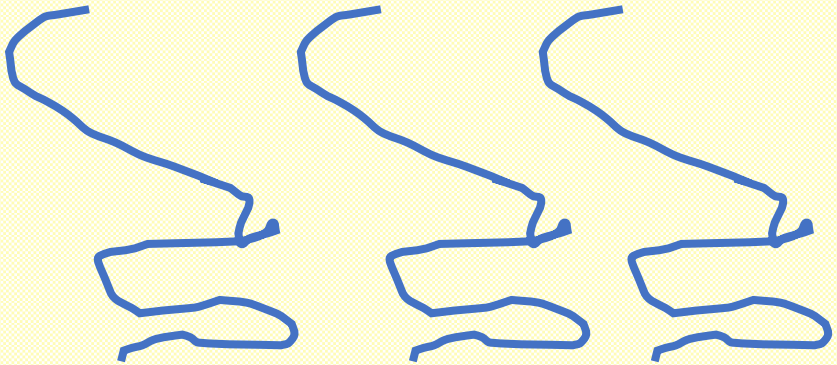
（硬化糸球体の割合）

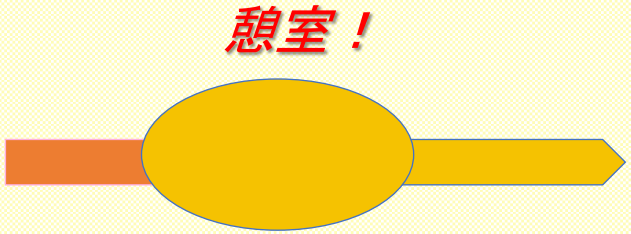
30代：1.5%　40代：3.0%　50代：6.5%
60代：7.6%　70代：12.3%

老化による腎臓の変化

- 近位尿細管は
- 加齢により短くなる！

遠位尿細管に憩室出現！



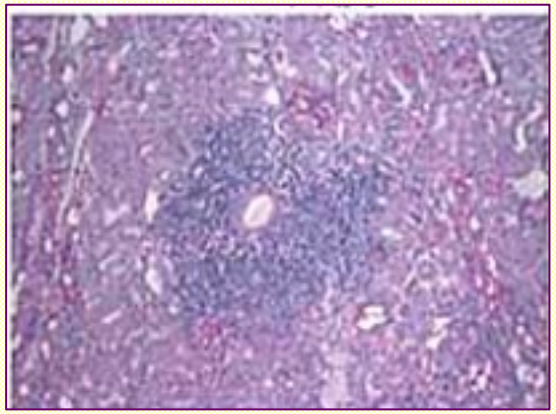


老人の腎臓は傷つくと若者に比べて直りにくい！

何故？

老化による腎臓の変化

- *三次リンパ節の形成*



- リンパ節に類似した組織
- 後天的に非リンパ組織に形成される
- Tcell、Bcellの活性化
- これらの細胞の増殖と獲得免疫反応が亢進

老人にだけ‼

腎臓の実質を巻き込み、圧迫。炎症性サイトカインを放出、マクロファージの活性化→*炎症の進行*

この三次リンパ組織形成を抑制すると腎傷害の回復早い

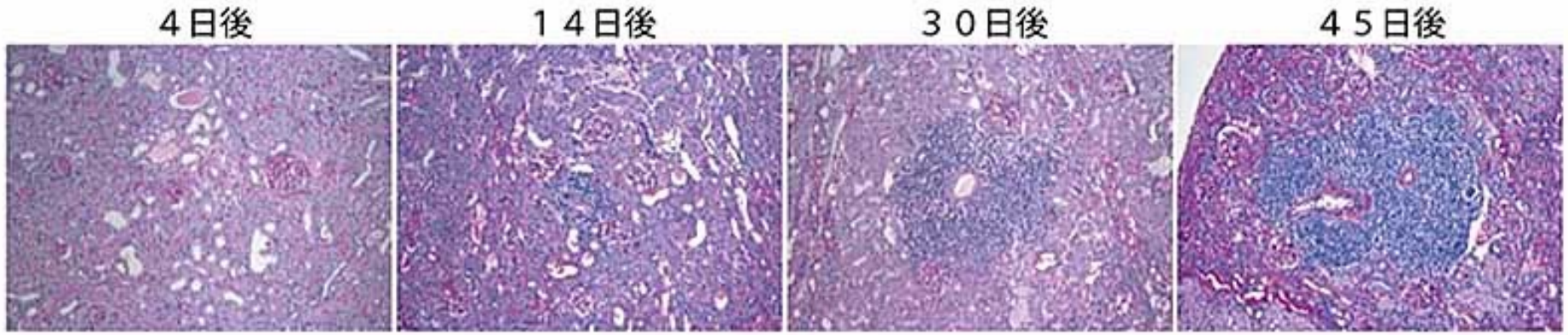


図1:高齢マウスの腎障害惹起後の経時変化
高齢マウスでは障害後3次リンパ組織が出現し徐々に拡大する。

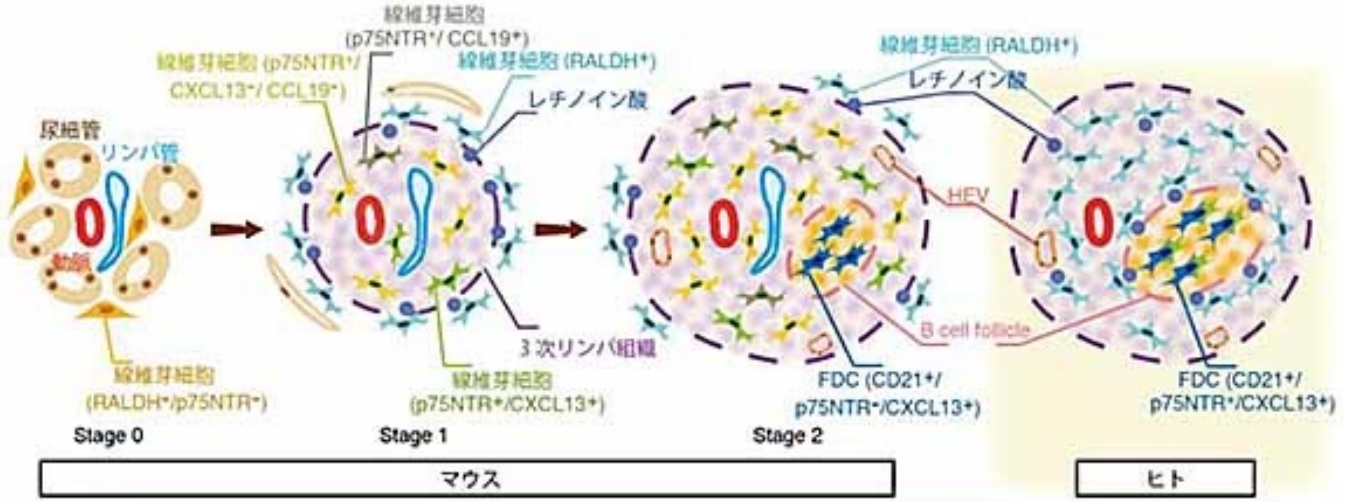
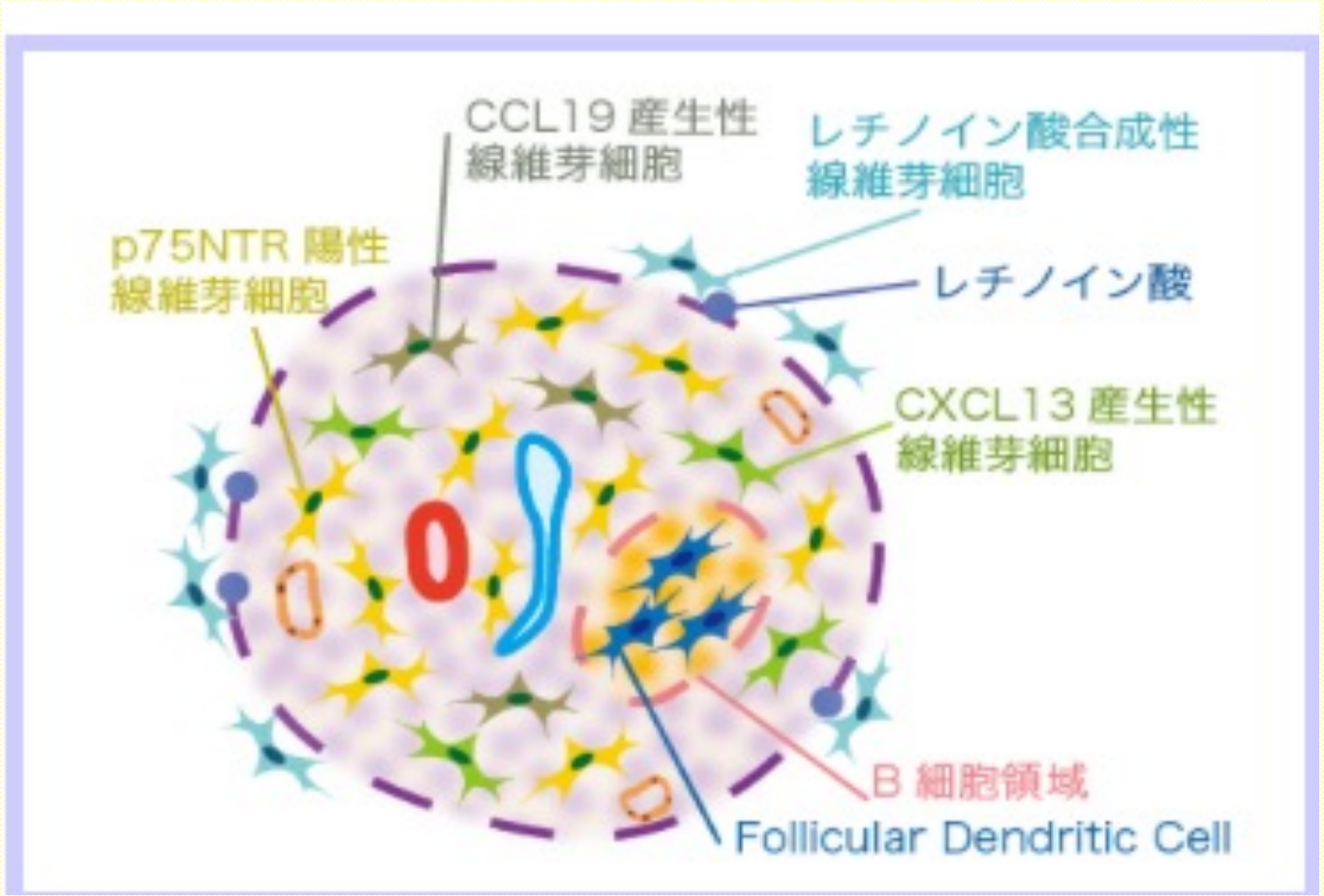


図2　多彩な線維芽細胞がそれぞれの役割を果たす
ヒト高齢者の3割近くにも3次リンパ組織が認められ、その
構成成分はマウスの3次リンパ組織と非常に似通っている。

JCI Insight 2016, Y Sato, M Yanagita et al.



＜加齢に伴う三次リンパ組織と多彩な線維芽細胞群 ＞

　加齢に伴う腎臓内の三次リンパ組織形成には、レチノイン酸合成能やケモカイン産生能など、多彩な形質を獲得した線維芽細胞が必須です。発達した三次リンパ組織ではB細胞領域も形成されますが、その維持にも線維芽細胞が重要な役割を果たしています

「線維芽細胞の多彩な機能と臓器修復に果たす役割の解析」

京都大学　大学院医学研究科　腎臓内科学　教授
柳田　素子

腎臓の線維化のメカニズム

形質転換の話

- ＜上皮間葉移行＞
- epithelial-mesenchymal transition=EMT=

アンジオテンシンⅡ→TGF-β→尿細管上皮細胞・糸球体足細胞→間葉系細胞に変化：ビメンチン・α–SMA陽性筋線維芽細胞に形質転換→コラーゲン・フィブロネクチンなどのECM産生

腎臓の微小血管基底膜内部に存在する周皮細胞→血管から遊離→間質に遊走・増殖→α–SMA陽性筋線維芽細胞に形質転換

ちなみに

腎性貧血

間質でエリスロポエチンを産生する細胞

→　外胚葉由来の*神経堤細胞*

これが間質で分化してエリスロポエチンを産生していることが分かった

- *CKDの経過の中で筋線維芽細胞に形質転換*
- *エリスロポエチン作らなくなる*

- *しかし、これはまた条件が揃えば元の細胞に戻る可能性がある*

高リン血症と老化形質

＜マウスでの実験＞

FGF23，Na+/リン 酸共輸送体，ビタミン D 受容体などの遺伝子欠損マウス、Klotho マウス での実験

これらの欠損マウスで認められる老化形質は、

→ *低リン食によって著しく改善される*

→ *高リン血症が老化形質の発現に関与する*ことが示唆

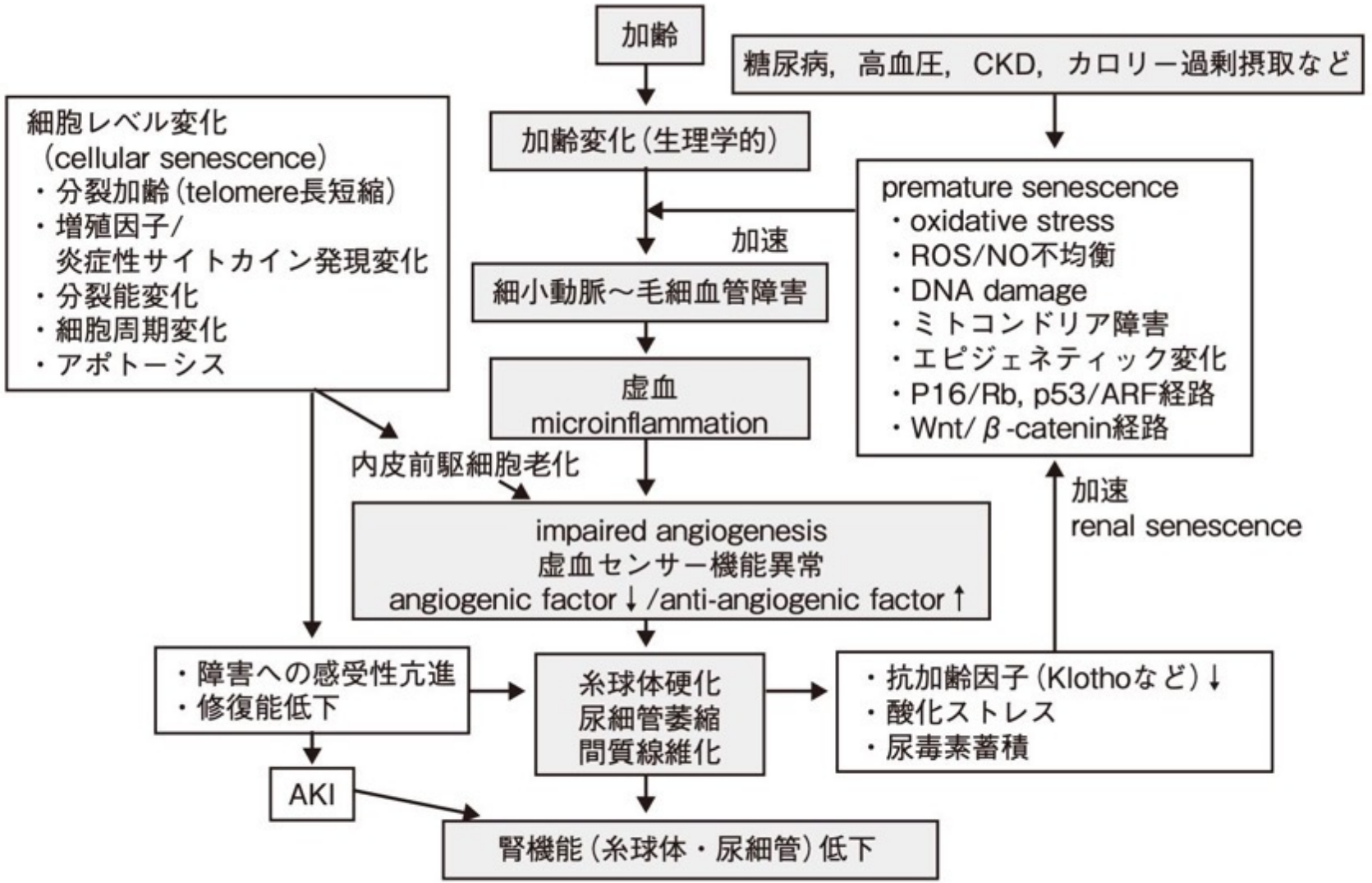


図 3　加齢腎の病態

加齢腎では生理的加齢変化をベースにして，これに高血圧，糖尿病，CKD，カロリー過剰摂取などがストレスとして重複することにより加齢変化が加速される(stress-induced premature senescence)。

柏原ら　日腎会誌
2015;**57**(7):1206–1214

柏原ら　日腎会誌2015;**57**(7):1206–1214

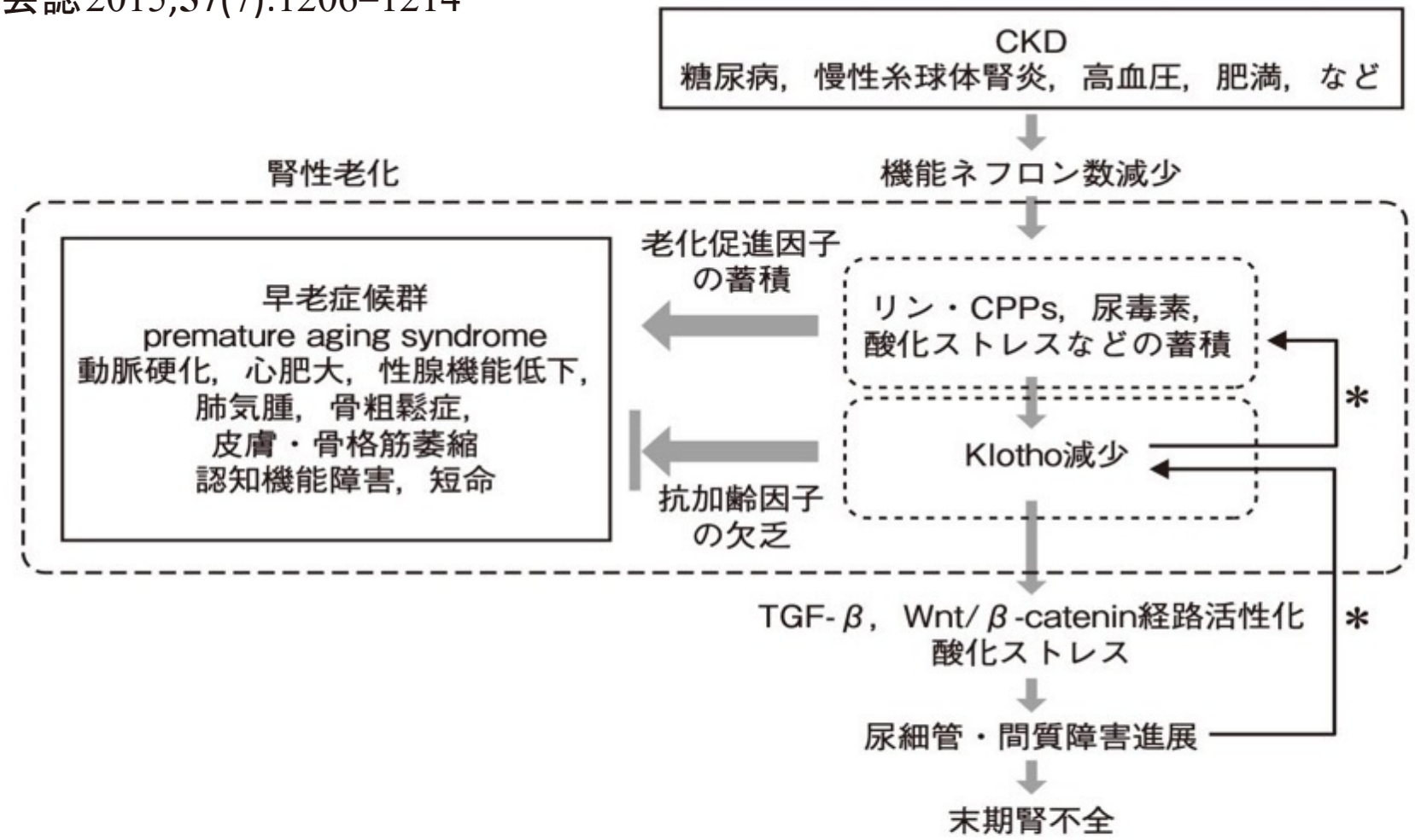


図 5　腎性老化（renal senescence）仮説

CKD ではその進行とともに，実年齢以上に個体レベルでの老化が進行した状態 premature aging 状態とみなすことができる。そのメカニズムとして２つの仮説が成り立つ。すなわち，1）CKD で個体老化を加速させる原因物質（老化促進因子）が重積する，2）腎臓に存在する内在性物質（抗老化因子）が不足・欠落する場合である。

◆獣医学領域

＜剖検時の調査＞

―腎疾患は猫の死因の4%（1～5歳齢）、17%（11歳例以上）―Hamilton JBら J Gerontol.1969;24(4):427-437.

＜英国の報告＞

―5歳以上の猫の死因の12.1%は腎疾患― O'Neill DGら Feline Med Surg. 2015;17(2):125-133.

＜高齢猫のでCKDの発症率＞

― 35% Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2012;42(4):669–692.

― 81% J Feline Med Surg. 2014; 16(6):465–472.

腎疾患の発症は、猫は犬よりも多い。高齢の猫ではCKDが高齢の犬の2倍ほどになる Current Veterinary Therapy IX. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1986:1167–1173.

さて、ここからは

FULL PAPER *Pathology*

Association between the Intrarenal Renin-Angiotensin System and Renal Injury in Chronic Kidney Disease of Dogs and Cats

Sawane MITANI[1)], Akira YABUKI[1)]*, Kazuyuki TANIGUCHI[2)] and Osamu YAMATO[1)]

[1)]*Laboratory of Veterinary Clinical Pathology, Joint Faculty of Veterinary Medicine, Kagoshima University, 1–21–24 Korimoto, Kagoshima 890–8580, Japan*
[2)]*Laboratory of Veterinary Anatomy, Faculty of Agriculture, Iwate University, Morioka, Iwate 020–8550, Japan*

(Received 11 July 2012/Accepted 3 September 2012/Published online in J-STAGE 14 September 2012)

ABSTRACT. The association of renin and angiotensin II, which are potent components of the renin–angiotensin system, with the severity of chronic renal disease was investigated immunohistochemically in dogs and cats. Immunoreactivities of renin and angiotensin II were evaluated quantitatively, and their correlations with the degrees of glomerulosclerosis, glomerular hypertrophy, interstitial cell infiltration and interstitial fibrosis were statistically analyzed. Immunoreactivities for renin were detected in afferent arteries in both dogs and cats. The score of renin-positive signals showed no correlation with plasma creatinine concentration or any of the histopathological parameters, except for the diameter of glomeruli in dogs. Immunoreactivities for angiotensin II were detected in tubules (primarily proximal tubules) and interstitial mononuclear cells in both dogs and cats. The score of tubular angiotensin II correlated with glomerulosclerosis and cell infiltration in cats but not in dogs. The score of interstitial angiotensin II correlated with plasma creatinine concentration, glomerulosclerosis, cell infiltration and fibrosis in dogs and with glomerulosclerosis and cell infiltration in cats. In conclusion, the results of the study suggest that intrarenal renin-angiotensin system is correlated with the severity of kidney disease, with the underlying mechanism differing between dogs and cats.

KEY WORDS: angiotensin II, canine, feline, kidney disease, renin.

doi: 10.1292/jvms.12-0314; *J. Vet. Med. Sci.* 75(2): 127–133, 2013

◆*獣医学領域でのエビデンス*

＜CKD猫と犬の腎臓における組織化学的検索１＞

ーレニンの腎臓における発現スコアは*血漿Cre濃度*と
相関しないー
ーただし、糸球体直径とは相関ー
ー尿細管におけるアンジオテンシンⅡの発現スコア：
猫では、糸球体硬化率と細胞浸潤スコアと相関
犬では相関なし
ー間質におけるアンジオテンシンⅡの発現スコア：
猫では糸球体硬化率と細胞浸潤が相関
犬では上記の他に*血漿Cre濃度*と相関

Yabuki A. ら　J.Vet.Med.Sci. 75(2):127-133 (2013)

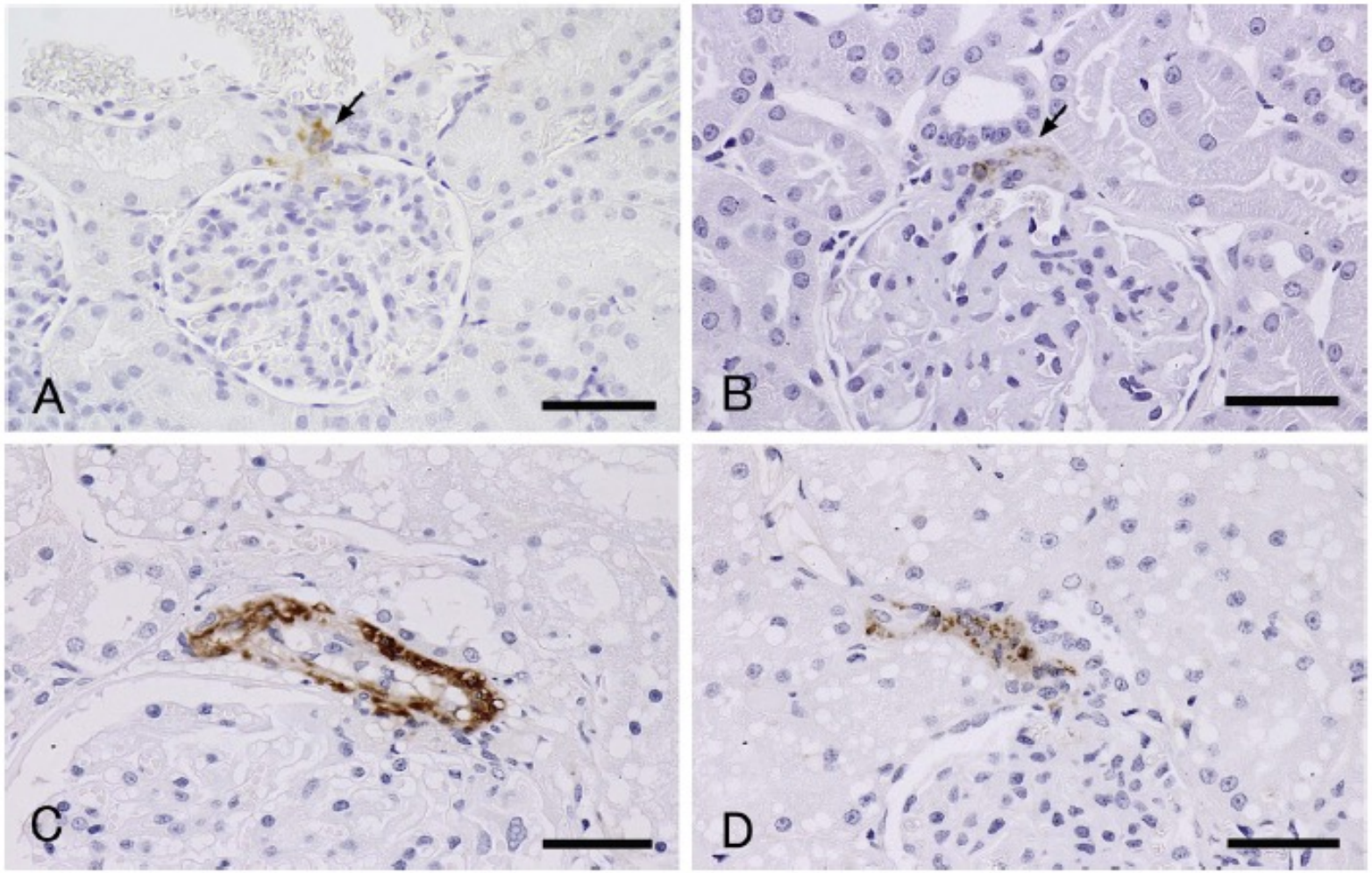


Fig. 1. Immunohistochemical detection of renin in the kidney. A. Dog kidney with stage 1 chronic kidney disease (CKD). B. Normal dog kidney. C. Cat kidney with stage 2 CKD. D. Normal cat kidney. Positive signals are observed in the vascular walls of the afferent arterioles. In dogs, signals are limited to the narrow regions adjacent to the glomeruli (arrows). In cats, signals are more widely distributed in the afferent arterioles. Counterstain: Mayer's hematoxylin. Bars: 50 μm.

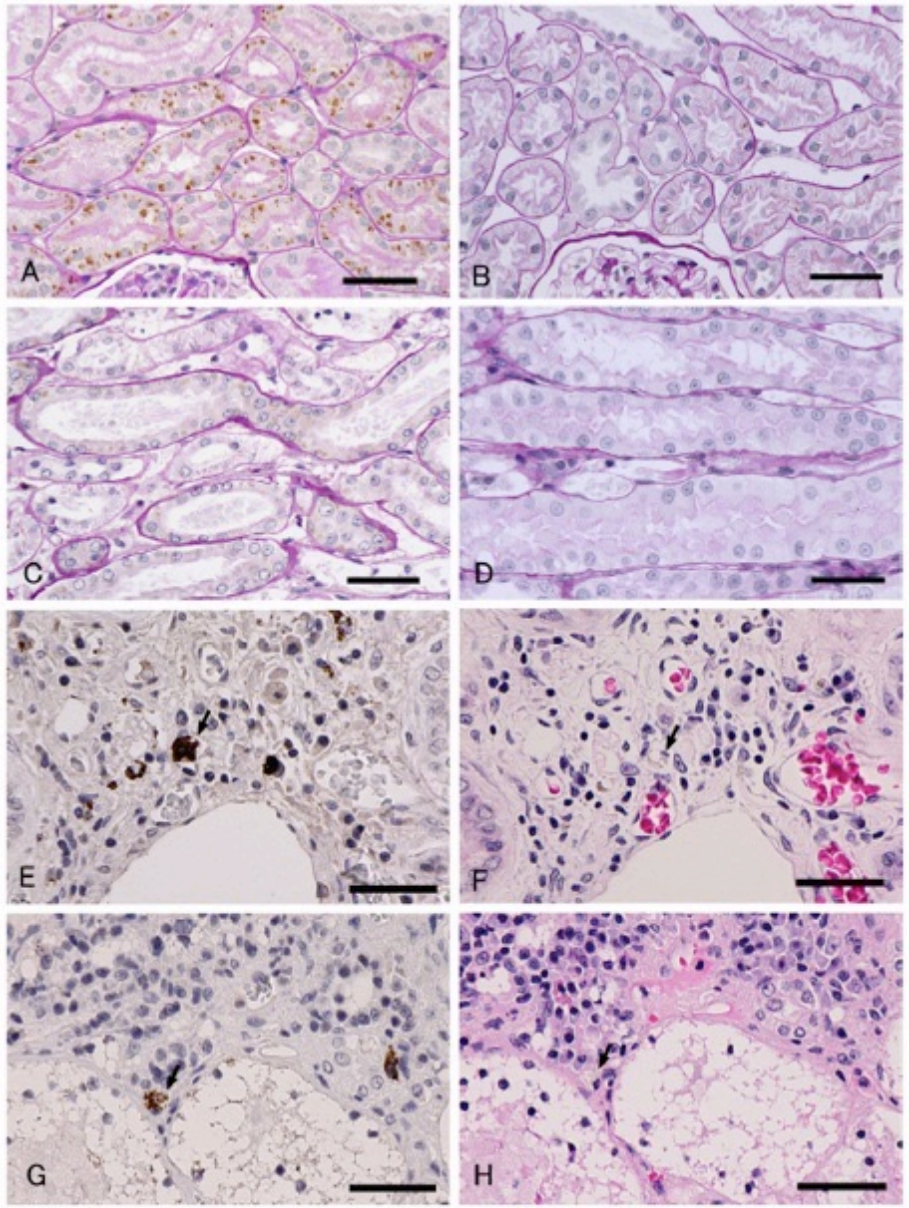


Fig. 2. Immunohistochemical detection of angiotensin II in the kidney. A. Dog kidney with stage 1 CKD, cortex. B. Normal dog kidney, cortex. C. Cat kidney with stage 1 CKD, outer medulla. D. Normal cat kidney, outer medulla. E. Dog kidney with stage 4 CKD, cortex. F. Serial section of panel E (HE stain). G. Cat kidney with stage 2 CKD, cortex. H. Serial section of panel G (HE stain). Granular positive signals are detected in proximal tubular cells (A and C), but these signals are weak or absent in normal kidneys (B and D). Signals are more intense and widely distributed in dogs than in cats. Small numbers of mononuclear cells show positive signals (E and G, arrows), and these positive cells resemble macrophages (F and H, arrows). Counterstain: PAS-hematoxylin (A-D) or Mayer's

Research in Veterinary Science 88 (2010) 294–299

Contents lists available at ScienceDirect

Research in Veterinary Science

journal homepage: www.elsevier.com/locate/rvsc

Comparative study of chronic kidney disease in dogs and cats: Induction of myofibroblasts

A. Yabuki [a,*], S. Mitani [a], M. Fujiki [b], K. Misumi [b], Y. Endo [c], N. Miyoshi [d], O. Yamato [a]

[a] Laboratory of Veterinary Clinical Pathology, Department of Veterinary Medicine, Kagoshima University, Japan
[b] Laboratory of Veterinary Surgery, Department of Veterinary Medicine, Kagoshima University, Japan
[c] Laboratory of Veterinary Internal Medicine, Department of Veterinary Medicine, Kagoshima University, Japan
[d] Laboratory of Veterinary Pathology, Department of Veterinary Medicine, Kagoshima University, Japan

ARTICLE INFO

Article history:
Accepted 14 September 2009

Keywords:
Cats
Chronic kidney disease
Dogs
Myofibroblasts

ABSTRACT

We investigated the kidneys of dogs and cats to clarify whether renal myofibroblasts induction is associated with the severity of chronic kidney disease (CKD). Immunohistochemical expression of myofibroblast markers, α-smooth muscle actin (SMA) and vimentin, were evaluated quantitatively. The degrees of glomerulosclerosis, glomerular hypertrophy, interstitial cell infiltration, and interstitial fibrosis were also evaluated quantitatively. The plasma creatinine (pCre) concentrations correlated with glomerulosclerosis, cell infiltration, and fibrosis in dogs, and only with fibrosis in cats. The α-SMA expression correlated with pCre, glomerulosclerosis, cell infiltration, and fibrosis in dogs, and with pCre and fibrosis in cats. Tubular vimentin expression correlated with fibrosis in cats, but not in dogs. Interstitial vimentin expression correlated with pCre, glomerulosclerosis, cell infiltration, and fibrosis in dogs, but only with pCre in cats. In conclusion, it was suggested that the severity of CKD in dogs and cats was mediated by different pathways associated with myofibroblasts expression.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

◆獣医学領域でのエビデンス

＜CKD猫と犬の腎臓における組織化学的検索２＞

―犬では、血漿Cre濃度と糸球体硬化率、細胞浸潤スコア、線維化スコアが相関―

―猫では、血漿Cre濃度と線維化スコアが相関―

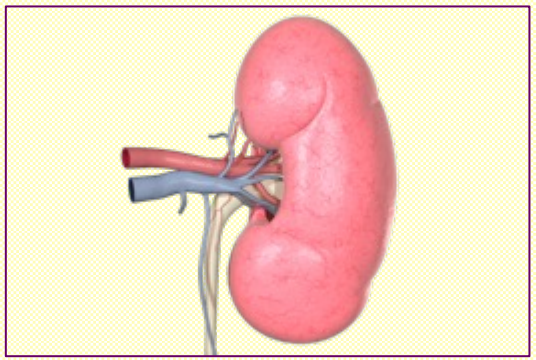
―犬では、筋線維芽細胞のα平滑筋アクチン発現スコアが血漿Cre濃度と糸球体硬化率、細胞浸潤スコア、線維化スコアと相関―

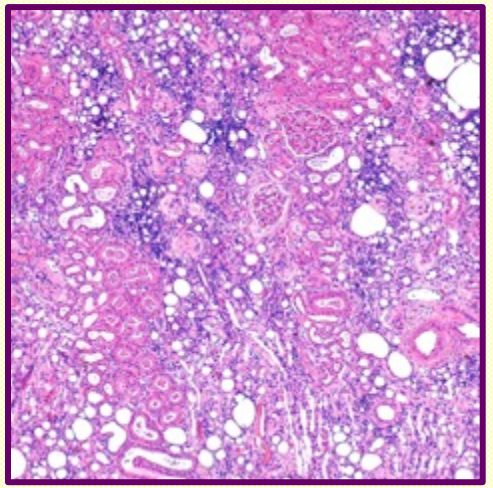
―猫では、筋線維芽細胞のα平滑筋アクチン発現スコアが血漿Cre濃度と線維化スコアと相関―

Yabuki A. ら　Res. Vet.Sci.88:294-299 (2010)

慢性腎臓病の進行

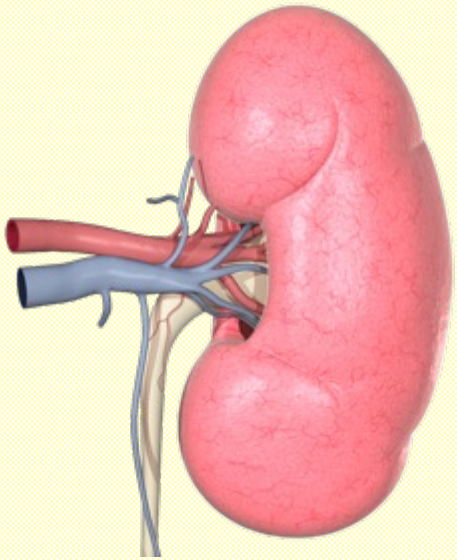
腎臓の線維化





＜阻止する戦略が必要＞

CKDの治療



慢性腎臓病に対する治療方針

＜2つの観点＞

1)　腎臓の病変から腎実質を保護するために有効な治療薬の選択

2)　CKDの症状と、併発する腎性貧血や高血圧、腎性二次性上皮小体機能亢進症や尿毒症などの症状に対する薬物療法

1）腎実質を保護するために有効な治療薬の選択

- 長い間確立されてこなかった
- レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAまたはRAAS）阻害薬の腎保護作用が注目されはじめた

↓

高血圧や蛋白尿の緩和のため

腎組織保護を意識してはいない

1）腎実質を保護するために有効な治療薬の選択

- しかしこれらの薬物は、腎臓の組織の線維化を防いで腎保護作用を示すことが、様々な研究によって証明されている

- 目に見える形でその臨床的効果を評価することができないので腎保護作用の観点でとらえられていないのが現状（臨床の現場でどうやって評価する？）

＜ CKDは本来治癒しない病態 ＞

J Vet Intern Med 2012;26:275–281

Clinicopathological Variables Predicting Progression of Azotemia in Cats with Chronic Kidney Disease

S. Chakrabarti, H.M. Syme, and J. Elliott

Background: Chronic kidney disease (CKD) is common in geriatric cats, but often appears to be stable for long periods of time.

Objectives: To describe CKD progression and identify risk factors for progression in newly diagnosed azotemic cats.

Animals: A total of 213 cats with CKD (plasma creatinine concentration > 2 mg/dL, urine specific gravity < 1.035) were followed up until progression occurred or for at least 1 year; 132, 73, and 8 cats were in International Renal Interest Society (IRIS) stages 2, 3, and 4, respectively.

Methods: Progression was defined as a 25% increase in plasma creatinine concentration. Logistic regression was used to assess variables at diagnosis that were associated with progression within 1 year. Changes in IRIS stage during follow-up also were described. Cases that remained in stages 2 or 3, but did not have renal function assessed in the last 60 days of life, were excluded from analysis of the proportion reaching stage 4.

Results: Of the cats, 47% (101) progressed within 1 year of diagnosis. High plasma phosphate concentration and high urine protein-to-creatinine ratio (UPC) predicted progression in all cats. Low PCV and high UPC independently predicted progression in stage 2 cats, whereas higher plasma phosphate concentration predicted progression in stage 3 cats; 19% (18/94) of cats diagnosed in stage 2; and 63% (34/54) of cats diagnosed in stage 3 reached stage 4 before they died.

Conclusions: Proteinuria, anemia, and hyperphosphatemia may reflect more progressive kidney disease. Alternatively, they may be markers for mechanisms of progression such as tubular protein overload, hypoxia, and nephrocalcinosis.

Key words: Anemia; Hyperphosphatemia; Nephrology; Proteinuria.

<213頭のCKDネコ>

CKD2　：　132頭

CKD3　：　73頭　　→　１年間のフォローアップ

CKD4　：　8頭

Creの25%の増加を　progression　とすると

全頭のうち47%（101頭）が1年以内に progression

高リン、高UPCはprogression予測するファクター

＜ CKDは本来治癒しない病態 ＞

- したがって組織荒廃を食い止め、CKDの進行を遅らせることに重点を置くことが重要になる
- CKDの薬物療法の概要と、1）の腎組織保護による進行阻止の薬物選択について考えてみたい

＜ヒトのCKD診療ガイドライン2013
－日本腎臓学会編－より＞

- ✓生活習慣の改善
- ✓食事指導
- ✓高血圧の治療
- ✓尿蛋白・尿中アルブミンの減少
- ✓糖尿病の治療
- ✓脂質異常症の治療

- ✓ 腎性貧血の治療
- ✓ 骨・ミネラル代謝異常の治療
- ✓ 尿毒症の治療

- 基礎となる疾患の治療
- 低塩・低たんぱく食の摂取

獣医学領域では～

IRISのCKDガイドライン

- ✧ 脱水の改善
- ✧ 栄養的管理の徹底
- ✧ 薬物療法ではヒトと同様に高血圧と
- ✧ 蛋白尿の軽減に重点

ステージのI期から投薬が進められており、ステージが進んでも同様であるが、投与量の増量を指示している薬物もあり

考えてみようCKDの治療戦略

- *高血圧と蛋白尿に対する対処法 以外の、もう一つの観点ー腎臓の線維化ーに対処する治療薬*

- *「線維化阻止と腎組織の保護作用」という観点*

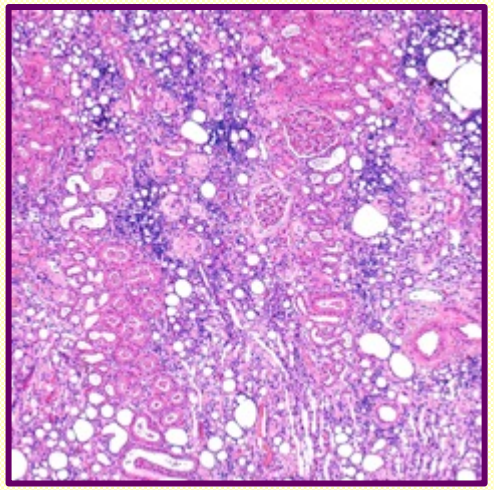
高血圧や蛋白尿を抑制する薬物は、
線維化抑制にも関連している

腎臓の線維化阻止の戦略

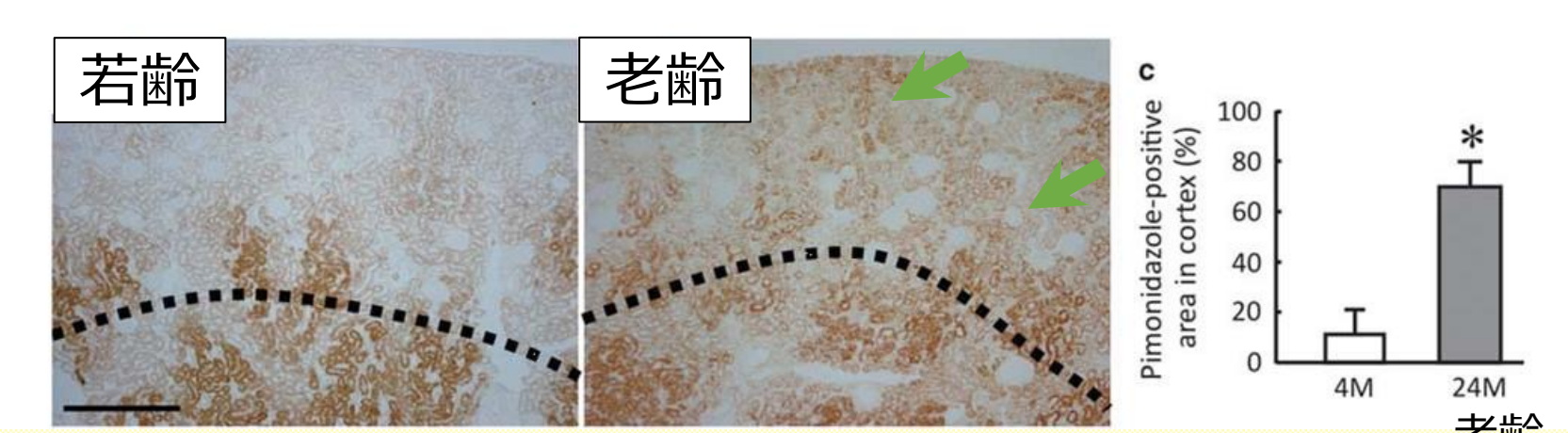
- *微小循環の回復しないと*
  （*尿細管・間質の血流確保）*は望めない

低酸素を抑制できない

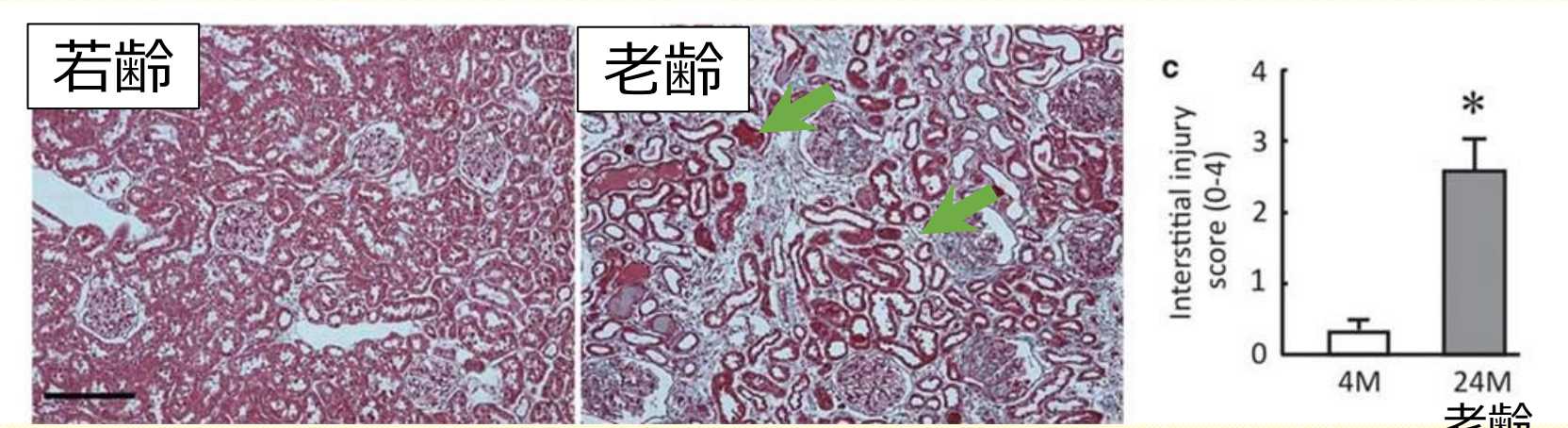
ここを補える薬物



老齢腎（ラット）では低酸素、間質線維化が進行



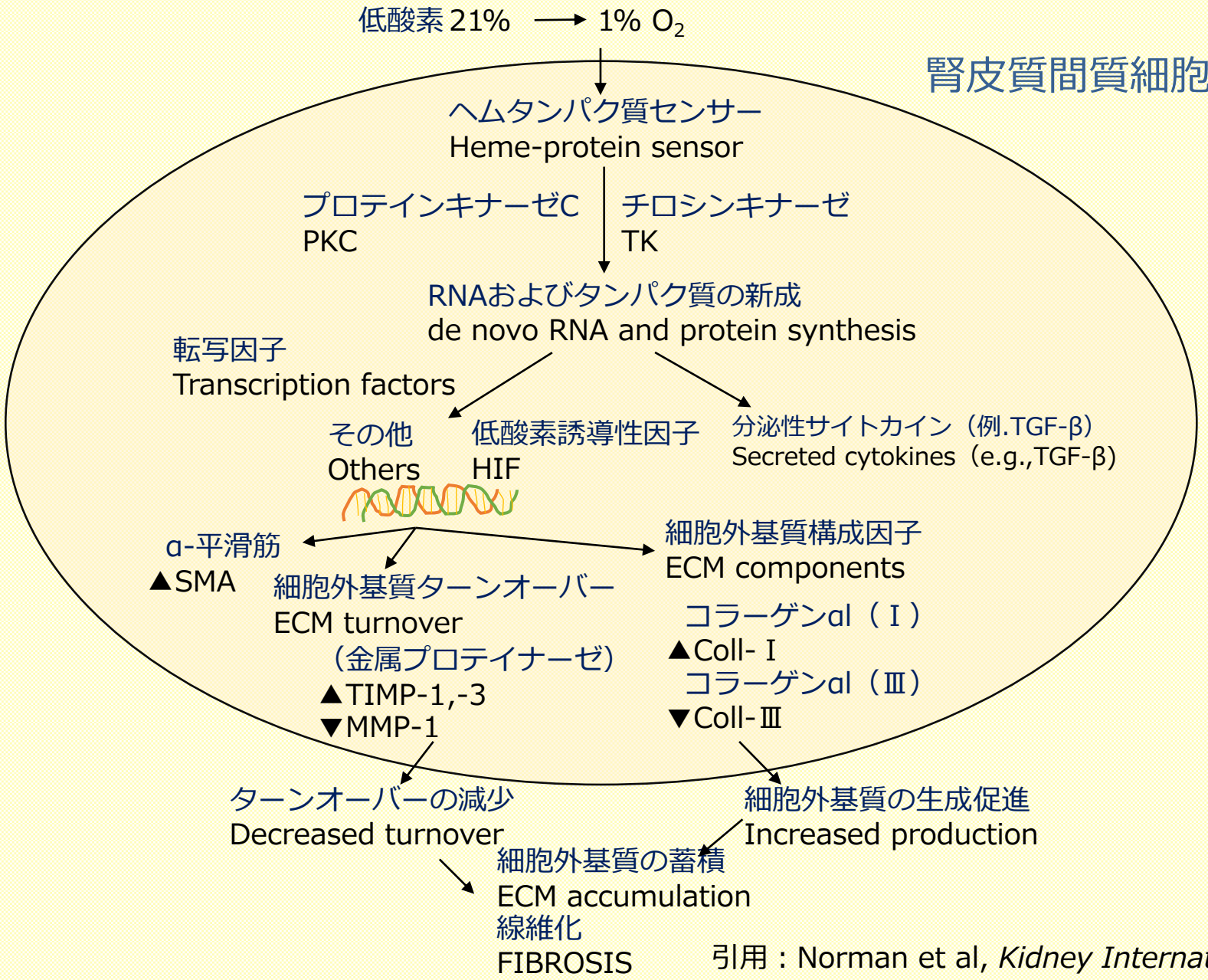
Pimonidazole染色：低酸素を検出



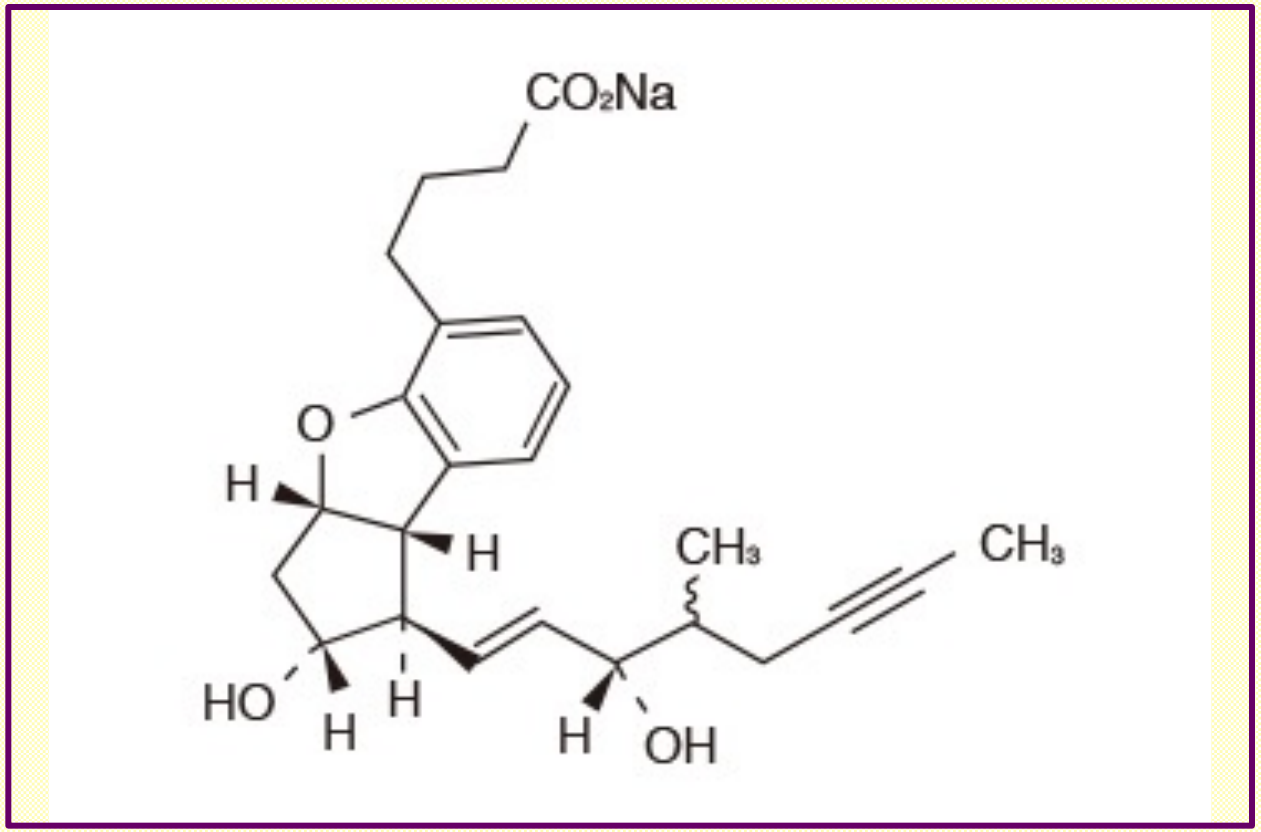
マッソントリクローム染色：線維化を検出

引用：*Laboratory Investigation*: 2011, 91, 190-202

低酸素による線維化のメカニズム



引用：Norman et al, *Kidney International* 2000



プロスタサイクリン

＜もうひとつの戦略＞

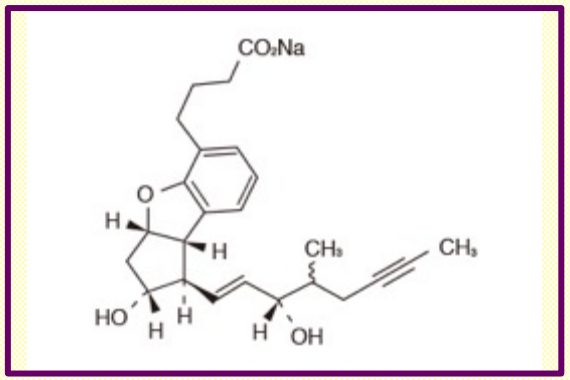
- 微小循環の回復
- 尿細管・間質の血流確保

→ 尿細管の消失阻止

もうひとつの戦略

プロスタサイクリン

- 生体内で合成されるプロスタグランジンのひとつ
- 極めて強い*血小板凝集抑制作用*と*血管平滑筋弛緩作用*
- 化学的には不安定で半減時間が短い（10分）
- *近年化学的に安定した経口薬が開発*
- 慢性動脈閉塞症と肺高血圧症の保険適応
- 腎疾患への臨床応用が始まる



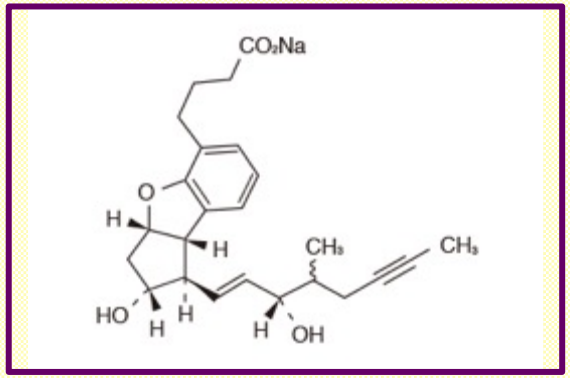
もうひとつの戦略

プロスタサイクリン

血小板凝集抑制作用 → ***炎症の抑制***

血管平滑筋弛緩作用

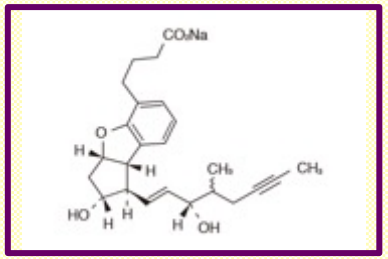
＜腎血流の改善＞



期待！

もうひとつの戦略

プロスタサイクリン



- ***血小板凝集抑制作用***

  腎疾患：腎臓の組織（糸球体・尿細管・間質）に

  おける局所の凝固亢進（炎症）←　***ここを強烈に抑制***

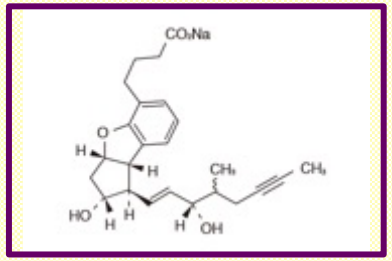
  血栓形成抑制・血液粘稠度低下作用

  ☆　様々の種類の動物の血小板凝集を抑制
  特にヒトとネコで強く抑制　Jpan. J. Pharmacol.(1988)

- *炎症性サイトカインの抑制*　血栓と循環6（1998）
- 腎細胞のアポトーシスの調整　J. Biol.Chem. (2001)

もうひとつの戦略

プロスタサイクリン



血管平滑筋弛緩作用

＜部位特異性＞　ー高い選択性ー

- 冠動脈
- 腸間膜動脈
- 腎動脈

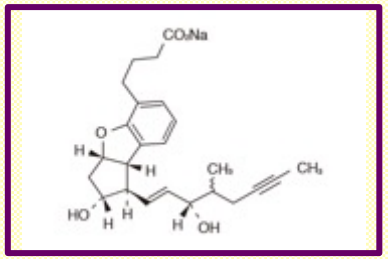
Br. J. Pharmac. (1986)

腹腔の血流増加
腎血流の回復と安定化
消化管機能の改善

期待！

もうひとつの戦略

プロスタサイクリン



- *血管平滑筋弛緩作用*

  腎髄質の血流量の確保　→　腎機能低下の抑制

  糸球体濾過圧を亢進させずに腎血流量を確保

  Prostaglandins (1979)

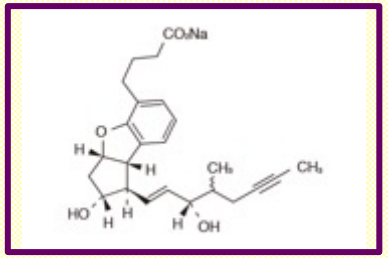
- *血管内皮細胞保護作用*

  虚血･再潅流後の内皮細胞ダメージの軽減

  炎症性サイトカインによる内皮細胞機能低下の改善　Pharmacology (1992)

もうひとつの戦略

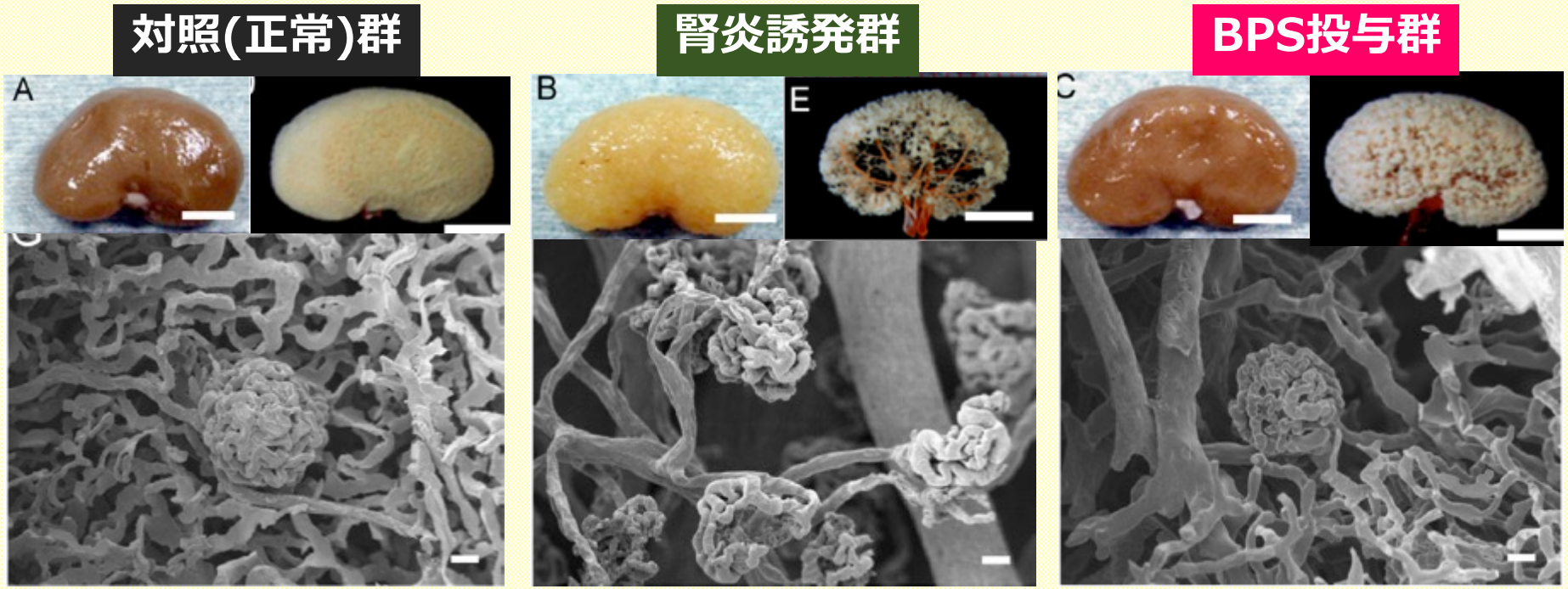
プロスタサイクリン



＜腎不全モデルラットへの経口投与＞

- 腎血管標本

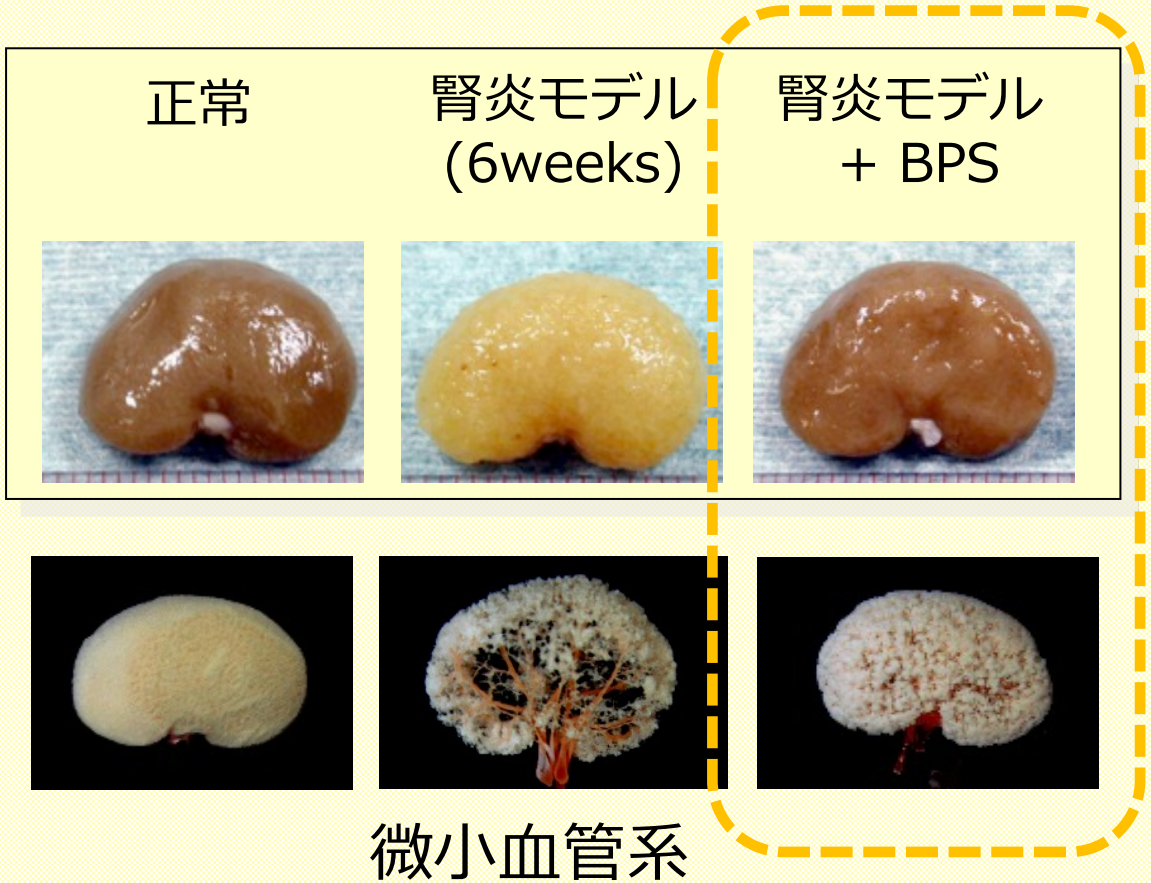
※抗GBM抗体投与モデル

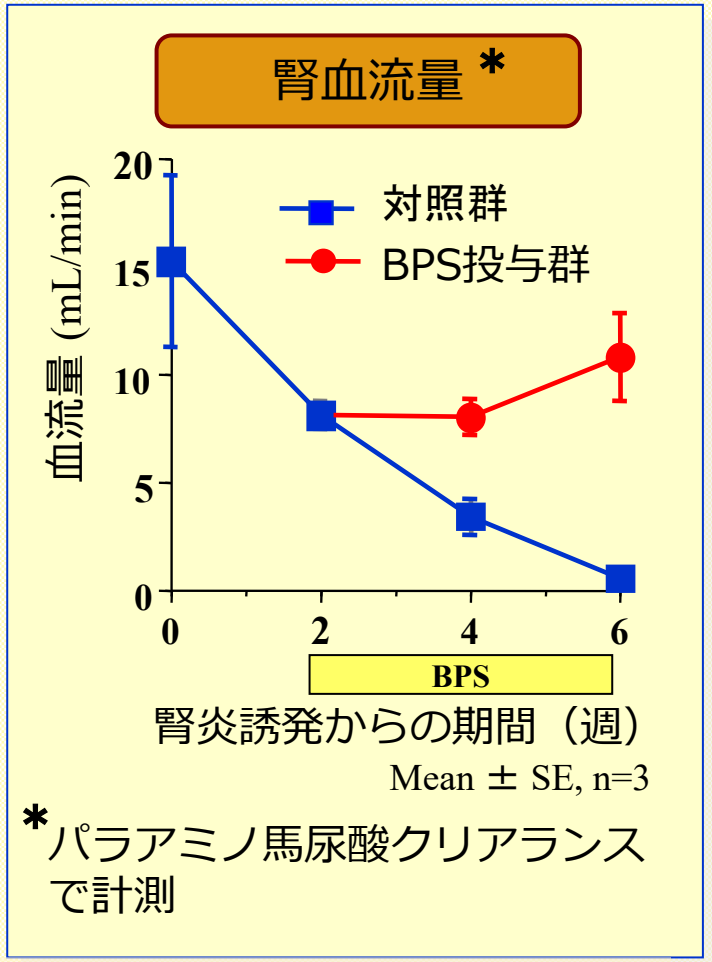


毛細血管網および腎血流量の減少が抑制された

Goto Y. et al.,*Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2014

抗糸球体基底膜抗体（抗GBM抗体）腎炎ラット



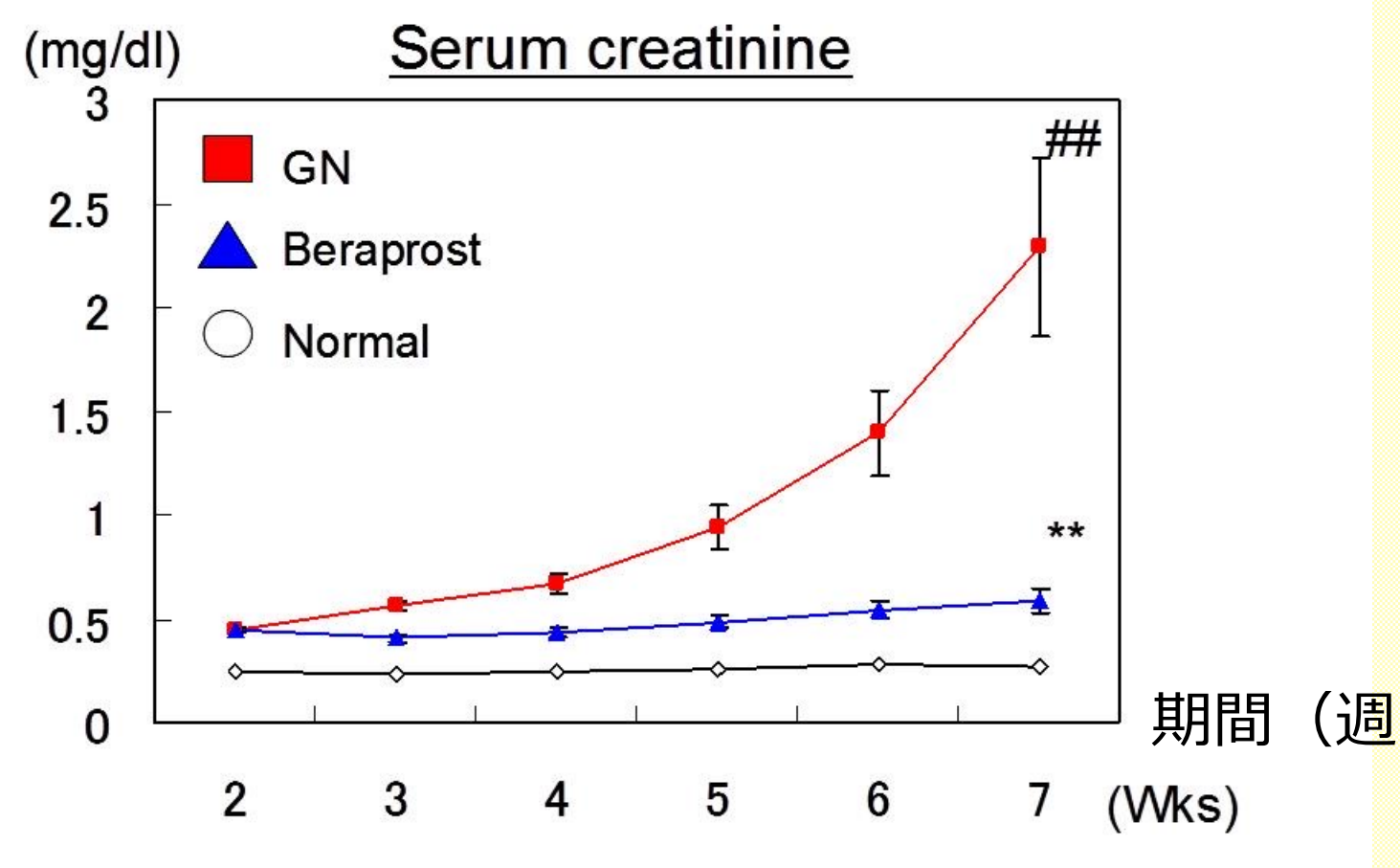


BPS投与（1日2回）は、
腎臓の微小血管系や血流を維持し腎保護

引用：*Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2014 Aug;112:16-26.

抗糸球体基底膜抗体（抗GBM抗体）腎炎ラット

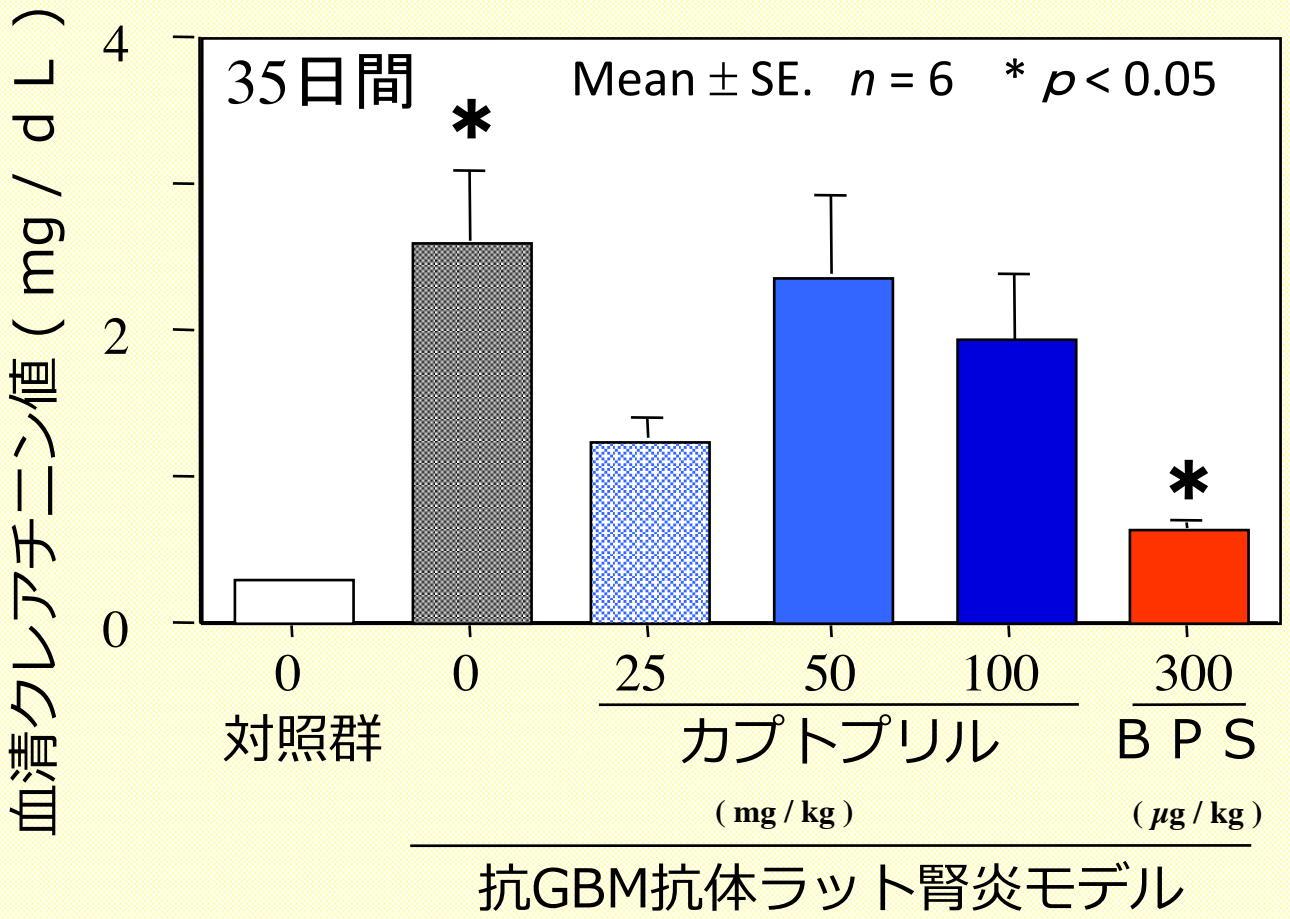
血清クレアチニン値



BPS投与（1日2回）は、
血清クレアチニン値の上昇を有意に抑制

引用：*Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2014 Aug;112:16-26.

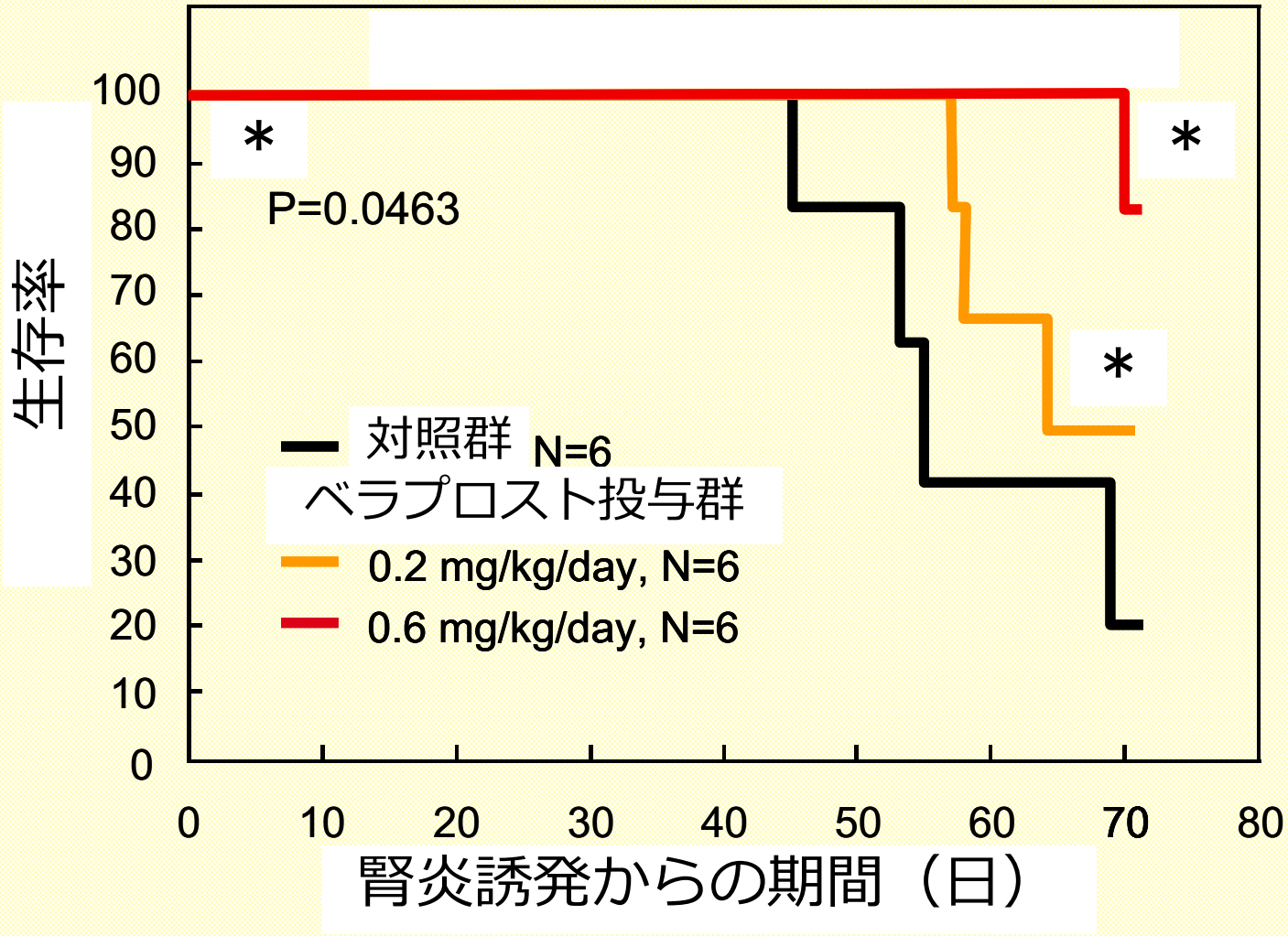
カプトプリル（ＡＣＥＩ）との比較



BPS投与は血清クレアチニン値を
カプトプリルよりも低下させた

引用：*European Journal of Pharmacology* 2002; 449:167-176

カプランマイヤー生存曲線

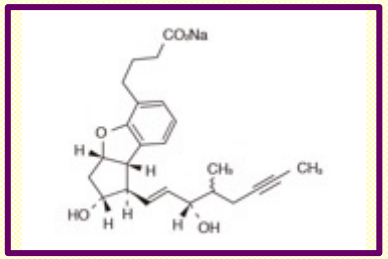


BPS投与は、抗ＧＢＭ抗体腎炎ラットの生存率を改善

引用：*European Journal of Pharmacology* 2013; 714: 325-331

もうひとつの戦略

プロスタサイクリン



＜腎不全モデルラットへの経口投与＞

- 抗GBM抗体投与ラット

  ・血清クレアチニン2倍化までの期間
  ・生存期間の延長が認められた

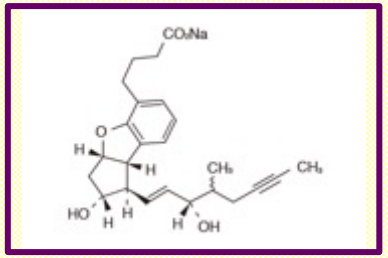
- 5/6腎摘出ラット

生存期間の延長が認められた

Yamaguchi S. et al.,*Eur. J. Pharmacol.*, 2013

もうひとつの戦略

プロスタサイクリン



＜臨床応用＞

- *人医界*

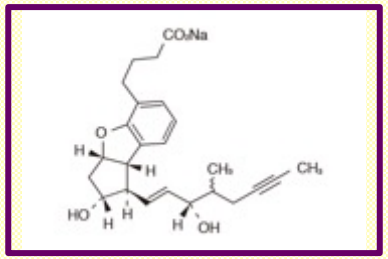
CKD患者　→　経口投与

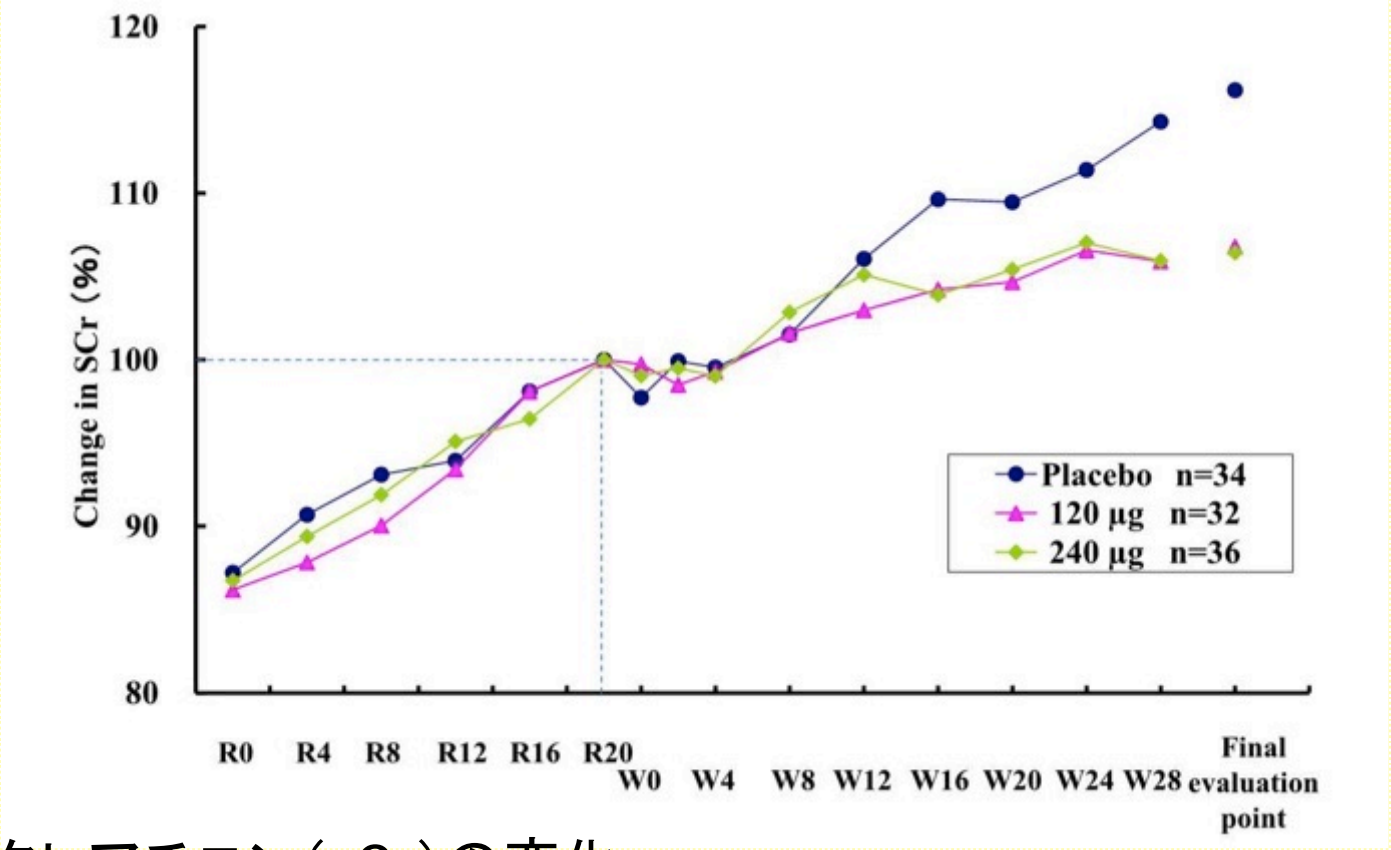
クレアチニン値の低下

尿毒症物質濃度の低下

（インドキシル硫酸、ADMAなど）

慢性腎臓病患者に対する
プロスタサイクリン誘導体投与



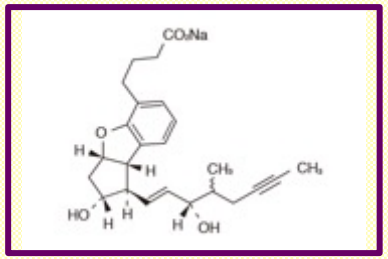


血清クレアチニン（sCr）の変化
プロスタサイクリン誘導体の投与によりsCrの上昇が抑制されている

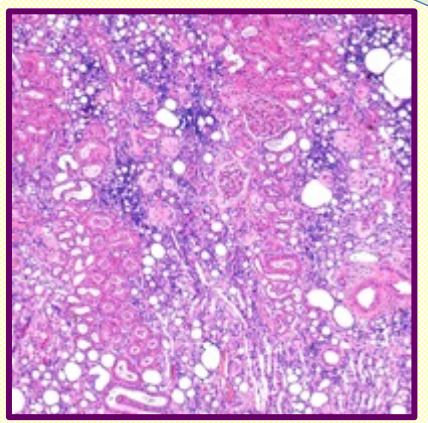
引用：Koyama et al, *BMC Nephrol* 2015

もうひとつの戦略

プロスタサイクリン



さて、小動物臨床では、
どうだろう？



A Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Prospective, Randomized Study of Beraprost Sodium Treatment for Cats with Chronic Kidney Disease

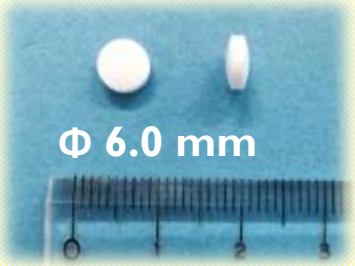
(Journal of Veterinary Internal Medicine, 2017)

Hypothesis/Objectives:
To evaluate the efficacy and safety of BPS in the treatment of cats with CKD, as compared toplacebo.

Animals: Seventy-four client-owned cats with naturally occurring CKD.
Methods: Double-blind, placebo-controlled, multicenter, prospective, randomized trial. The cats received BPS (55 lg//cat).

Results: The sCr increased significantly (P = 0.0030) in the placebo group (mean SD: 2.8 0.7 to 3.2 1.3 mg/dL) but not in the BPS group (2.4 0.7 to 2.5 0.7 mg/dL).

試験概要



- 試験デザイン・投薬プロトコール
  - プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験
  - ラプロス群、プラセボ群とも1錠/頭、１日２回食後に経口投与（180日間）
- 入症基準（全て該当）
  - Cre：≧ 1.6 mg/ dL（IRISステージ２～３）
  - 尿比重： < 1.035
  - UPC：< 1.5
  - T4：0.9-3.8 µg/ dL
- 除外基準・併用薬/ 療法等の制限
  - 急性腎不全、慢性心不全、糖尿病、副腎皮質機能亢進症、尿路感染症、FIP、悪性腫瘍、肝機能低下。FIV感染症、FeLV感染症の症状を呈している。妊娠または妊娠の可能性がある
  - 病歴、症状、手術または血小板数の異常などにより出血傾向が認められる
  - 利尿剤、強心剤、血液製剤類、ヨード造影剤、PG製剤、副腎皮質ホルモン剤(非持続性)、NSAIDsは試験開始２週間前までに休薬、持続性副腎皮質ホルモン剤は試験開始1ヵ月前までに休薬
  - 降圧剤、球形吸着炭および活性炭の治験中の用法用量変更、療法食の治験中の新規開始・内容変更禁止、補液療法も原則禁止とし、検査日１週間前以内に実施した場合は検査値を採用しない

有効性の評価

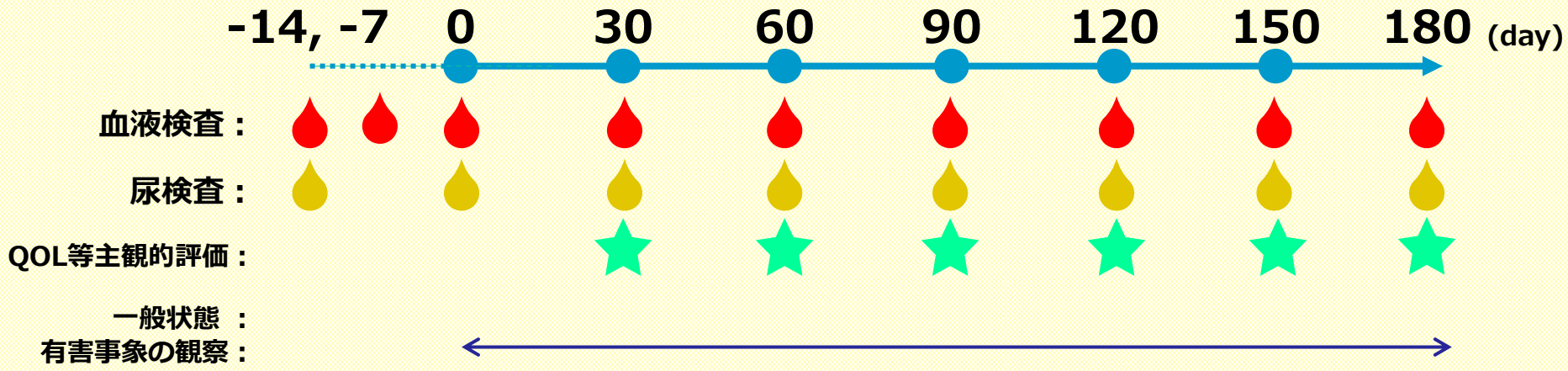
- 主要評価項目
  - Cre、血清P/Ca比、尿比重
- 副次的評価項目
  - BUN、UPC、体重、臨床症状スコア（食欲、活動性、脱水）
    飼い主によるQOL評価、担当獣医師による全般的改善度評価

◎臨床症状スコアリング基準

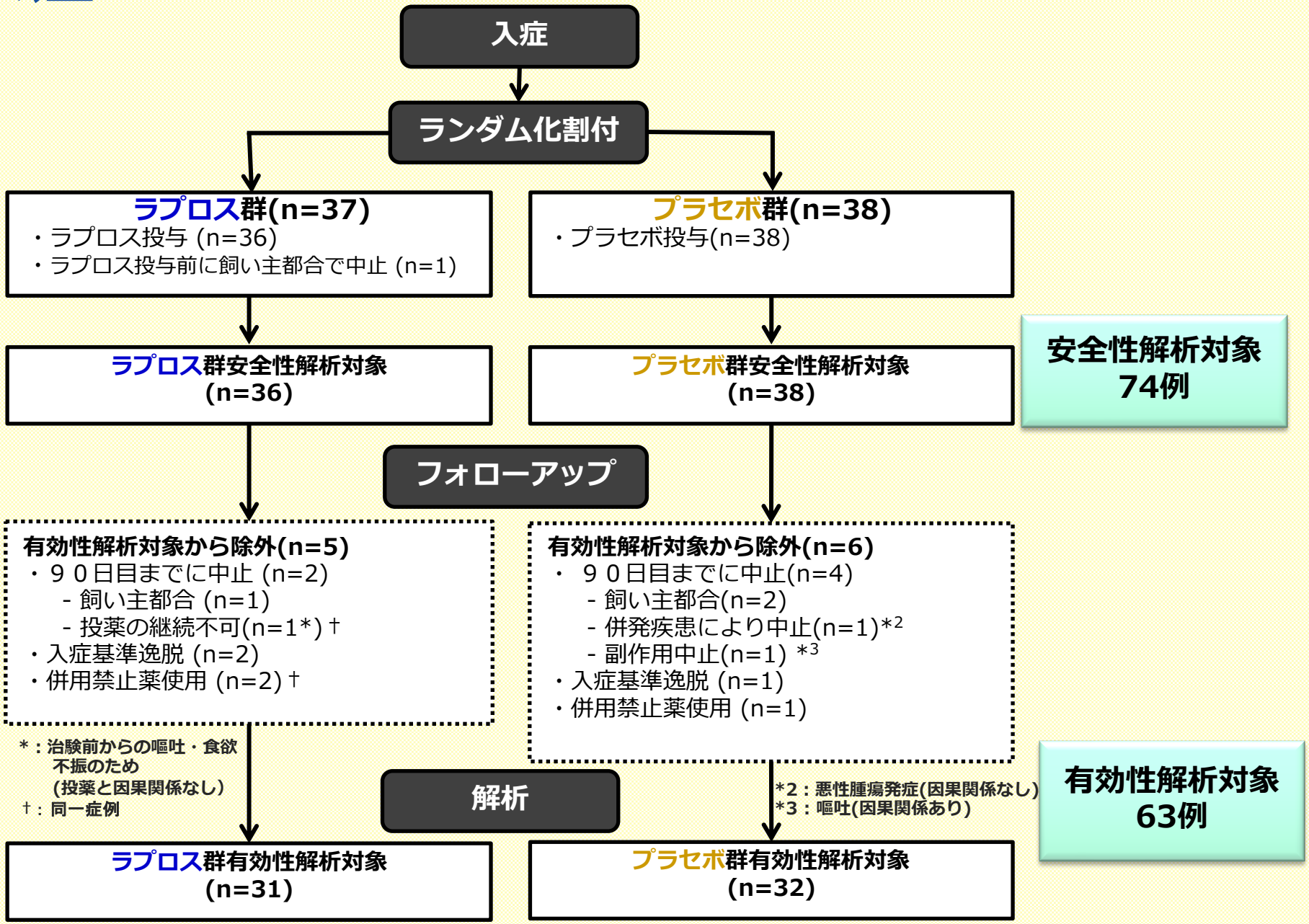
活動性	0：活発 1：正常 2：軽度低下 3：中等度低下 4：重度低下
食欲	0：亢進 1：正常 2：1日の食事量が1/4程度減少 3：1日の食事量が1/2以上減少、週に1日は食べない日あり 4：食べない日が1週間に2～3日以上あり
脱水	0：5%未満（特に異常なし） 1：5%（皮膚のわずかな弾力性の低下、粘膜の乾燥） 2：7～8%（皮膚の弾力性の明らかな低下、毛細血管再充填時間（CRT）2～3秒、眼球の僅かな陥没、四肢の冷感） 3：10～12%（皮膚の弾力性の消失、CRT 3秒以上、著明な眼球陥没、ショック、不随意筋の攣縮、皮膚冷感） 4：12～15%（明らかなショック状態、瀕死状態）

安全性の評価

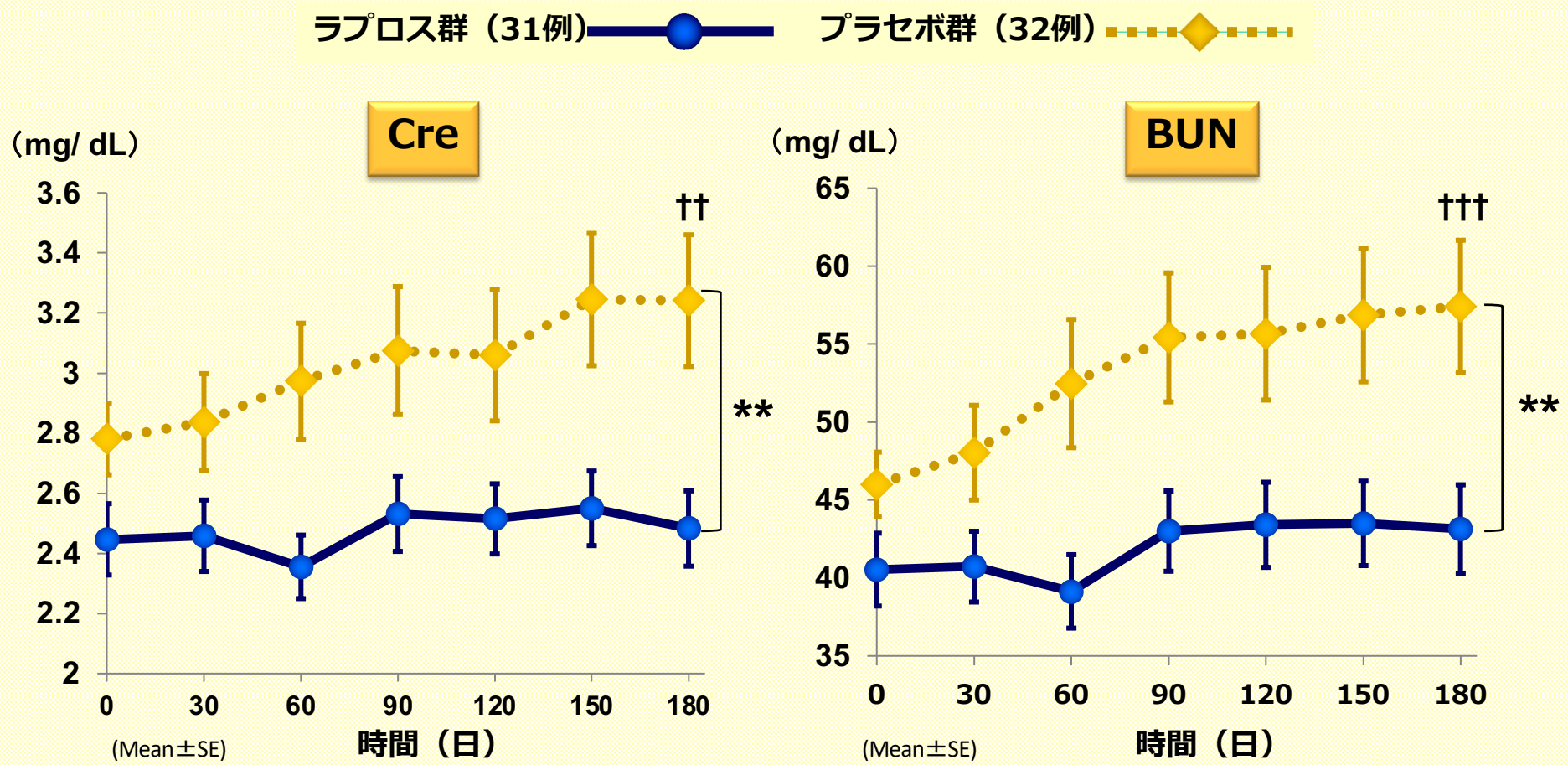
- 血液検査項目
  - CBC（RBC, WBC, PCV, Hb,PLT）
  - 血液化学検査（TP, ALB, GLOB, ALT, AST, ALP, CHOL, Tbil, GLU, Na, K, Cl,BUN,Cre,P,Ca）
- その他
  - 一般状態の観察
  - 有害事象（内容、発現日/ 消失日、程度、処置、転帰、因果関係）の記録
- 評価スケジュール



入症フロー


入症
ランダム化割付
ラプロス群(n=37)
・ラプロス投与 (n=36)
・ラプロス投与前に飼い主都合で中止 (n=1)
プラセボ群(n=38)
・プラセボ投与(n=38)
ラプロス群安全性解析対象
(n=36)
プラセボ群安全性解析対象
(n=38)
安全性解析対象
74例
フォローアップ
有効性解析対象から除外(n=5)
・９０日目までに中止 (n=2)
- 飼い主都合 (n=1)
- 投薬の継続不可(n=1*) †
・入症基準逸脱 (n=2)
・併用禁止薬使用 (n=2) †
有効性解析対象から除外(n=6)
・ ９０日目までに中止(n=4)
- 飼い主都合(n=2)
- 併発疾患により中止(n=1)*2
- 副作用中止(n=1) *3
・入症基準逸脱 (n=1)
・併用禁止薬使用 (n=1)
*：治験前からの嘔吐・食欲不振のため
(投薬と因果関係なし)
†：同一症例
解析
*2：悪性腫瘍発症(因果関係なし)
*3：嘔吐(因果関係あり)
有効性解析対象
63例
ラプロス群有効性解析対象
(n=31)
プラセボ群有効性解析対象
(n=32)

結果



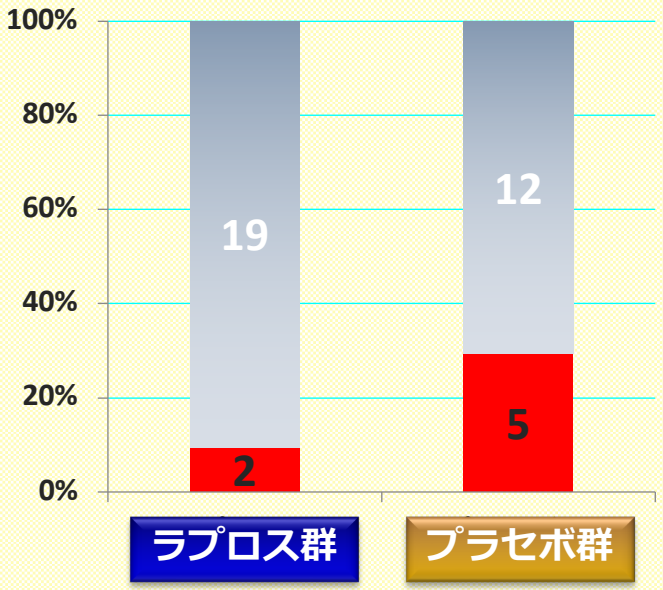
群内比較：Repeated measures ANOVA：† † $P < 0.01$ and † † † $P < 0.001$ 、 群間比較：Factorial ANOVA：* $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$

ラプロス投与はCreおよびBUNの上昇を抑制した

結果（180日間でCre値が増加した症例の割合）

増加：Cre値増加率が25%以上と定義

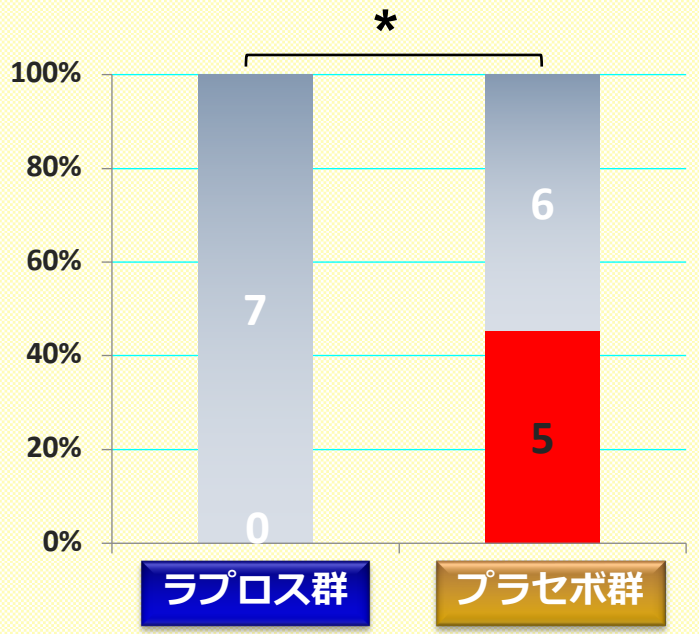
試験開始時 IRISステージ２



進行なし

進行あり

試験開始時 IRISステージ３



群間比較：カイ二乗検定

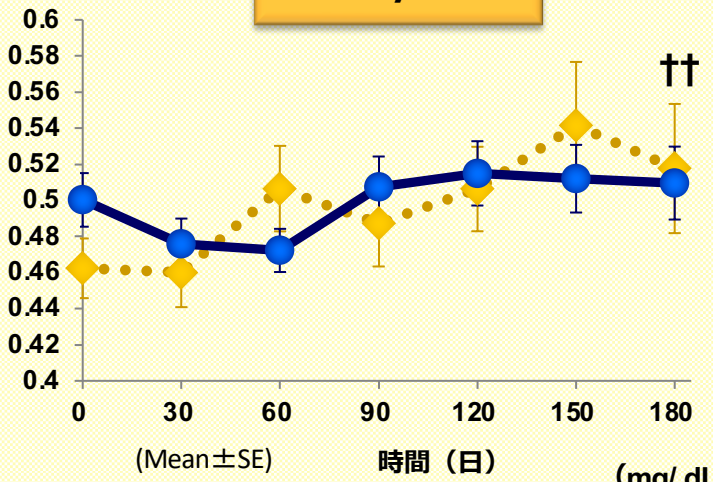
$* P < 0.05$

ラプロス群では高窒素血症が進行した症例が少なかった

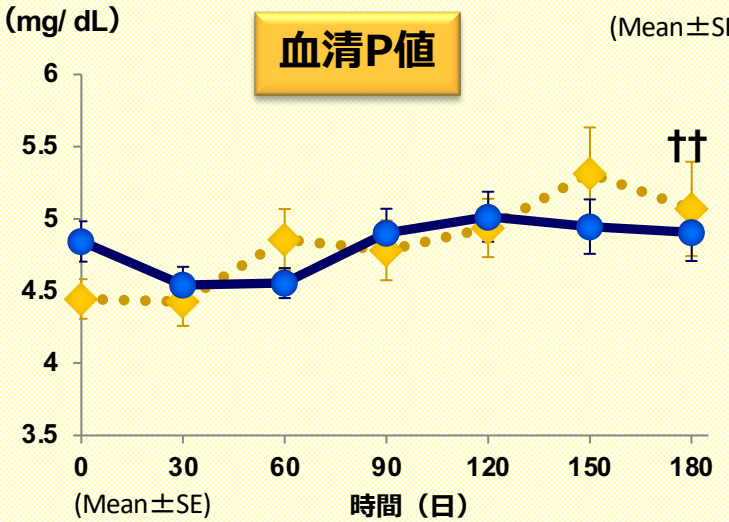
結果

ラプロス群（31例）　プラセボ群（32例）

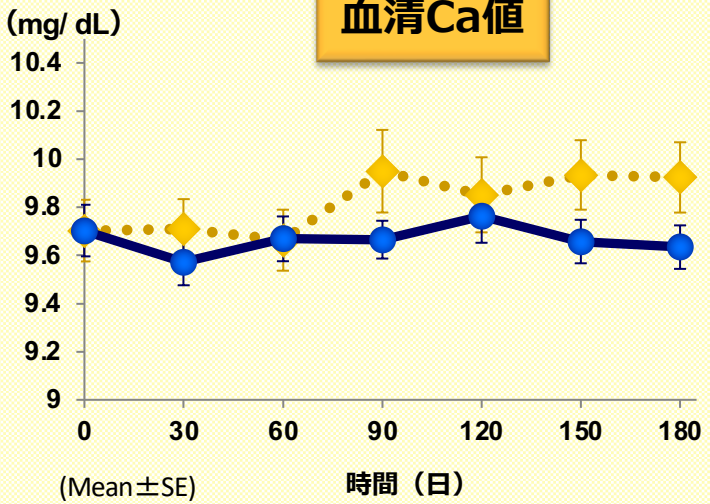
血清P/Ca比



血清P値



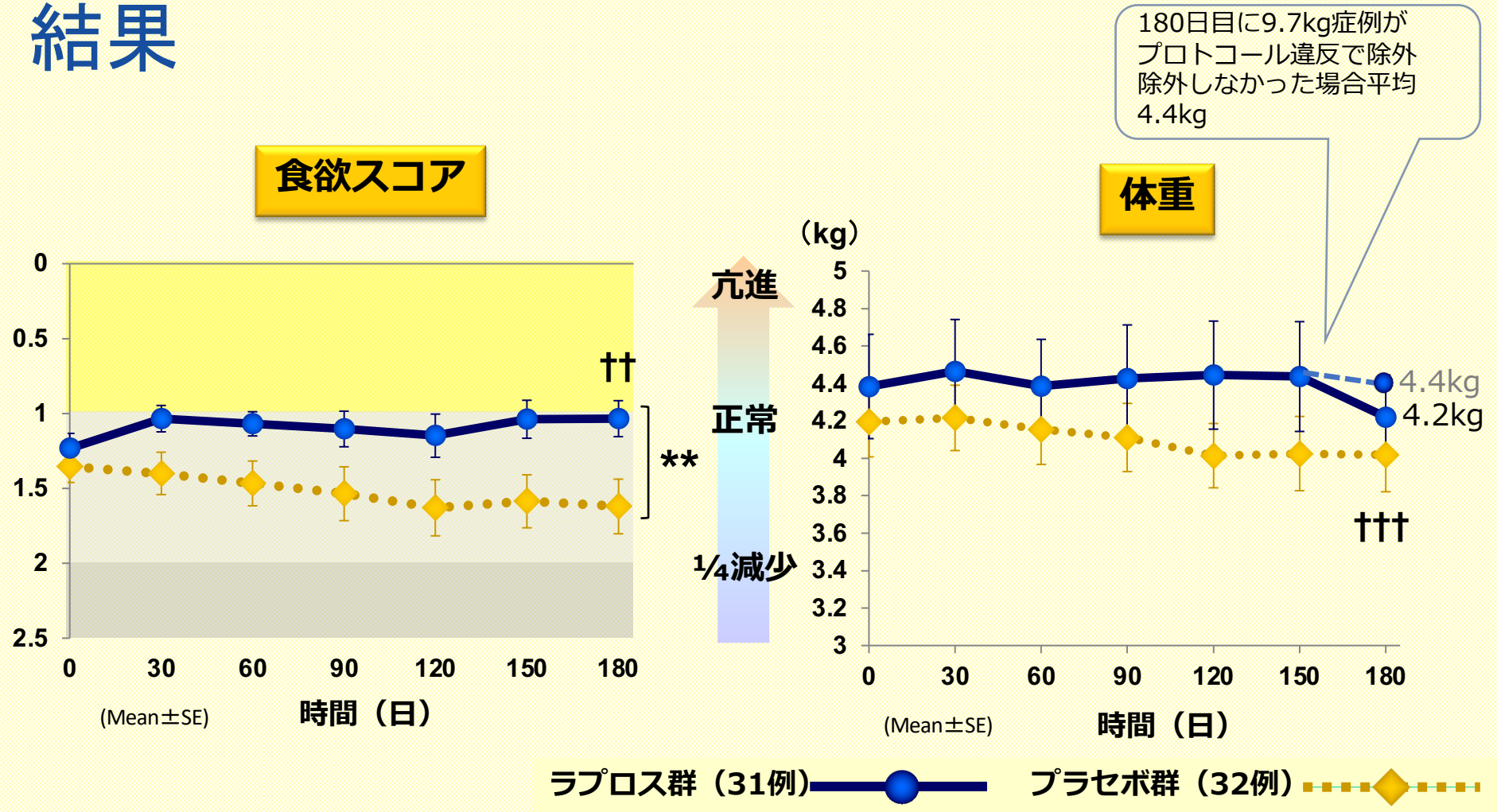
血清Ca値



群内比較：Repeated measures ANOVA：†† $P < 0.01$

ラプロスの投与は血清リンの有意な上昇を抑制した

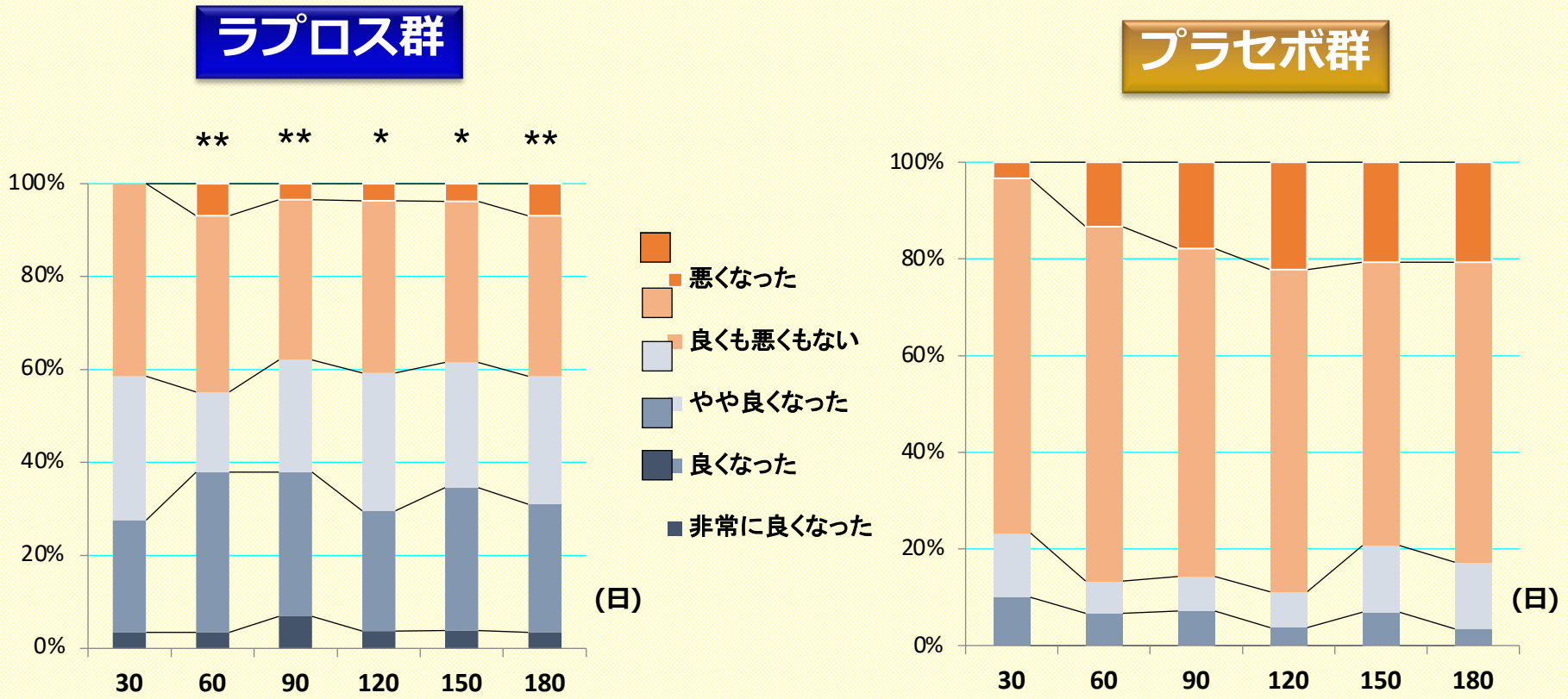
結果



群内比較：Friedman's test：† † $P < 0.01$ and † † † $P < 0.001$ 、
群間比較：Mann-Whitney U test：* $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$

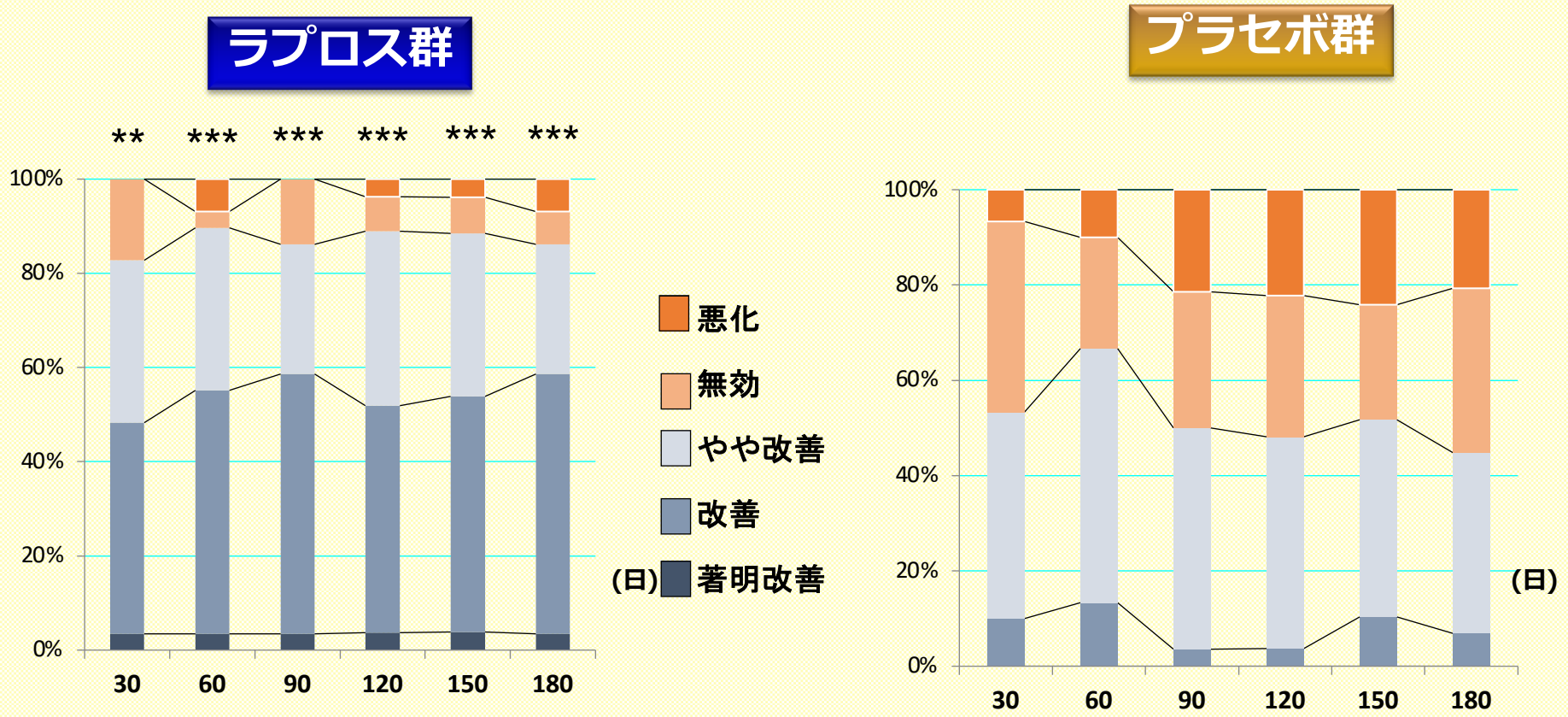
ラプロスの投与は食欲を改善し体重減少を抑制した

飼い主（QoL改善度）の評価



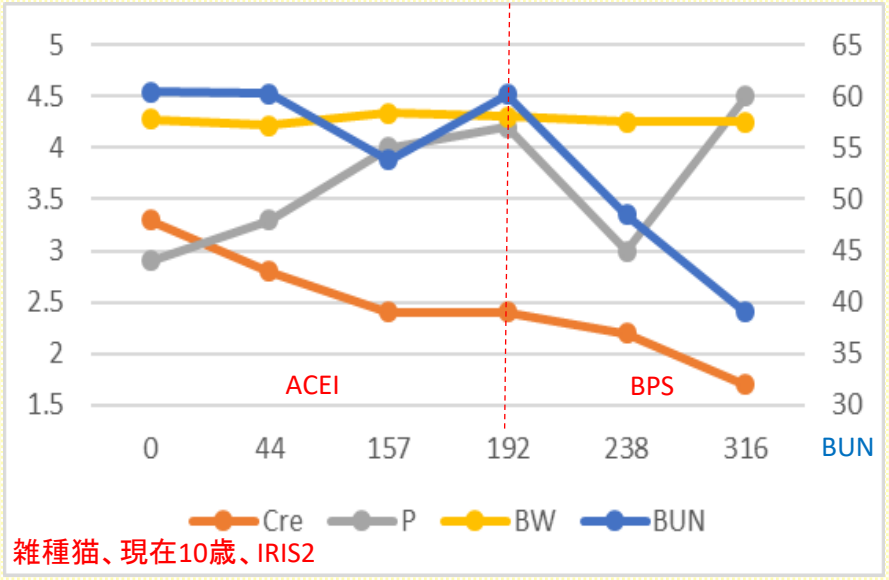
カイ二乗検定(BPS vs placebo) * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ and *** $P < 0.001$

担当獣医師の評価

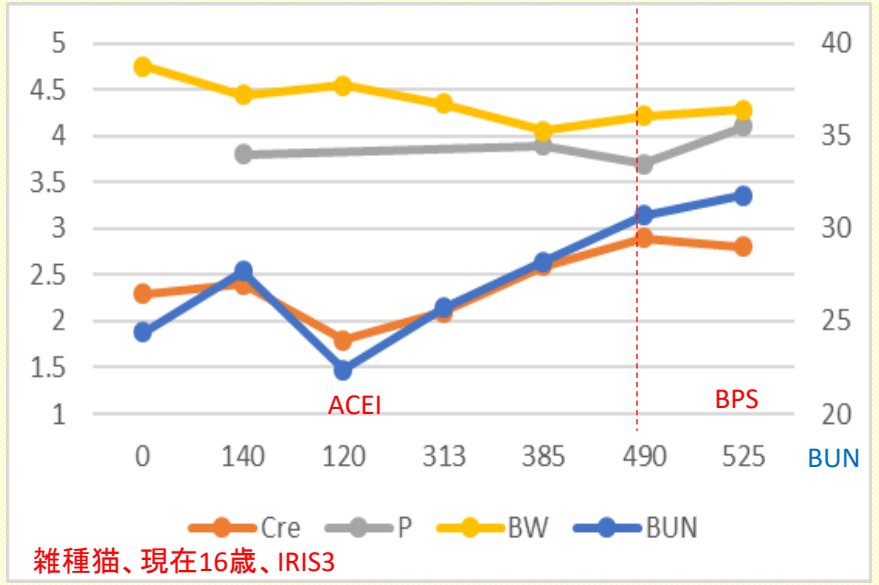


カイ二乗検定(BPS vs placebo) * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ and *** $P < 0.001$

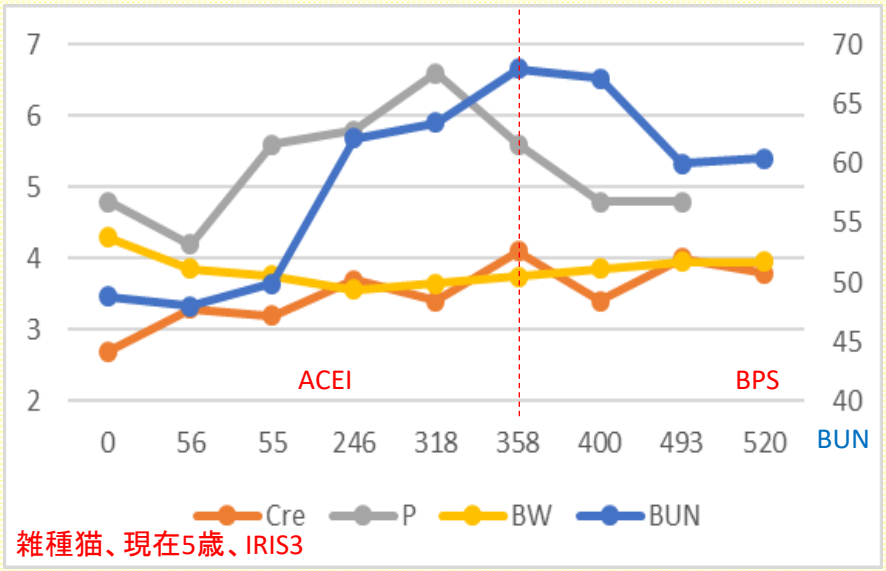
症例報告



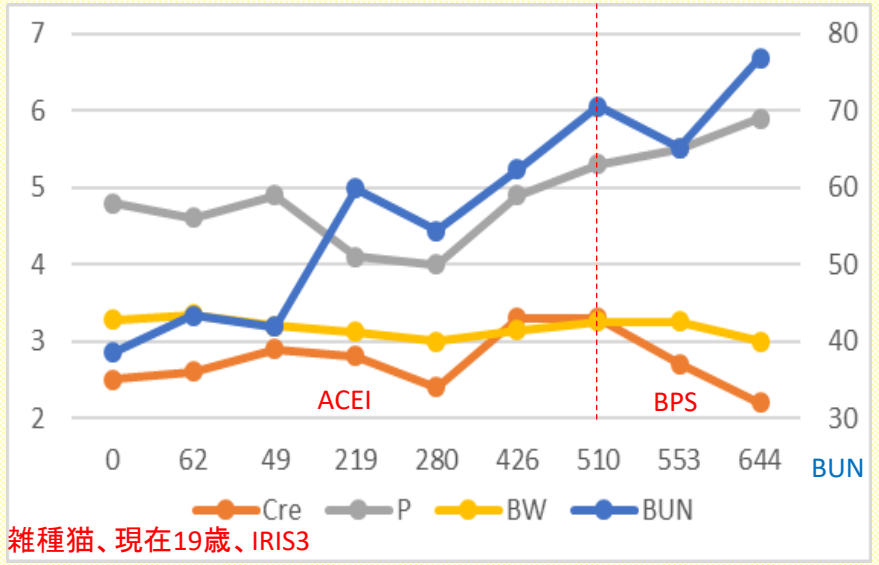
雑種猫、現在10歳、IRIS2



雑種猫、現在16歳、IRIS3

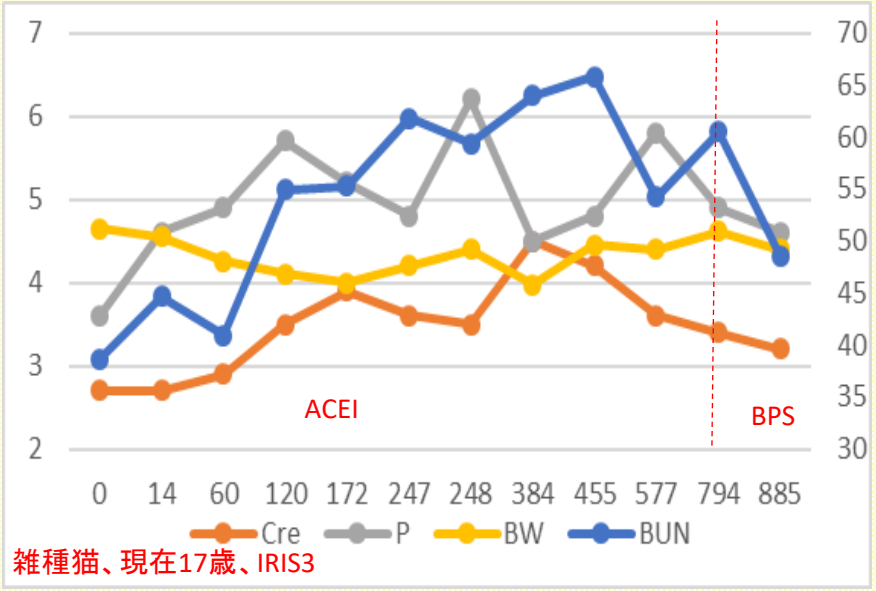


雑種猫、現在5歳、IRIS3

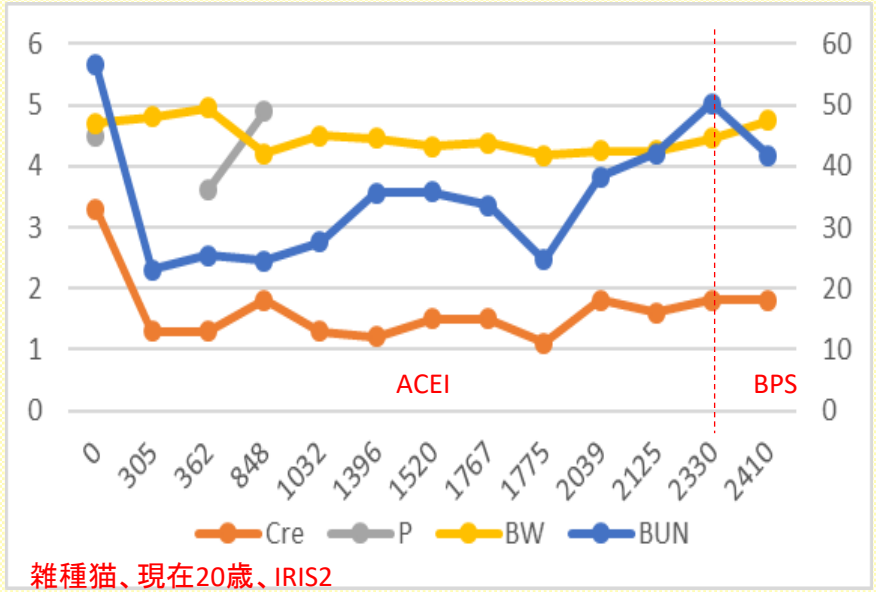


雑種猫、現在19歳、IRIS3

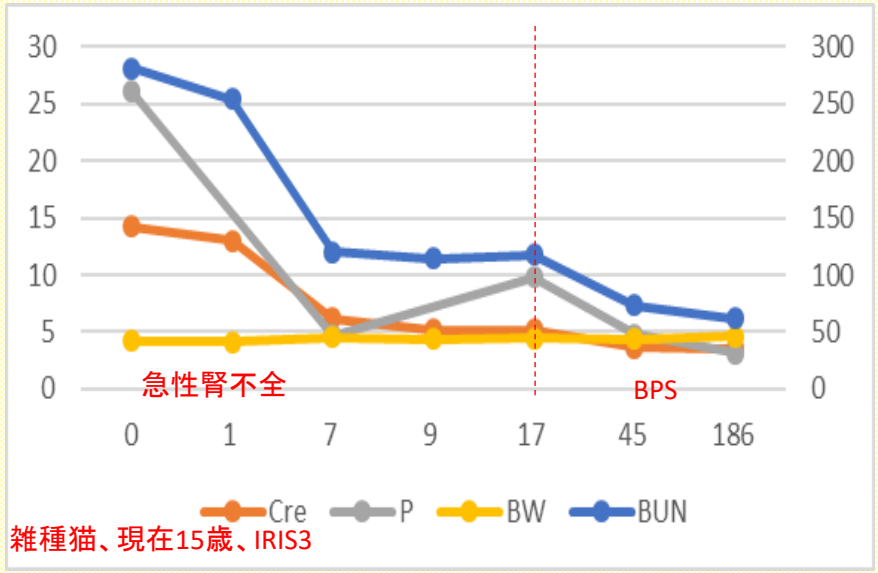
症例報告



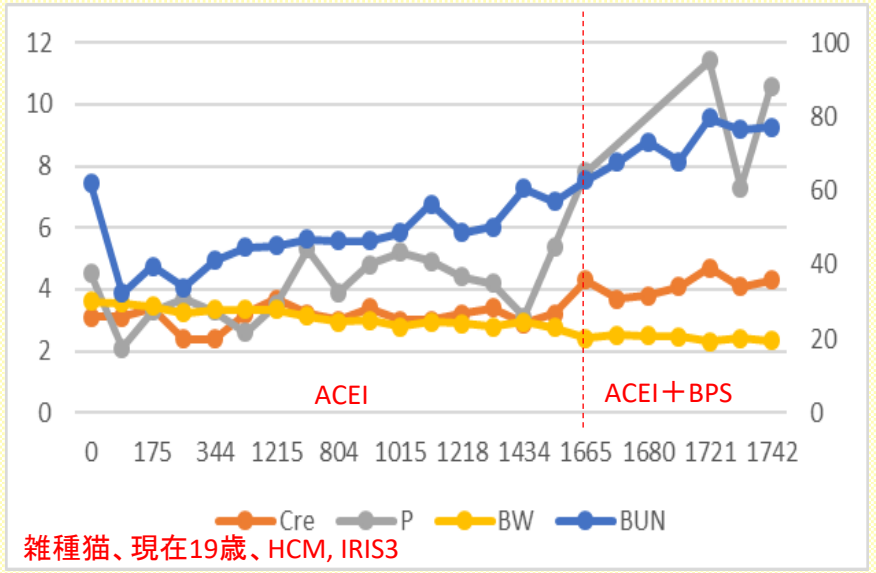
雑種猫、現在17歳、IRIS3



雑種猫、現在20歳、IRIS2



雑種猫、現在15歳、IRIS3



雑種猫、現在19歳、HCM, IRIS3

製品名	ラプロス New！	セミントラ	フォルテコール	コバルジン
主剤	ベラプロスト ナトリウム	テルミサルタン	ベナゼプリル 塩酸塩	球形吸着炭
一般名	経口プロスタサイクリン （PGI_2）誘導体製剤	アンジオテンシンⅡ 受容体拮抗薬 （ARB）	ACE阻害薬	球形吸着炭細粒
製造販売業者	東レ	ベーリンガー インゲルハイム	エランコ	クレハ
効能・効果	猫：IRISステージ2～3の 慢性腎臓病における **腎機能低下の抑制及び臨床症状の改善**	猫：慢性腎不全に における **尿蛋白の漏出抑制**	猫：慢性腎不全に おける **尿蛋白の漏出抑制**	猫：慢性腎不全に おける **尿毒症症状の発現の抑制**

CKDにおける薬物療法

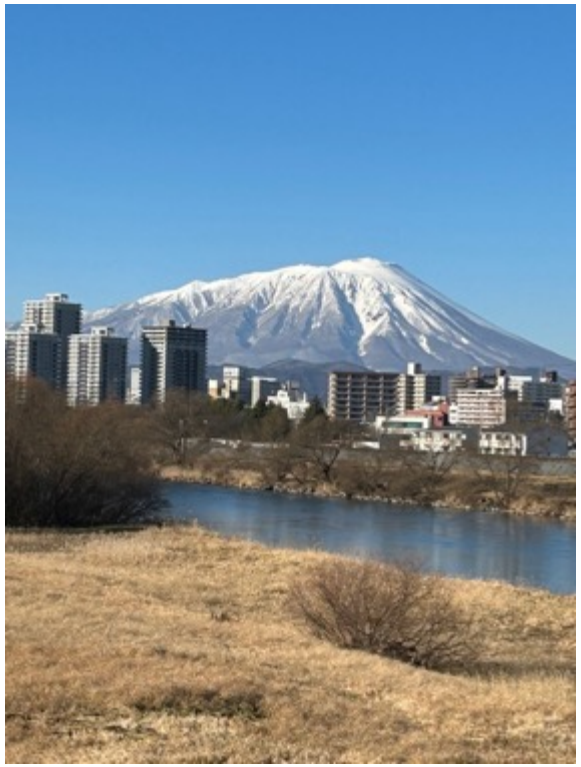
腎臓の線維化を抑制する治療法

↓

― 理解されるためには効果のモニターを
どのように行うか検討することが必要

EX) 臨床所見の改善
GFRマーカーのモニター
尿検査の重要性

尿細管マーカーのモニターも必要

- ○ GFRマーカーだけではなく
- ○ 間質の線維化は尿細管の機能低下と相関している
- ○ 尿の浸透圧や比重の低下
- ○ 電解質排泄量の変化

ご清聴ありがとうございました