
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症対応ガイド

2020年5月1日版

柏原直樹(日本腎臓学会理事長)

猪阪善隆

岡田浩一

小丸陽平

菅原真衣*

田村功一

土井研人

南学正臣*

西 慎一

福井 亮*

宮崎真理子*

(* 日本腎臓学会 COVID-19 対策小委員会)

-
- I. COVID-19 について: 南学正臣
 - II. COVID-19 とAKI: 小丸陽平、土井研人
 - III. 保存期 CKD 患者における COVID-19 対応: 福井亮、岡田浩一
 - IV. 透析患者における COVID-19 対応: 宮崎真理子、猪阪善隆
 - V. 腎移植患者における COVID-19 対応: 西慎一
 - VI. COVID-19 における RAS 阻害薬の使い方: 菅原真衣、田村功一
-

はじめに

新型コロナウイルス感染症が拡大しています。腎臓病をお持ちの患者さんは不安をお持ちかもしれません。日本腎臓学会は、患者さんにご安心いただけるように、間断なく適切な腎臓病診療を提供し、今後も一層の努力を継続いたします。

腎臓学会では理事長直轄委員会として「新型コロナウイルス(COVID-19)対策小委員会」を設置いたしました。委員長に南学正臣副理事長に就任いただき指揮をとっていただいています。これからも迅速に国内外の情報収集・解析を行い、厚労省・政府機関、他学会と緊密に連携し、タイムリーに正確な情報を提供いたします。

本ガイドは、委員長以下、COVID-19 対応で医療の最前線で多忙を極めておられる先生方に執筆いただきました。深甚の謝意を表したく存じます。

どのような状況下においても、「腎臓病の克服」が私共の変わらない目標です。

日本腎臓学会理事長
柏原直樹

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は中華人民共和国湖北省武漢市に端を発し、急速に世界各地に拡大しています。このウイルス感染についてはまだ不明なことが多いのが現状です。腎臓病診療に携わる医療者のみならず、腎臓病患者さん、透析療法・移植後の患者さんにおかれましても信頼の置ける情報に従って適切に対処いただきたく存じます。その一助になるべく本ガイドをとりまとめました。執筆下さった先生方は、日夜を問わず COVID-19 診療の最前線でご活躍されている方々であり、その診療を継続しながら本ガイドを作成頂いたことに、心から感謝申し上げます。

なお、本感染症については、日々、情報が追加、更新され、エビデンスが書き換えられています。今後も最新情報を提供すべく、柏原理事長のご指導の下、本ガイドも必要に応じ改訂してゆく所存です。

2020年5月1日

日本腎臓学会副理事長
新型コロナウイルス(COVID-19)対策小委員会委員長
南学正臣

I. COVID-19 について

コロナウイルスのうち、ヒトへの感染が確認されているコロナウイルスは 7 種類存在する。コロナウイルスに感染した患者は、様々な重症度の呼吸器症状を発症するが、病原性の強い重症急性呼吸器症候群コロナウイルス(SARS-CoV)や中東呼吸器症候群コロナウイルス(MERS-CoV)が出現し問題となった。2019 年 12 月、中華人民共和国の湖北省武漢市で肺炎患者の集団発生が報告された。以来この新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の感染症である COVID-19 は世界に拡大し、世界保健機関は公衆衛生上の緊急事態を 2020 年 1 月 30 日に宣言した。激増する COVID-19 患者数は医療の現場に多大な負荷となり、病院で起こるクラスター感染などで診療規模を縮小しなければならない施設もあり、日本医師会の横倉義武会長は 4 月 1 日に記者会見を行い「医療危機的状況宣言」を公表した。4 月 7 日には政府から東京、大阪など 7 都府県において緊急事態宣言が発令され、不要不急の移動や外出の自粛が求められ、4 月 16 日には対象地域が全都道府県に拡大された。日本国内では、クルーズ船での感染者を除き 2020 年 4 月 28 日現在、13,614 名の感染が確認され(*厚労省発表)、394 名の方が死亡し、感染拡大は続いている。

COVID-19 感染症では、初期症状は非特異的で COVID-19 と他の感冒との区別は困難である。多くは、発熱や呼吸器症状が 1 週間前後続き、強いだるさ(倦怠感)を訴える方が多い。Zhou らによる武漢からの報告では、発熱 94%、咳 79%、痰 23%、倦怠感 23%、下痢 5% と報告されている¹。

潜伏期間は 1~14 日(一般的には約 5 日)とされている。重症化には、高齢者や基礎疾患(心血管疾患、糖尿病、悪性腫瘍、慢性呼吸器疾患など)を有することがリスク因子である。感染予防の詳細は各章に記載されているが、状況、職種、活動種類に応じた COVID-19 流行時における Personal Protective Equipment (PPE) の使用例を表に示す。現時点では、明確な有効性がエビデンスとして確立されている抗ウイルス薬などはなく、対症療法を行う。

COVID-19 の重要な合併症として急性腎障害 AKI が知られており²、また CKD は COVID-19 のリスク因子となると考えられる。ニューヨークの COVID-19 患者の基礎的な特徴の解析では、5%が CKD を合併しており、3.5% が末期腎不全を合併していた³。これは糖尿病(33.8%)に比べれば少ないが、COPD(5.4%)と匹敵する数字であり、肝硬変(0.4%)やウイルス性肝炎(0.1%)よりはるかに高い数字である。

2020年4月末現在、COVID-19に関する情報が日々更新され、状況が時々刻々と変化している。一人ひとりの医療者には、本ガイドの記載内容に留まらず、診療する地域の患者数や医療資源なども鑑みながら、各所で柔軟な対応が要求されている。情報は随時更新されており、ニュース、行政のHPなどで最新の情報の確認が必要である。

＞ 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症について

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000164708_00001.html

＞ 国立感染症研究所：新型コロナウイルス(2019-nCoV)関連情報ページ

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov.html>

＞ 日本内科学会：新型コロナウイルス感染症(COVID-19)関連情報

<https://www.naika.or.jp/activity/covid-19/>

1. 【参考文献】

2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062
 3. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 May;97(5):829-838.
 4. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; and the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefe J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 Apr 22. doi: 10.1001/jama.2020.6775. [Epub ahead of print]
-

表. 状況、職種、活動種類に応じた COVID-19 流行時における PPE の使用例

基本的注意点

- ・頻回の手指衛生および咳エチケットは全ての職種、状況において行われる。
- ・COVID-19 確定患者、疑い患者とは可能な限り距離を保ち、室内では換気を保つこと
- ・COVID-19 流行時には、全ての人がマスク（サージカルマスク、布マスク等）を着用することが推奨されるが、個室に 1 人である場合には、必ずしも常時着用する必要はない。

N95 マスクの使用法についての注意点

- ・N95 マスクを必要とする手技の前後は、水と石けんまたはアルコールでの手指衛生を行う。
- ・N95 マスクの内側には触らない・着用時とシールチェック時には清潔な手袋（未滅菌）を使用する。
- ・N95 マスクに形状のゆがみ、湿っていないかどうか、視覚的に確認する。
- ・傷や破損がある、またはシールチェックに合格しない場合、使用せずに廃棄する。
- ・N95 マスクは個人ごとの使用とし、保管する場合には使用したものを通気性のよいきれいなバッグに保管し使用する。

状況	職種	活動内容	PPE の使用例
医療施設			
スクリーニング トリアージ 待合室 症状を持つ患者と離れた場所で、重症度評価を行う。	医療従事者	患者に直接接触しない、 初期スクリーニング	<ul style="list-style-type: none"> ・サージカルマスク ・医療従事者と患者間にバリアを作るため、ガラスやプラスチックを置く。 ・バリアがない場合には、眼の防護具（ゴーグル、フェイスシールド等）をつける。
	COVID-19 患者及び疑い患者	常時	<ul style="list-style-type: none"> ・サージカルマスク ・すぐに患者を隔離部屋か他の人と分離された場所に移動させる。不可能な場合は、他の患者と可能な限り離す。
	COVID-19 を疑う症状がない患者	常時	<ul style="list-style-type: none"> ・マスク（サージカルマスク、布マスク等）をつける。
病室、外来診察室	医療従事者	エアロゾルを生み出す 処置 ^{注1)} 以外	<ul style="list-style-type: none"> ・サージカルマスク ・長袖ガウン ・手袋 ・眼の防護具（ゴーグル、フェイスシールド等）
		エアロゾルを生み出す 処置 ^{注1)}	<ul style="list-style-type: none"> ・N95 マスクまたはそれと同等のマスク ・長袖ガウン ・手袋 ・眼の防護具（ゴーグル、フェイスシールド等）
	COVID-19 患者及び疑い患者	常時	<ul style="list-style-type: none"> ・サージカルマスク

	COVID-19 を疑う症状がない患者	常時	・マスク（サージカルマスク、布マスク等）をつける。
	COVID-19 患者及び疑い患者の病室、外来診察室の清掃係	清掃	・サージカルマスク ・長袖ガウン ・頑丈な手袋（炊事用手袋等） ・眼の防護具（ゴーグル、フェイスシールド等、飛沫がくることが予想される場合）
	COVID-19 患者及び疑い患者への面会者（※原則、面会は推奨しない）	面会（患者の室内に入るが、直接接触しない場合を想定）	・サージカルマスク ・長袖ガウン ・手袋
患者が立入らないエリア	全ての職員	患者と接触しないすべての活動	・マスク（サージカルマスク、布マスク等）をつける。
検査室	検査技師	血液検査や血液ガス検査のような追加検査をCOVID-19 確定患者から採取された検体を用いて行う場合 ^{注2)}	・サージカルマスク ・眼の防護具（ゴーグル、フェイスシールド等） ・長袖ガウン ・手袋
受付	全ての職員	常時	・サージカルマスク
在宅診療			
COVID-19 患者及び疑い患者の居宅	医療従事者	患者を直接ケアする場合	・サージカルマスク ・長袖ガウン ・手袋 ・眼の防護具（ゴーグル、フェイスシールド等）
	COVID-19 患者及び疑い患者	常時	・サージカルマスク
	介護者	患者の室内に入るが、直接接触しない場合	・サージカルマスク
直接接触する場合または患者の排出物を処理する場合		・サージカルマスク ・眼の防護具（ゴーグル、フェイスシールド等） ・長袖ガウン ・手袋	

1) エアロゾルを生み出す処置: 気管挿管、非侵襲的換気、気管切開、心肺蘇生、挿管前の徒手換気、気管支鏡

2) 呼吸器検体を扱うのは BSL-2 かそれと同等の施設を必要とする。

参考：WHO Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19) and considerations during severe shortages

CDC Decontamination and Reuse of Filtering Facepiece Respirators

II. COVID-19 と急性腎障害

1. COVID-19 と AKI の疫学

2020年4月下旬時点までに報告されたCOVID-19患者における急性腎障害(acute kidney injury: AKI)の発生頻度と腎代替療法(renal replacement therapy: RRT)で治療された患者の割合を表1にまとめた。現時点では中国からの報告が圧倒的に多く、様々な重症度の患者集団が報告されていることもあって、AKIの発生頻度は一定しない。最大人数の報告例としてはGuanらが報告した中国全土からの1099名の入院患者の報告¹があるが、ここではAKIの発生頻度は0.5%、重症患者に限っても2.9%に過ぎなかった。また死亡率が特に高かった武漢市からの報告においても多くはAKIの頻度が10%前後で、集中治療室(ICU)における一般的なAKIの頻度(30-50%)と比較しても特にCOVID-19がAKIを発症しやすい疾患であるとは言い難い。一方で、AKIを合併したCOVID-19肺炎患者の死亡率は、合併しなかった患者と比較して有意に高く(57.1% vs 3.0%)⁵、特にステージ2以上の重症AKIは交絡調整後も院内死亡と有意に関連したと報告されている(ハザード比: 3.51~4.38)⁴。特にRRTを要した患者の救命率についてはZhouらの報告⁶では10名中0名、Yangらの報告⁸では9名中1名と著しく低く、肺炎を発症した重症のCOVID-19患者では、多臓器不全の一角としてのAKIの管理に十分注意を払わなければならないと言えるだろう。

表 1. COVID-19 コホートと腎障害の頻度

報告	コホートの国籍、研究デザイン	総患者数	AKI(%)	RRT(%)
Guan WJ, et al ¹	中国・全土(多施設:入院患者)	1099	0.5%	0.8%
	上記のうち重症患者のみ	173	2.9%	5.2%
Wang D, et al ²	中国・武漢(単施設、肺炎入院患者)	138	3.6%	1.5%
	上記のうちICU患者のみ	36	8.3%	5.6%
Wu C, et al ³	中国・武漢(単施設、肺炎入院患者)	201	4.5%	データなし
Cheng Y, et al ⁴	中国・武漢(単施設、入院患者)	701	5.1%	データなし
Pei G, et al ⁵	中国・武漢(単施設、肺炎入院患者)	333	10.5%	データなし
Zhou F, et al ⁶	中国・武漢(2施設、入院患者)	191	15%	5%
Arentz M, et al ⁷	アメリカ(単施設、ICU患者)	21	19.1%	データなし
Yang X, et al ⁸	中国・武漢(単施設、ICU患者)	52	29%	17%

COVID-19がAKIを合併する機序としては、重症肺炎に伴う換気障害、不安定な血行動態(ショック、溢水)、各種サイトカイン産生、二次的な敗血症の発症などが想定されているが、一方で腎臓自体にウイルスが直接作用する可能性も指摘されている。COVID-19の原因となるSARS-CoV-2ウイルスが細胞への侵入門戸として利用する細胞表面のアンジオテンシン変換酵素2(ACE-2)は肺胞上皮細胞をはじめとして全

身に分布するが、腎臓では尿細管上皮に豊富に発現することが知られている⁹。COVID-19 感染に関連する多臓器不全で死亡した 26 名の剖検例では、電顕像でスパイクを伴うウイルス構造が尿細管上皮とポドサイトに確認され、免疫染色で尿細管上皮細胞に一致してウイルス由来の遺伝子が検出された¹⁰。これらの報告からは SARS-CoV-2 ウイルスが腎に直接感染する可能性が示唆され、続報が待たれる。

2. COVID-19 診療ガイドラインにおける推奨

国際的な敗血症ガイドラインを作成してきた Surviving Sepsis Campaign は重症成人 COVID-19 患者の管理についてのガイドラインを 3 月に公表した¹¹。この中で、腎合併症について直接触れた項目はない。「酸素化改善を目的とした吸入一酸化窒素(NO)のルーチン使用を避けること」ならびに「初期補液として人工膠質液を避け、生理食塩水よりもリンゲル液のような晶質液(balanced crystalloid)を用いること」が、AKI 発症や RRT を避けられる可能性が既報で指摘^{12,13}されていることを理由に推奨されている。また、人工呼吸器管理を要する患者では、過度に体液バランスを正(in-over)に保つことが呼吸器離脱の遅延と関連しうることから¹⁴、過剰輸液を制限する戦略(conservative strategy)が提案されている。

なお、抗ウイルス薬や回復者血清による治療など複数の治療法が各国で治験段階に進み検討されているが、現時点でエビデンスをもって臨床応用・保険収載されたものではなく、本ガイドラインでもすべて「使用しないよう提案する」もしくは「推奨なし」となっている。COVID-19 に関連した AKI 治療に関しても、疾患特異的な知見がバイオマーカーや RRT に関して得られていない状況にあるため、既存の一般的な AKI 治療の範囲を逸脱するものはないと言える。

3. 実際の治療に際しての注意—肺腎連関の視点から—

COVID-19 の特徴としては、感染した者の多くは無症状または軽症に留まる一方で、一定数の患者の呼吸状態が数時間の経過で急激に悪化し、時に致命的な重症肺炎を引き起こすことが臨床上問題となっている。従って、腎臓病診療の観点から実際の COVID-19 の治療に携わる上では、肺腎連関を意識することが必須となってくる。

重症患者における肺腎連関の取り扱いに関しては、最近 Acute Disease Quality Initiative (ADQI)からコンセンサスレポートが出されており、参考になる部分が多い¹⁵。一般に急性呼吸窮迫症候群(acute respiratory distress syndrome: ARDS)に代表される呼吸不全は AKI の発症リスクを上昇させ、逆に AKI も人工呼吸器管理を要するような呼吸器合併症のリスクを上昇させることが知られている。従って、表 2 のように両者に配慮した治療戦略が推奨されている¹⁵。

表 2: 肺腎連関を考慮した重症患者診療における提言(文献 15 より引用・一部改変)

AKI 患者で呼吸障害を低減するために	呼吸不全患者で腎障害を低減するために
<ul style="list-style-type: none"> ・ KDIGO ガイドライン¹⁶ に準拠して、適切な AKI 管理を実施すること ・ 過剰輸液を避け、必要に応じて利尿剤や腎代替療法による除水を選択し呼吸機能の回復と早期の呼吸器離脱を目指すこと ・ AKI に伴う酸塩基平衡異常が呼吸の換気機能に影響を及ぼすときには、腎代替療法の開始を積極的に考慮すること 	<ul style="list-style-type: none"> ・ AKI 発症リスクがある場合には、KDIGO ガイドライン¹⁶ に準拠して予防に努めること ・ (特に重症例で) 少なくとも 1 日 1 回の血清クレアチニン値の評価と、尿量の持続モニタリングを実施して AKI を早期に検出すること ・ 呼吸器感染症を早期に認識して抗菌薬治療を開始するために、適切にスクリーニングを実施すること <p>＜特に人工呼吸器使用中の場合＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 一回換気量や換気圧をモニターして肺保護換気を実施すること ・ 血圧低下、溢水、右心不全、腹腔内圧の上昇を警戒し、発症時には早期に対応すること ・ 体液過剰、腎毒性物質の投与、高用量一酸化窒素の使用などを可能な限り避けること

4. 人工肺、腎代替療法の使用について

重症 COVID-19 の診療においては、人工呼吸器治療に反応しない低酸素血症への対応として体外式膜型人工肺(extracorporeal membrane oxygenation: ECMO)の使用を考慮する場面を経験する。また逆に、重症患者における体液・電解質管理などにおいて腎代替療法、特に持続的腎代替療法(continuous RRT: CRRT)を考慮する場面も多い。実臨床においては、利尿剤抵抗性の体液過剰に対する RRT の使用は、呼吸機能改善に資する可能性があり、酸塩基平衡の補正を通じて呼吸機能に影響を与えうる。一方で、ECMO を要する呼吸不全患者では、RRT を要するような重症 AKI を高頻度で併発し、特に体液過剰を伴う例では死亡率が上昇することが知られる。

以上のような見解はあるものの、RRT 自体が呼吸不全を軽減する、または ECMO 自体が腎障害を惹起もしくは軽減するというエビデンスは十分ではなく、あくまでも各臓器の不全状態に応じて装着を検討すべきであると提言されており、COVID-19 診療においても参考になる記載である¹⁵。

ECMO を使用した COVID-19 治療における腎障害に関連した注意点を二点挙げたい。一つ目は、溶血や横紋筋融解症が合併することがあり、AKI のリスクとなることである。臨床工学技士とも連携した溶血の有無の確認と、少なくとも 1 日 1 回は採血における評価(CK, ミオグロビン, BUN, Cr など)を実施すべきである。二つ目は RRT 併

用時の回路接続についてである。文献 15 で詳述されているように ECMO 回路と RRT 回路の両者を同時に用いる場合には、脱血・返血部位について何通りもの接続方法が考えられる。使用するデバイスや成人/小児の別、地域差などによって選択されるものとされているが、筆者らの成人 ICU においては人工肺へのエアートラップや患者への空気塞栓を防止するため、RRT 回路は ECMO 回路とは別に独立して確保したバスキュラーアクセスカテーテルに接続している。重症の COVID-19 患者においては D-dimer 高値に代表されるように凝固異常を高率に合併することが指摘されており¹⁷、抗凝固療法と ECMO, RRT 両者の回路内圧・回路内血栓についても十分な注意を払う必要がある。

【参考文献】

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. doi:10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print]
2. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Feb 7. doi:10.1001/jama.2020.1585. [Epub ahead of print]
3. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Mar 13. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994. [Epub ahead of print]
4. Cheng Y, Luo R, Wang K et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 97: 829-838.
5. Pei G, Zhang Z, Peng J, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Apr 28. doi: 10.1681/ASN.2020030276. [Epub ahead of print]
6. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1054-1062.
7. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020 Mar 19. doi:10.1001/jama.2020.4326. [Epub ahead of print]
8. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 24. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5. [Epub ahead of print]
9. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004; 203: 631-637.

10. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020 Apr 9. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003. [Epub ahead of print]
11. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020 Mar 28. doi:10.1007/s00134-020-06022-5. [Epub ahead of print]
12. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016: Cd002787.
13. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med.* 2018; 378: 829-839.
14. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2564-2575.
15. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 654-672.
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 1-138.
17. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: Emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.* 2020 Apr 18. doi:10.1111/bjh.16727. [Epub ahead of print]

III. 保存期 CKD 患者における COVID-19 対応

1. 一般的な症状と重症化リスク

罹患しても約8割は軽症で経過し、治癒する例も多いことが報告されている。一方、重症度は、季節性インフルエンザと比べて死亡リスクが高いことが報告されている。特に、高齢者や基礎疾患を持つ人では重症化するリスクが高いことも報告されている。保存期 CKD も重症化のリスク因子である可能性はあるものの、保存期 CKD 患者が過度に COVID を恐れる必要はなく、冷静に下記の標準的な予防策を取ることを推奨する。

2. 感染経路と予防策

一般的には、飛沫感染(ひまつかんせん)と接触感染の2つの感染経路が主であり、ヒトからヒトへ感染すると考えられている。また、咳やくしゃみの飛沫だけでなく呼気に含まれるエアロゾルも感染性を有すると考えられており、閉鎖した空間で、近距離で多くの人と会話するなどの環境では、咳やくしゃみなどの症状がなくても感染を拡大させるリスクがあるとされている。

潜伏期は 1 ないし 14 日間であり、暴露から 5 日程度で発症することが多い (WHO)。疫学調査から発症の 2 日前から感染性をもっていることが知られてきた。

①飛沫感染: 感染者の飛沫(くしゃみ、咳、つばなど)と一緒にウイルスが放出され、他の人がそのウイルスを口や鼻などから吸い込んで感染する。

②接触感染: 感染者がくしゃみや咳を手で押さえた後、その手で周りの物に触れるとウイルスがつく。他の人がそれを触るとウイルスが手に付着し、その手で口や鼻を触ると粘膜から感染する。

感染経路を断ち、うつらない・うつさないためには、風邪や季節性インフルエンザ対策と同様に一人一人の咳エチケット、手洗いが大変重要である。さらに、人込みの多いところではできれば避ける、また、風邪症状があれば、外出を控え、やむを得ず外出する場合にはマスクを着用する。

・咳エチケット: 咳・くしゃみをする際に、マスクやティッシュ・ハンカチ、袖を使って、口や鼻をおさえること。

- ・手洗い: ドアノブや電車のつり革などさまざまなものに触れることにより、自分の手にもウイルスが付着している可能性がある。外出先からの帰宅時や調理の前後、食事前など、こまめに手を洗う。液体石鹸を用いた十分な手洗いができない場合には、アルコールを主成分とした手指用消毒薬の使用も有効である。
-
-

IV. 透析患者、透析施設における COVID-19 対応

1. 透析患者の COVID-19 の現況

透析患者の COVID-19 感染者の死亡率は、それぞれの国や地域の透析医療や集中治療の体制に違いが大きく、まだ不明といわざるを得ない。中国の武漢では 61 か所の医療機関で 7184 名の患者が透析を受けていたが、ある病院では、230 名の患者のうち 37 名が感染し、同院の 33 名の職員のうち 4 名が感染したという報告がある¹⁾。透析患者の死者は 7 名であったが、心血管疾患が直接死因で COVID-19 感染症が直接の死因かどうか不明な症例も含まれている。2020 年 4 月 24 日現在、日本の透析患者の感染者数 59 例、死者数 4 例である²⁾。

2. 透析患者のリスク

透析患者における COVID-19 リスクは、患者側因子と治療方法や環境に起因する因子があり、ともに重要な課題である。

特に我が国の透析患者は原因疾患の 39%が糖尿病性腎症、11%が腎硬化症でかつ 65 歳以上の高齢者が 3 分の 2 を占めていることから、上述の重症化因子を背景にもつ高齢者の集団である。透析患者ではもとより死因の 20%強が感染症である³⁾。これは尿毒症そのものが免疫能を低下させたり、腎性貧血、体液過剰、低栄養状態などの宿主側の因子が感染症を難治性に陥らせやすい病態を有しているためであると考えられる。従って個々の患者の上記要因を可及的に小さくするような質の高い管理を行うことの重要性は言うまでもない。

医療現場では、標準予防策は日ごろから必要な最低限の感染対策である。さらに、施設透析は集団で治療が行われることから、感染は拡大しやすい。新型コロナウイルス は、プラスチック、ステンレス、紙の上では 72 時間生存することが最近報告されており、エアロゾルから伝播することもわかっている。従って COVID-19 の感染拡大を防止するためにさらに注意すべきこととして、次のような対策が策定されている。

3. 透析患者が注意すべきこと

- 1) 毎日体温を測定する。平熱を把握することで体温上昇の発見がしやすくなる。37.5 度以上の時、その他体調不良を自覚した場合は、来院前に施設に連絡をし、指示を仰ぐ。
- 2) 手指衛生、マスク装着等を励行する。マスクは正しく装着する(鼻梁を覆うとともに、マスクのひだを伸ばし、あごの下まで覆う)。マスクの着脱後には手指衛生を行う。

- 3) 心不全症状は COVID-19 の症状と似ているのみならず、うっ血性心不全は呼吸器感染症の重症化を起こしやすくするため、体重管理、塩分、水分の過剰には従来にも増して厳重に注意する必要がある。
 - 4) 透析施設の控室、更衣室を含めて、換気の悪い「密閉」された空間をさける、多くの人が発声を伴う行動(歌唱や会話等)を、対面を含む「密接」した状況で行わない、一定時間の接触が(密集)した状態で発生しないように注意する。
 - 5) COVID-19 が疑われ、PCR 検査を実施した場合、結果が判明するまでの透析治療にあたっては更衣室や休憩室を使用しない。低血糖対策のブドウ糖などを除き、透析中の飲食は控える。
 - 6) COVID-19 が疑われた場合、通院は、他者との接触ができるだけ少ない方法を用い、正しくマスクを着用して移動する。
-

4. 透析医療従事者が注意すべきこと

- 1) 透析医療従事者は感染制御に関する講習や PPE 着脱に関するトレーニングを受け、飛沫感染予防策と接触感染予防策を適切に行う必要がある。患者が透析施設内で発生した場合、後述の濃厚接触者 ii に該当すると、医療体制に大きな影響がでる。
 - 2) 手指衛生、マスク装着等を励行する。マスクは正しく装着する(鼻梁を覆うとともに、マスクのひだを伸ばし、あごの下まで覆う)。マスクの着脱後には手指衛生を行う。
 - 3) 地域発生フェーズにおける診療時は接触する医療者を最小化するように心掛け、多人数が集まったの回診、会議、カンファレンスは避ける。
 - 4) 職員の休憩時間には向かい合った状態で食事をとらない。時間や場所をずらして食事や休憩をとるなど、マスクをしない者との接触時間を少なくする。
 - 5) 共用物品からの感染を防ぐため、透析装置、ベッド、電子カルテ等のキーボード・マウス、把手・ドアノブ・電話機・PC の画面等の清拭をおこなう。
 - 6) 休憩室など共有物品や共用スペースを使用した後は手指衛生を実施する。
 - 7) 換気を行う。
 - 8) 体温測定を行い、異常の早期発見を行う。行動歴、接触歴を記録しておくことで万一自分自身や接触者が発症した場合のリスクを正しく把握できるようにしておく。発熱や体調不良を自覚した場合は、責任者に申告し、出勤しない。
-

- 9) 息切れや咳嗽、低酸素血症などの症状が見られる患者の診療にあたっては、心不全症状との鑑別が重要であるが、感染兆候が見られる患者では飛沫感染を防御するための个人防护具を使用し、空間的に他の患者との距離をあける、可能であれば時間的隔離を行う。
- 10) 透析患者が PCR 検査で陽性となった場合、我が国では症状がなくとも中等症と定義づけられ、入院で管理、治療を行う。医療機関から管轄の保健所に連絡し、感染症指定医療機関ないし入院協力医療機関、または受け入れ可能な入院先の調整をする。ただし、今後患者数の増大のため、透析に対応できる病床が不足した場合、透析患者はすべて入院、PCR 検査が2回陰性で退院可とする現在の基準の見直しが行われる可能性がある。
- 11) 透析施設の患者または医療従事者に COVID-19 が発生した場合、二次感染の拡大を防ぐため、次のような対策をおこなう。保健所の指導の下、施設の消毒とともに、「濃厚接触者」(表)に対しては、「感染患者(確定例)」の感染可能期間の最終曝露日から 14 日間は健康状態に注意を払い、前向きフォローアップを行う⁴⁾。濃厚接触者は感染可能期間に接触した者のうち、次の範囲に該当する者である。「感染可能期間」とは、上述したような COVID-19 を疑う症状を呈した 2 日前から隔離開始までの間を指す。
-

表 濃厚接触者の考え方

新型コロナウイルス感染症患者に対する積極的疫学調査は、表の国立感染症研究所版が濃厚接触者として実施対象となる。

施設透析は集団で行われる医療のため、透析患者、医療従事者双方が濃厚接触者になる可能性がある。これまでの発生例や想定から、透析患者、医療従事者における具体例、従業員間の感染事例や場面を記載した。なお、透析医療機関では、来院者が追跡可能であり、命に係わる人工透析を行っている性質上、これら濃厚接触者となった患者も診療を続けたことが報告されている。

	国立感染症研究所版	透析患者の場合	透析医療従事者、介護サービス、医療資材納入事業者等
1	同居あるいは長時間の接触（車内、航空機内等を含む）があった者	患者（確定例）のベッドと近接して透析を実施している患者、患者通院時の同乗者などでマスク着用の不備があった場合。	
2	適切な感染防護無しに患者（確定例）を診察、看護若しくは介護していた		国立感染症研究所版に準じる。透析中の患者への食事介助時は患者が防護していない状況にある。
3	患者（確定例）の気道分泌液もしくは体液等の汚染物質に直接触れた可能性が高い者	患者（確定例）と同じベッドで治療を受けている他クルの患者。	レントゲン写真撮影や心電図検査時の接触、透析中の食事配膳、介助、下膳、介助などを含む。 職員が発端者の場合は休憩室や更衣室での接触。
4	手で触れることの出来る距離（目安として1メートル）で、必要な感染予防策なしで、「患者（確定例）」と15分以上の接触があった者（周辺環境や接触の状況等個々の状況から患者の感染性を総合的に判断する）。	待合室、更衣室での接触、レントゲン写真撮影や心電図検査時の接触、透析中に食事をとっていた場合（周辺環境や接触の状況等個々の状況から患者の感染性を総合的に判断する）。	職員休憩室、更衣室での職員同士の接触、特に飲食時はマスクをはずすため要注意（周辺環境や接触の状況等個々の状況から患者の感染性を総合的に判断する）。

（出典

新型コロナウイルス感染症患者に対する積極的疫学調査実施要領. 国立感染症研究所、国立国際医療研究センター、国際感染症センター新型コロナウイルス感染症に対する感染管理 改訂 2020年4月27日

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2484-idsc/9310-2019-ncov-01.html>

【参考文献】

- 1) International Society of Nephrology. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys *Kidney International* (2020)
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>
 - 2)日本透析医会・日本透析医学会新型コロナウイルス感染対策合同委員会 透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数（2020年4月24日午前8時時点）
http://www.tousekikai.or.jp/htm/03_info/doc/corona_virus_infected_number.pdf
 - 3)新田孝作,他. わが国の慢性透析療法の現況（2018年12月31日現在）*透析会誌* 52(12):679~754, 2019
 - 4)新型コロナウイルス感染症患者に対する積極的疫学調査実施要領. 国立感染症研究所、国立国際医療研究センター、国際感染症センター新型コロナウイルス感染症に対する感染管理 改訂 2020年4月27日
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2484-idsc/9310-2019-ncov-01.html>
-
-

V. 腎移植患者における COVID-19 対応

腎移植レシピエント、腎移植ドナーそして腎移植を希望しておられる方々は、以下の注意が必要である。

1. 腎移植レシピエントの方

- ① 腎移植後に服用している免疫抑制やステロイド薬のめたに免疫力が低下している。従って、COVID-19 感染症に対して十分な予防策をとる必要がある。混雑している場所への出入りはできるだけ回避し、外出する場合はマスクを付ける。近距離での長時間の会話は感染リスクを高める。外出後には手洗いを徹底する。
- ② 自身の判断で免疫抑制薬・ステロイド薬を減量したり、中止すると拒絶反応を引き起こすおそれがある。服用している免疫抑制薬・ステロイド薬が心配な場合は、必ず移植主治医と相談する。
- ③ 感染した場合、一般の人と違う症状を示すと言われている。半数近くの方は発熱がなく、15%の方は呼吸器症状がないようである。一般の人より退院までの時間がかかり、また、ウイルスを長く排泄する特徴もみられる。感染後は、移植専門医のアドバイスに従い、免疫抑制薬やステロイド薬の調節が必要になる。
- ④ COVID-19 感染症以外にも、インフルエンザなど発熱や呼吸器症状の出現する疾患がある。具合が悪い時は、担当の移植主治医と相談の上、検査及び治療を受けるようにする。

2. 腎移植ドナーの方

- ① 腎移植ドナーの方も慢性腎臓病(CKD)の状態です。従って、基礎疾患があることになる。CKD 以外に、高血圧や糖尿病などの持病があるドナーの方は、特に感染予防策を遵守する必要がある。
- ② レシピエントの方と同居している場合、お互いに感染症状に注意して生活をする。

3. 腎移植を希望しておられる方

日本移植学会より 2020 年 3 月及び 4 月に次のようなお知らせが出ている。残念ながら、感染症の収束状態がみられるまでは、腎移植は控えることになっている。

お知らせ: 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の移植医療における基本指針

1. 待機が可能な生体腎移植は、ドナーからの伝播、レシピエントの移植後免疫抑制下での市中感染の可能性から、状況が好転するまで停止を継続することが望ましい。
2. 脳死下・心停止後移植に関しては、待機可能な移植は、ドナーからの伝播、レシピエントの移植後免疫抑制下での市中感染の可能性から、状況が好転するまで停止の

継続を推奨する。

参考 WEB サイトを以下に紹介する。

1. 日本移植学会 COVID-19 関連情報

<https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/>

2. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の移植医療における基本指針

<https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/images/guidance2.pdf>

VI. COVID-19におけるRAS阻害薬の使い方

1. SARS-CoV-2の感染経路とACE2

SARS-CoV-2は細胞表面のACE2を介して感染することが知られている¹。RAS阻害薬はACE2の発現を増加させるという動物実験の報告があるため、RAS阻害薬を使用している患者はSARS-CoV-2に感染しやすくなる、あるいは重症化しやすくなるのではないかと懸念する声が上がった^{2,3}。しかし、これらの動物実験は心臓や腎臓におけるACE2の発現を評価したものが多く、肺胞上皮細胞への影響は明らかにされていない⁴。また、ヒトでのRAS阻害薬と臓器におけるACE2発現の関連も不明である。ACE阻害薬を内服している患者では、小腸上皮のACE2のmRNA発現量が多かったという報告があるものの⁵、RAS阻害薬と血中のACE2を検討した研究では、両者に関連がなかったとする報告が多い⁶⁻⁹。

2. 動物実験の結果

動物実験レベルでは、ACE2が急性肺障害に対して臓器保護的にはたらくという報告がある。たとえば、塩酸による急性肺損傷モデルにおいて、*Ace2*ノックアウトマウスは野生型と比較してより強い障害を呈するが、ACE2投与によりその障害は軽減した¹⁰。また、RSウイルスやインフルエンザウイルスによる肺損傷モデルでも同様に、ACE2に肺の保護作用があることが示されている^{11,12}。

3. 臨床のデータ

実際にRAS阻害薬がCOVID-19の発症や経過に与える影響を明らかにするためには、臨床データを詳細に検討する必要がある。これまでの報告の一部を紹介すると、中国における高血圧を合併したCOVID-19入院患者1128人の解析では、RAS阻害薬を投与されていた群で死亡率減少が示唆された(HR:0.37、95% CI:0.15-0.89、 $p = 0.003$)¹³。また、同じく中国における362人の高血圧を合併したCOVID-19入院患者を対象とした検討では、RAS阻害薬の有無で重症度や死亡率に差はなかった¹⁴。これらは入院患者を中心とした後ろ向き解析で、交絡因子の検討も不十分であるため、さらなる検証が必要であるが、少なくとも現時点ではRAS阻害薬がCOVID-19を悪化させることを示した報告はないと言える¹⁵。

4. 各学会の推奨

COVID-19とRAS阻害薬については、日々新しい報告がなされており、今後の動向を注意深く見ていく必要があるが、現時点ではCOVID-19におけるRAS阻害薬の使用について、理論上の懸念を超えるものはなく、RAS阻害薬を変更・中止する明確な根拠はない。欧州心臓病学会と欧州高血圧学会は、RAS阻害薬を含めた従来通り

の降圧治療を継続するよう声明を発表し、国際高血圧学会をはじめとする各学会もこれを支持している¹⁶⁻¹⁸。日本腎臓学会としても、現時点ではこの見解がもっとも妥当と考えており、従来通りの適応に沿ってRAS阻害薬を使用することを推奨する。

5. 結論

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)は細胞表面のangiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)を介して感染することが知られているため、ACE2の発現に影響を与える可能性があるRAS阻害薬の使用を懸念する声が上がっている。しかし、実際にRAS阻害薬を内服することによってCOVID-19を発症しやすくなる、もしくは重症化することを示した臨床報告はなく、RAS阻害薬を変更・中止する明確な根拠はない。現時点では、従来通りの適応に沿ってRAS阻害薬を使用することが推奨される。

【参考文献】

1. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273.
2. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens*. 2020;38(5):781-782.
3. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21.
4. Kreutz R, Algharably EAE-H, Azizi M, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res*. 2020:1-12.
5. Vuille-Dit-Bille RN, Camargo SM, Emmenegger L, et al. Human intestine luminal ACE2 and amino acid transporter expression increased by ACE-inhibitors. *Amino Acids*. 2015;47(4):693-705.
6. Ramchand J, Patel SK, Kearney LG, et al. Plasma ACE2 Activity Predicts Mortality in Aortic Stenosis and Is Associated With Severe Myocardial Fibrosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(3):655-664.
7. Epelman S, Shrestha K, Troughton RW, et al. Soluble Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Human Heart Failure: Relation With Myocardial Function and Clinical Outcomes. *J Card Fail*. 2009;15(7):565-571.
8. Ramchand J, Patel SK, Srivastava PM, Farouque O, Burrell LM. Elevated plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is an independent predictor of major adverse cardiac events in patients with obstructive coronary artery disease. *PLoS*

One. 2018;13(6):1–11.

9. Walters TE, Kalman JM, Patel SK, Mearns M, Velkoska E, Burrell LM. Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: Increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling. *Europace*. 2017;19(8):1280–1287.
10. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin–converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112–116.
11. Gu H, Xie Z, Li T, et al. Angiotensin–converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus. *Sci Rep*. 2016;6(January):1–10.
12. Zou Z, Yan Y, Shu Y, et al. Angiotensin–converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat Commun*. 2014;5(May):1–7.
13. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID–19. *Circ Res*. 2020:CIRCRESAHA.120.317134.
14. Li J, Wang X, Chen J, et al. Association of Renin–Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID–19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. doi:10.1001/jamacardio.2020.1624.
15. Sparks MA, Hiremath S et al. “The Coronavirus Conundrum: ACE2 and Hypertension Edition” *NephJC* <http://www.nephjc.com/news/covidace2> (accessed on 28th April 2020).
16. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang) (accessed on 28th April 2020).
17. <https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-covid-19/> (accessed on 28th April 2020).
18. <https://ish-world.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/> (accessed on 28th April 2020).