

臨床トピックス

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)
関連腎障害

坪井直毅* 伊藤辰将*

はじめに

2019 年 12 月、中国・武漢での報告に端を発した新型コロナウイルスは¹⁾、またたく間に中国全土、さらには全世界に波及した。本ウイルスは重症急性呼吸器症候群 (SARS) を引き起こすため、2002 年に中国・広東省で発生した重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (SARS-CoV)、2012 年にサウジアラビアで発生した中東呼吸器症候群コロナウイルス (MERS-CoV) に倣い、SARS-CoV-2 と命名され、同ウイルス感染症は COVID-19 (感染症法では新型コロナウイルス感染症) と呼称されることとなった。

世界保健機関 (WHO) は COVID-19 に関し、2020 年 1 月 30 日に公衆衛生上の緊急事態、3 月 11 日にはパンデミック (世界的大流行) との見解を示した。その後、全世界において感染者数 6,200 万人、死者数 140 万人を超える (2020 年 12 月 1 日時点、the Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University の調査) 規模で拡大し続けている。

COVID-19 を特徴づける病態として急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) があげられるが、パンデミック

以降の疫学的情報集積により、患者死亡に影響するリスク因子として腎障害が注目されている²⁾。そこで本稿では、COVID-19 関連腎障害について概説する。

I. SARS-CoV-2 の腎組織感染

コロナウイルスは、名前の由来となっている王冠様の形状をしたスパイク (S) タンパク、エンベロープ (E) タンパク、膜 (M) タンパクを含むエンベロープが、ヌクレオカプシド (N) タンパクによって束ねられた、一本鎖のプラス鎖 RNA ゲノムを包む形で構成される (図 1)。

コロナウイルスの細胞感染は、S タンパクと宿主細胞上のアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) との結合、同じく細胞上のプロテアーゼ TMPRSS2 による S タンパクの切断・活性化の過程を経て、ウイルスエンベロープと細胞膜が融合することで成立する。ヒトでは II 型肺胞上皮細胞で ACE2 の発現量が多いため、SARS-CoV-2 感染の主要媒介細胞だと考えられているが⁴⁾、定常状態における腎臓での ACE2 発現量は肺組織よりも多い⁵⁾。

電子顕微鏡による COVID-19 患者の腎組織観察では、尿細管上皮細胞や糸球体上皮細胞でウイルス集族像が確認され⁶⁾、剖検例での検討では、SARS-CoV-2 RNA やウイルス粒子構成タンパクは、特に糸球体細胞において目立つと報告されている⁷⁾。また一部の報告では、COVID-19 患者尿検体において、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法に

— Key words —
COVID-19, サイトカインストーム, ACE2, 急性腎障害, 巣状糸球体硬化症

* Naotake Tsuboi, Yoshimasa Ito: 藤田医科大学医学部
腎臓内科学

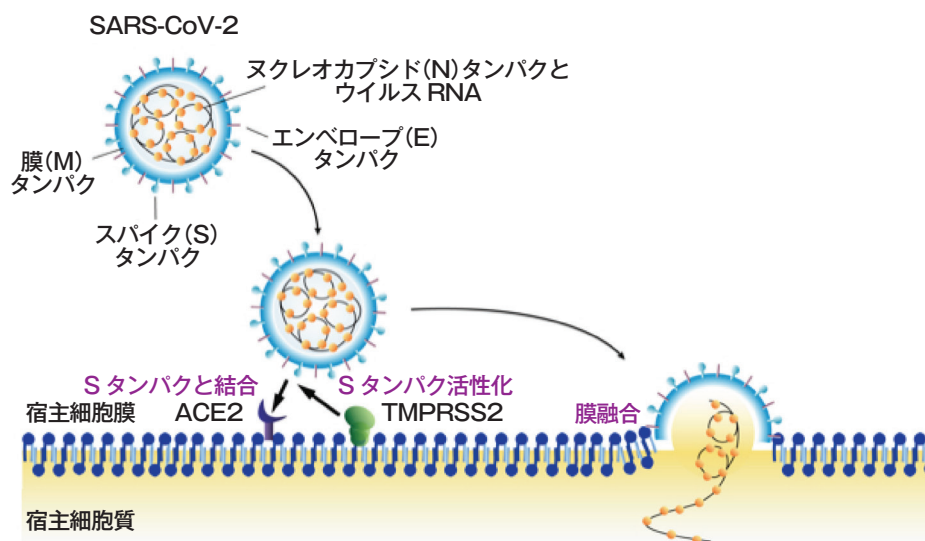


図1 SARS-CoV-2 ウイルスの構造と宿主細胞への感染機構

SARS-CoV-2 ゲノムは、スパイク(S)タンパク、ヌクレオカプシド(N)タンパク、膜(M)タンパク、エンベロープ(E)タンパクの4つの主要構造タンパクをコードしている。Sタンパクは、ヒト細胞表面の受容体 ACE2 に結合し、ヒト細胞表面プロテアーゼ TMPRSS2 によって切断されることで活性化される。その結果、ウイルスカプシドおよび宿主細胞膜の融合と細胞内侵入が可能になり、感染が成立する。

(文献3より筆者作成)

よりウイルス RNA が検出されている⁸⁾。一方で、腎実質あるいは尿中に RNA やウイルス構成タンパクが認められたとしても、それはウイルスの腎への直接感染ではなく、腎以外の細胞に感染し処理されたウイルス粒子残渣が、腎構成細胞の小胞体にエンドサイトーシスで取り込まれた像、あるいは尿中に分泌・排泄された結果であるとの考え方もある^{9,10)}。

以上のように、腎実質への SARS-CoV-2 感染についての見解は一定ではない。

II. COVID-19 の病態生理

ウイルス感染初期には、ウイルスおよびその感染細胞を除去するため補体経路が活性化するが、SARS-CoV-2 のような高病原性のウイルス感染では、活性化した補体経路に制御不全が生じ、急性肺障害が惹起される¹¹⁾。さらに、ウイルス感染によって過剰に産生されたサイトカインをはじめとする炎症性メディエーター（サイトカインストーム）により、細胞障害や免疫細胞の活性化が加速し、重症例では ARDS 様の呼吸不全に至る。

サイトカインストームは凝固線溶系にも影響し、生体内は血栓形成や出血傾向のような血管系合併症が誘発されやすい環境に陥る。また、重症呼吸器不全による低酸素、サイトカインによる末梢血管拡張や、透過性亢進による有効循環血液量や血圧の低下も加わり、主要感染臓器である肺以外の遠隔臓器にも炎症性あるいは虚血性の障害が生じる。なかでも腎臓は、機能維持のため酸素消費量が多く、COVID-19 により影響を受けやすい臓器である。

III. COVID-19 と腎尿細管間質障害

COVID-19 における急性腎障害(AKI)の頻度は、中国からの報告では3～8%とされている^{12,13)}。AKIの合併は患者生存に関し負の予測因子であり¹⁴⁾、COVID-19 肺炎患者で腎機能低下を呈した場合には死亡率が10倍に上昇する¹⁵⁾。

またパンデミック以降、COVID-19 患者数が世界最多となった米国からも大規模疫学調査結果が報告されている。ニューヨークの医療施設で入院治療となった COVID-19 患者 5,000 人あまりを対

表 1 腎組織上確認された COVID-19 関連腎疾患

疾患	サイトカインストームなど想定される疾患誘因	報告文献
急性尿細管壊死	・発熱, 下痢による脱水 ・補体活性化 ・凝固亢進 ・血管内皮障害 ・心腎, 肺腎連関 ・薬剤	5, 26
FSGS (CG を含む)	・APOL1 リスク遺伝子の発現増強	5, 26
微小変化型ネフローゼ	・IFN 産生亢進	26
膜性腎症	・肺胞マクロファージや気管支組織での PLA2R の表出	26
血栓性微小血管症	・凝固亢進 ・補体経路活性化	19
IgA 血管炎	・獲得免疫反応過程での病原性 IgA 産生亢進 ・血管内皮細胞障害	20, 21
ループス腎炎	・IFN, 顆粒球コロニー刺激因子の産生亢進	26
ANCA 関連腎炎	・好中球活性化による MPO/PR3 の細胞表面提示 ・血管内皮細胞障害	22
抗 GBM 型腎炎	・肺胞毛細血管基底膜の IV 型コラーゲンの露出	23

FSGS: 巣状糸球体硬化症, CG: collapsing glomerulopathy, APOL: apolipoprotein L1, IFN: インターフェロン, PLA2R: ホスホリパーゼ A2 レセプター, ANCA: 抗好中球細胞質抗体, MPO: ミエロペルオキシダーゼ, PR3: プロテアーゼ 3, GBM: 糸球体基底膜

(各報告文献より筆者作成)

象とした検討では 36.6% が AKI を合併し, そのうちの 1/3 が透析療法を要しており, AKI 群の死亡率は非 AKI 群の 2 倍以上に増加していた (AKI 群 35% vs. 非 AKI 群 16.3%)¹⁶⁾。

COVID-19 発症から AKI に至る腎尿細管間質障害は, 前述したような SARS-CoV-2 の尿細管上皮細胞への直接感染¹⁷⁾の可能性も否定はできないが, 基本的にはサイトカインストーム, 循環動態悪化, 低酸素状態および腎虚血, 凝固亢進などの COVID-19 で惹起されるさまざまな病態や, 敗血症, 横紋筋融解症のような随伴症の結果生じる二次的な腎障害であると考えられている^{8, 18)} (表 1)。事実, COVID-19 剖検例における腎病理学的検討では, 刷子縁の消失, 空胞化変性や壊死所見などの尿細管障害像に加え, 血管内皮細胞障害, 赤血球凝集像, 断片化赤血球, 微小血管閉塞像のような傍尿細管, および糸球体係蹄内毛細血管障害像が確認されている⁶⁾。

IV. COVID-19 と腎糸球体障害

COVID-19 患者ではタンパク尿が高頻度にみられることから, 本疾患においては尿細管間質障害だけでなく, 糸球体障害も示唆される。これまでに腎組織上で確認された SARS-CoV-2 感染に関連した糸球体疾患は多彩である (表 1)。

中国人の剖検 26 例を対象とした腎組織学的検討では, 2 例で巣状糸球体硬化症 (FSGS) 所見が確認されているが⁶⁾, 最近では FSGS 組織病型の中でも, アフリカ系黒色人種の COVID-19 患者にみられる collapsing variant (collapsing glomerulopathy: CG)^{24)~26)}の報告が相次いでいる。加えて, COVID-19 に合併した CG や微小変化型ネフローゼ (MCNS) 患者が *APOL1* 遺伝子変異を有していたことは, COVID-19 による糸球体上皮細胞障害のメカニズムを考える上で非常に興味深い。*APOL1* 遺伝子変異はアフリカ系黒色人種における FSGS, 特に HIV 関連腎症のリスク因子であ

るだけでなく、原疾患に関わらず腎機能障害との関連も明らかとなり²⁷⁾、糸球体での APOL1 タンパク質変異は、上皮細胞の基底膜からの易脱落性やアポトーシスに関わるとされる²⁸⁾。

また、糸球体血管内皮細胞内の TRI (tubuloreticular inclusion) は、インターフェロン (IFN) 治療中に発症する FSGS や MCNS、あるいは IFN が疾患発症に関与するループス腎炎患者の腎組織で、電子顕微鏡下に観察される所見であるが、COVID-19 に合併した CG や MCNS 患者腎組織でも確認されている。一方で、COVID-19 合併 CG や MCNS 患者の多くでは、腎組織内で SARS-CoV-2 RNA は検出されていない^{24, 25)}。

以上から、SARS-CoV-2 感染では、COVID-19 で産生亢進したサイトカインによる変異 APOL1 発現増加が、糸球体上皮細胞障害を惹起するという“2 ヒット仮説”が提唱されている²⁹⁾。

SARS-CoV-2 感染による補体活性化と血液凝固亢進は、腎での血栓形成、微小循環障害を促進する。AKI 症例での腎組織では尿細管間質領域に微小血管障害像が認められるが、糸球体における血栓性微小血管症も報告されている。また、血管炎やループス腎炎のような自己免疫性糸球体疾患の報告も散見される。この理由として、ウイルス感染による獲得免疫機構の過活性化と、自己寛容性の破綻に陥った生体内免疫環境を背景に、「COVID-19 で活性化した白血球表面では、ミエロペルオキシダーゼやプロテアーゼ³⁾」が、「障害された肺気管支組織では、肺胞基底膜の IV 型コラーゲンや、ホスホリパーゼ A2 受容体のような抗体型糸球体疾患特異的な抗原」が提示され、自己抗体産生が誘導される可能性が示唆される。

おわりに

パンデミックへと拡大した SARS-CoV-2 感染の膨大な患者数を背景に、関連する腎障害に関しても、疫学的、組織学的知見が急速に集積されている。しかしながら、腎障害発症機構の多くが未解明であり、ワクチンや治療薬も未だ開発途上にある。今後、治療薬開発に結実する基礎および臨床研究を、従来とは比較にならない速度で推進

できるかが、深刻な経済的・社会的影響を伴う COVID-19 という未曾有の世界的健康危機を克服する鍵となる。

利益相反

本論文に関して、筆者らが開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Zhu N, et al : A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020 ; **382** : 727-733.
- 2) Benedetti C, et al : COVID-19 and the Kidneys: An Update. *Front Med (Lausanne)* 2020 ; **7** : 423.
- 3) V'kovski, et al: Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 2021 ; **19**(3) : 155-170.
- 4) Zhang H, et al : Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor : molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020 ; **46** : 586-590.
- 5) Du M, et al : Multiomics evaluation of gastrointestinal and other clinical characteristics of COVID-19. *Gastroenterology* 2020 ; **158** : 2298-2301.e7.
- 6) Su H, et al : Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020 ; **98** : 219-227.
- 7) Puelles VG, et al : Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020 ; **383** : 590-592.
- 8) Cheng Y, et al : Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020 ; **97** : 829-838.
- 9) Calomeni E, et al : Multivesicular bodies mimicking SARS-CoV-2 in patients without COVID-19. *Kidney Int* 2020 ; **98** : 233-234.
- 10) Miller SE, et al : Visualization of putative coronavirus in kidney. *Kidney Int* 2020 ; **98** : 231-232.
- 11) Mangalmurti NS, et al : COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome clarified : a vascular endotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2020 ; **202** : 750-753.
- 12) Wan S, et al : Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol* 2020 ; **189** : 428-437.
- 13) Xie J, et al : Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in China : a retrospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2020 ; **46** : 1863-1872.
- 14) Durvasula R, et al : COVID-19 and kidney failure in the acute care setting : our experience from Seattle. *Am J Kidney Dis* 2020 ; **76** : 46.

- 15) Pei G, et al : Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol* 2020 ; **31** : 1157-1165.
- 16) Hirsch JS, et al : Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020 ; **98** : 209-218.
- 17) Hoffmann M, et al : SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020 ; **181** : 271-280.e8.
- 18) Naicker S, et al : The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int* 2020 ; **97** : 824-828.
- 19) Jhaveri KD, et al : Thrombotic microangiopathy in a patient with COVID-19. *Kidney Int* 2020 ; **98** : 509-512.
- 20) Suso AS, et al : IgA vasculitis with nephritis (henoch-schonlein purpura) in a COVID-19 patient. *Kidney Int Rep* 2020 ; **5** : 2074-2078.
- 21) Allez M, et al : COVID-19-related IgA vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2020 ; **72** : 1952-1953.
- 22) Uppal NN, et al : De novo ANCA-associated vasculitis with glomerulonephritis in COVID-19. *Kidney Int Rep* 2020 ; **5** : 2079-2083.
- 23) Predecki M, et al : Anti-glomerular basement membrane disease during the COVID-19 pandemic. *Kidney Int* 2020 ; **98** : 780-781.
- 24) Larsen CP, et al : Collapsing glomerulopathy in a patient with COVID-19. *Kidney Int Rep* 2020 ; **5** : 935-939.
- 25) Kissling S, et al : Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int* 2020 ; **98** : 228-231.
- 26) Kudose S, et al : Kidney biopsy findings in patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2020 ; **31** : 1959-1968.
- 27) Gaillard F, et al : Tubuloreticular inclusions in COVID-19-related collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 2020 ; **98** : 241.
- 28) Nichols B, et al : Innate immunity pathways regulate the nephropathy gene apolipoprotein L1. *Kidney Int* 2015 ; **87** : 332-342.
- 29) Nasr SH, et al : COVID-19-associated collapsing glomerulopathy : an emerging entity. *Kidney Int Rep* 2020 ; **5** : 759-761.