

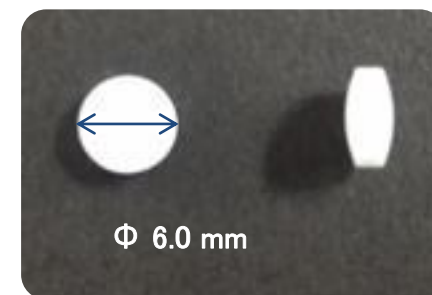
猫慢性腎臓病治療薬「ラプロス®」について 最新アップデートセミナー

東レ株式会社
ケミカル事業部動物薬課
星野 浩一郎

セミナー概要

1. ラプロス製品概要
2. 慢性腎臓病とは
3. 慢性腎臓病治療に関する最近のエビデンス
4. RA系阻害薬の薬理作用について
5. ラプロスの薬理作用について
6. 症例報告
7. 最新情報

ラプロス製品概要



フィルムコーティング錠 無味 無臭

- 製品名 :ラプロス(劇薬、要指示医薬品、指定医薬品)
- 成分及び分量 :1錠中ベラプロストナトリウムを55 μ g含有
- 効能又は効果 :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
- 用法及び用量 :1回あたり1錠、1日2回、朝晩の食後に経口投与する
- 包装 :1箱に10錠/シート×10シート=100錠
- 有効期間 :5年

動物用医薬品として初めての効能

慢性腎臓病 (CKD) という概念

慢性腎不全

一般に腎機能が25%未満となり回復することがない状態



腎不全に至ってしまってから出来る治療管理は限られている
早期治療・早期発見のためには重症度を分類すべき
より早期の腎障害を表わす言葉が必要

National
Kidney
Foundation®

慢性腎臓病

2002年 米国腎臓財団 (NKF)

様々な原因により始まった尿異常から徐々に腎機能が低下
最終的には末期腎不全に進行するまでを含む概念

原疾患	蛋白尿区分	A1	A2	A3
糖尿病	尿ア 尿ア			顕性アルブミン尿 300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 砂粒腎 不明 その他	尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)	正常	軽度蛋白尿	
G1	≥90			
G2	60~89			
G3	45~59			
G3a	30~44			
G4	15~29			
G5	<15			

尿タンパク

GFR

リスク大(赤)

糸球体濾過率 (GFR) と尿タンパク量で重症度を分類 (左図:
医学におけるCKDステージ)

獣医学におけるCKDの定義

国際獣医腎臓病研究グループ (IRIS)

3ヶ月、もしくはそれ以上の長期間にわたる
腎臓の構造的または機能的な異常



IRISのCKDステージ分類

血中クレアチニンおよびSDMA濃度による分類

Stage	血中クレアチニン (mg/dl)		コメント
	SDMA (µg/dl)		
	犬	猫	
1	<1.4 <18	<1.6 <18	血中クレアチニン：正常、SDMA：正常または軽度上昇 他の腎臓の異常 (例：腎臓以外の理由のない尿濃縮能の異常（猫のみ）、 触診または画像診断における腎臓の構造的な異常、 腎生検結果の異常、腎臓由来のタンパク尿、 連続した検体での血中クレアチニンまたはSDMA濃度の上昇など) 継続的なSDMA濃度の上昇 (>14µg/dl)は初期CKDの可能性
2	1.4-2.8 18-35	1.6-2.8 18-25	血中クレアチニンは正常または軽度上昇 軽度高窒素血症（※クレアチニンの範囲の下限は多くのラボで 参照範囲内だが、参照範囲の上限近い動物ではクレアチニンの 排泄不全が起こっていることが多い） SDMAの軽度上昇、臨床症状は基本的に認められないか軽度 軽度の高窒素血症
3	2.9-5.0 36-54	2.9-5.0 26-38	多くの非特異的症候を示すが、種類や重篤度は様々 もし症状が認められなければStage3の早期、 全身症状が多いあるいは重篤ならStage 3の末期と診断する
4	>5.0 >54	>5.0 >38	全身性の臨床症状や尿毒症症状のリスクが増加

タンパク尿によるサブステージ分類

UP/C value		サブステージ
犬	猫	
<0.2	<0.2	非タンパク尿
0.2-0.5	0.2-0.4	ボーダーライン タンパク尿
>0.5	>0.4	タンパク尿

血圧によるサブステージ分類（ほとんどの犬・猫）

全身血圧 mmHg	血圧サブステージ分類	標的臓器障害 リスク
<140	正常血圧	極小
140-159	前高血圧症	低い
160-179	高血圧症	中程度
≥180	重篤な高血圧症	高い

IRIS Staging of CKD (modified 2019)を元に作成

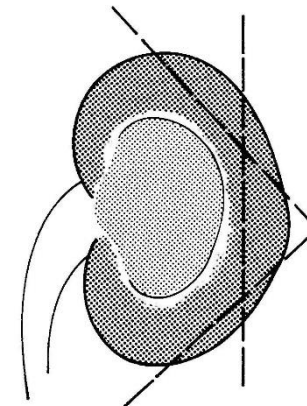
血中クレアチニン(Cre)濃度とSDMA濃度により4つのステージに分け、
危険因子とされるタンパク尿と血圧を指標としてサブステージ分類をしている

慢性腎臓病の治療方針

慢性腎臓病の原因(猫)

病理組織学的には原因不明の慢性尿細管間質性腎炎(最も多い)

Canine and feline nephrology and urology 2nd edition, DJ Chew et al.



腎生検の適用

IRISからの提言(2016年度版)
日本獣医腎泌尿器学会ウェブサイトより引用

- ・ 腎肥大 ・ 若齢
- ・ 高窒素血症が認められないにもかかわらず、持続的かつ重度のタンパク尿(UPC>2.0)
- ・ タンパク尿が悪化傾向にある
- ・ そのほか、腎生検により予後の判断が可能と考えられる急性腎不全

➡ 大部分の症例では、腎生検の結果から治療内容が変わることはほとんどない

出典: Renal Disease in the Dog and Cat, Elliot & Brown

CKDにおける薬物治療の展望

食事や脱水管理を基本としつつ、何か他にできないか

原疾患を問わずオーバーオールで腎障害の進行を緩徐にする治療法が必要

⇒ その候補として、様々な薬剤が検討

腎と透析2016年4月号

猫のCKDとは…

- 多飲多尿に始まり、尿毒症を経て、最終的には腎機能廃絶により死亡
- 食欲不振や嘔吐などの明らかな尿毒症症状が現われるころには、腎組織の約70%が障害されている

Sparkes AH et al, *J Feline Med Surg* 2016

- IRIS治療指針
ステージ4 (Cr>5.0mg/dL)は透析や腎移植を考慮とあるが困難
実際は入院下の静脈輸液や栄養管理
(末期腎不全の治療は限られている)



病気が進行するにつれて現れる症状



薬物治療は、末期腎不全における腎線維化を元に戻せるような強い効能はない
早期発見・早期治療に基づき、腎機能悪化を緩やかにできるか

猫CKDの生存に影響するリスクファクター▶

米国獣医内科学会誌 JVIM 2015

自然発症CKD (SCr > 2.0 mg/dL) 214例を対象とした後ろ向き研究

Journal of Veterinary Internal Medicine

Open Access

ACVIM
American College of Veterinary Internal Medicine

J Vet Intern Med 2015;29:1494–1501

Relationship between Plasma Fibroblast Growth Factor-23 Concentration and Survival Time in Cats with Chronic Kidney Disease

R.F. Geddes, J. Elliott, and H.M. Syme

Background: Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and parathyroid hormone (PTH) are commonly increased in cats with azotemic chronic kidney disease (CKD). Both are predictors of survival time in human patients, but these relationships have not previously been examined in the cat.

Objectives: To investigate the relationship between plasma FGF-23 and PTH concentrations at diagnosis of CKD in cats with survival time and with disease progression over 12 months.

Animals: 214 azotemic, client-owned cats (≥9 years).

Methods: Retrospective study: Biochemical and urinary variables at diagnosis of azotemic CKD, including plasma FGF-23 and PTH concentrations were assessed as predictors of survival time (all-cause mortality) using Cox regression, and as predictors of CKD progression over 12 months using logistic regression.

Results: In the final multivariable Cox regression model, survival was negatively associated with plasma creatinine ($P = .002$) and FGF-23 concentrations ($P = .014$), urine protein-to-creatinine ratio ($P < .001$) and age ($P < .001$). Survival was positively associated with PCV ($P = .004$). In the final multivariable logistic regression model, independent predictors of CKD progression included logFGF-23 and age. Neither plasma phosphate nor PTH was found to be an independent predictor of survival time or of CKD progression.

Conclusions and Clinical Importance: Plasma FGF-23 concentration is a novel prognostic indicator in cats with CKD, independent of other factors including plasma creatinine and phosphate concentrations. Further work is required to assess if FGF-23 contributes directly to CKD progression, but regardless these findings may make FGF-23 a useful biomarker for predicting poorer outcomes in cats with CKD.

Key words: Feline; Parathyroid hormone; Phosphate; Progression.

Table 2. Multivariable Cox regression analysis of factors associated with survival time (all-cause mortality) in cats at diagnosis of azotemic chronic kidney disease (n = 167).

Variable	β	SE	P Value	HR	95% CI for HR
PCV (%)	-0.060	0.021	.004	0.942	0.904–0.981
Creatinine					
(≤2.8 mg/dL)			.002		
>2.8–5.0	0.378	0.231	.10	1.46	0.927–2.30
>5.0	1.71	0.478	<.001	5.50	2.16–14.0
UPC (<0.2)			<.001		
0.2–0.4	0.789	0.221	<.001	2.20	1.43–3.39
>0.4	0.965	0.325	.003	2.62	1.39–4.96
Age (≤12.7 years)			<.001		
12.7–15.4	0.702	0.271	.010	2.02	1.19–3.43
>15.4	1.53	0.271	<.001	4.63	2.72–7.88
FGF23					
(≤700 pg/mL)			.014		
>700–3,000	0.042	0.233	.86	1.04	0.660–1.65
>3,000–10,000	0.668	0.333	.045	1.95	1.02–3.74
>10,000	1.36	0.458	.003	3.91	1.59–9.58

有意差のあるリスクファクター(ハザード比):

クレアチニン >5.0: 5.50倍, UPC 0.2-0.4: 2.20倍, UPC >0.4: 2.62倍, 年齢12.7-15.4: 2.02倍, 年齢 >15.4: 4.63倍, FGF23>10,000: 3.91倍

猫CKDの生存に影響するリスクファクター▶

米国獣医内科学会誌 JVIM 2016

自然発症CKD (>IRIS stage 1) 569例を対象とした後ろ向き研究

Journal of Veterinary Internal Medicine



Standard Article

J Vet Intern Med 2016;30:1661-1666

Evaluation of Weight Loss Over Time in Cats with Chronic Kidney Disease

L.M. Freeman, M.-P. Lachaud, S. Matthews, L. Rhodes, and B. Zollers

Background: Thin body condition and weight loss are common in cats with chronic kidney disease (CKD). However, the time course and progression of weight loss before and after diagnosis have not been thoroughly evaluated.

Hypothesis/Objectives: To describe weight loss in cats with CKD before and after diagnosis and its relationship to survival.

Animals: A total of 569 cats (55.5% females and 44.5% males) with CKD from 6 US veterinary practices for which International Renal Interest Society (IRIS) stage, age, date of CKD diagnosis, and at least two body weight measurements were available.

Methods: Body weight measurements were analyzed by time windows and polynomial growth curve analysis. Survival analysis was performed by Kaplan–Meier curves and log-rank tests.

Results: Median age at diagnosis was 14.9 years (range, 5.0–22.8 years). Cats were categorized at diagnosis as IRIS stage 1 (n = 34 [6%]), stage 2 (n = 345 [61%]), stage 3 (n = 141 [25%]), and stage 4 (n = 49 [9%]). Median body weight at diagnosis was 4.2 kg (range, 1.6–9.9 kg). Cats lost a median of 8.9% of body weight in the 12 months before diagnosis, but weight loss was already present 3 years before diagnosis and accelerated after diagnosis of CKD. Cats <4.2 kg at the time of diagnosis had significantly shorter survival time compared to cats ≥ 4.2 kg at diagnosis (P < .0001).

Conclusions and Clinical Importance: Weight loss can be detected in cats before diagnosis of CKD, accelerates after diagnosis, and is associated with shorter survival. Tracking body weight may help clinicians in earlier diagnosis of CKD.

Key words: Cachexia; Nutrition; Renal.

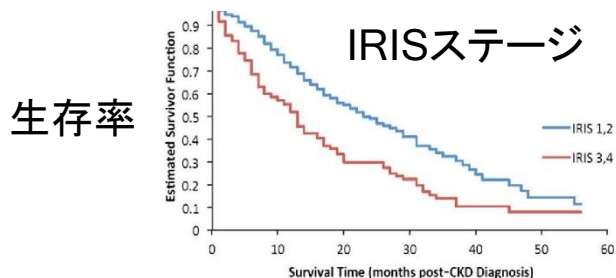


Fig 3. Kaplan–Meier estimate of the survivor function by International Renal Interest Society (IRIS) stage at the time of diagnosis of chronic kidney disease (CKD). Cats in IRIS stage 1 and 2 (blue line) had a significantly longer survival time compared to cats in IRIS stage 3 and 4 (red line), P < .0001.

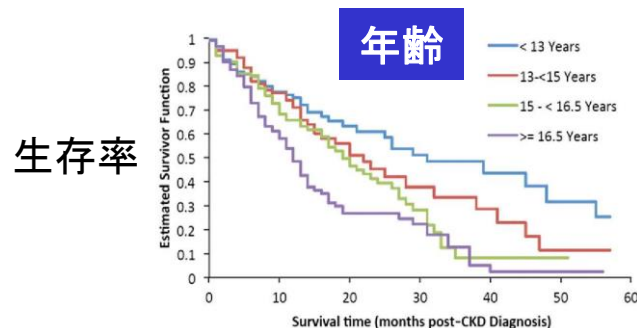


Fig 4. Kaplan–Meier estimate of the survivor function by age at the time of diagnosis of chronic kidney disease (CKD). Cats with increasing age had had significantly shorter survival times (P < .0001).

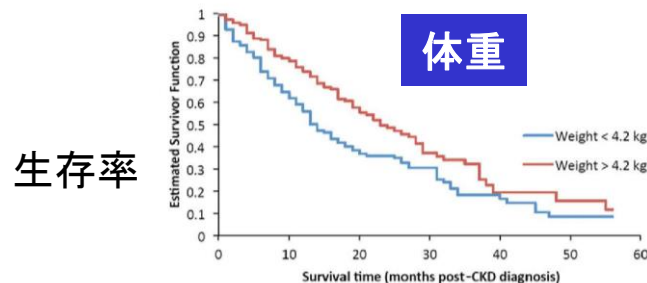


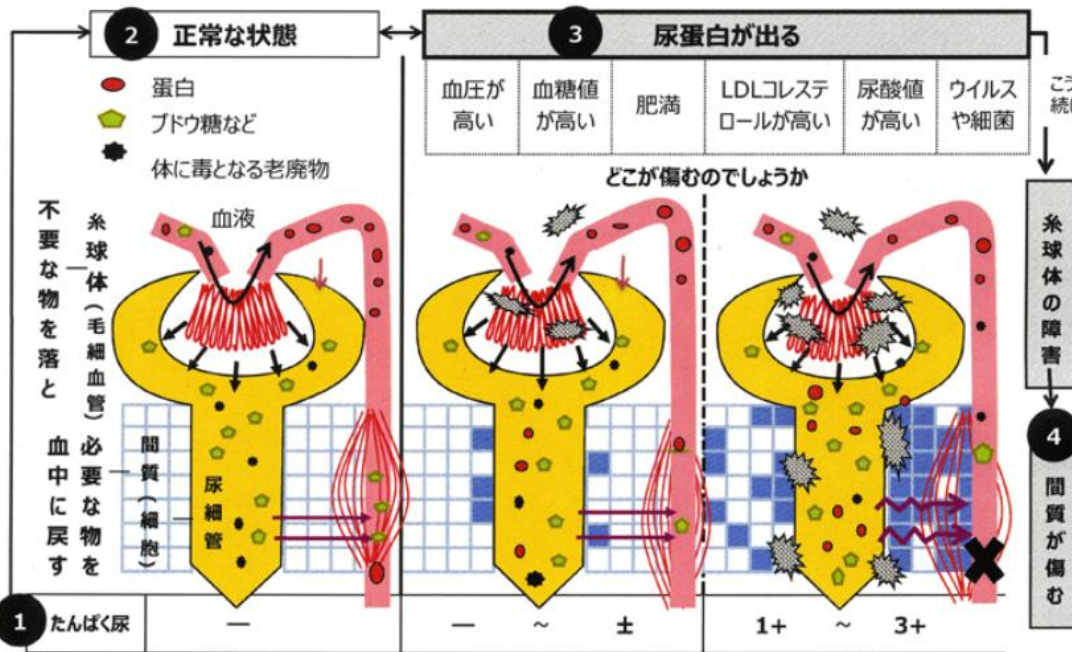
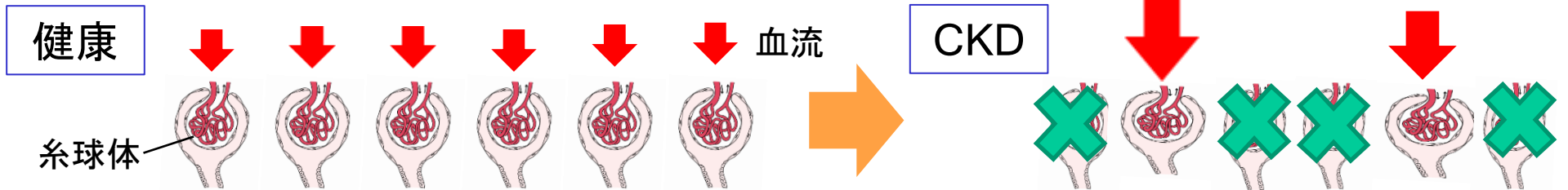
Fig 5. Kaplan–Meier estimate of the survivor function by body weight categories. Cats with a body weight at the time of diagnosis of chronic kidney disease (CKD) higher than the median (4.2 kg) had a significantly longer survival time compared to cats with a body weight <4.2 kg (P < .0001).

ステージや年齢だけではなく、診断時の体重も予後に影響する

尿タンパクの漏出抑制

1981年 Brenner学説

「糸球体過剰濾過による糸球体硬化が腎臓病進行の共通転帰となる」



尿タンパク自体が、尿細管上皮の炎症・線維化を引き起こし、CKDを進行させる

Remuzzi et al, *Kidney Int* 1997

研究が発展

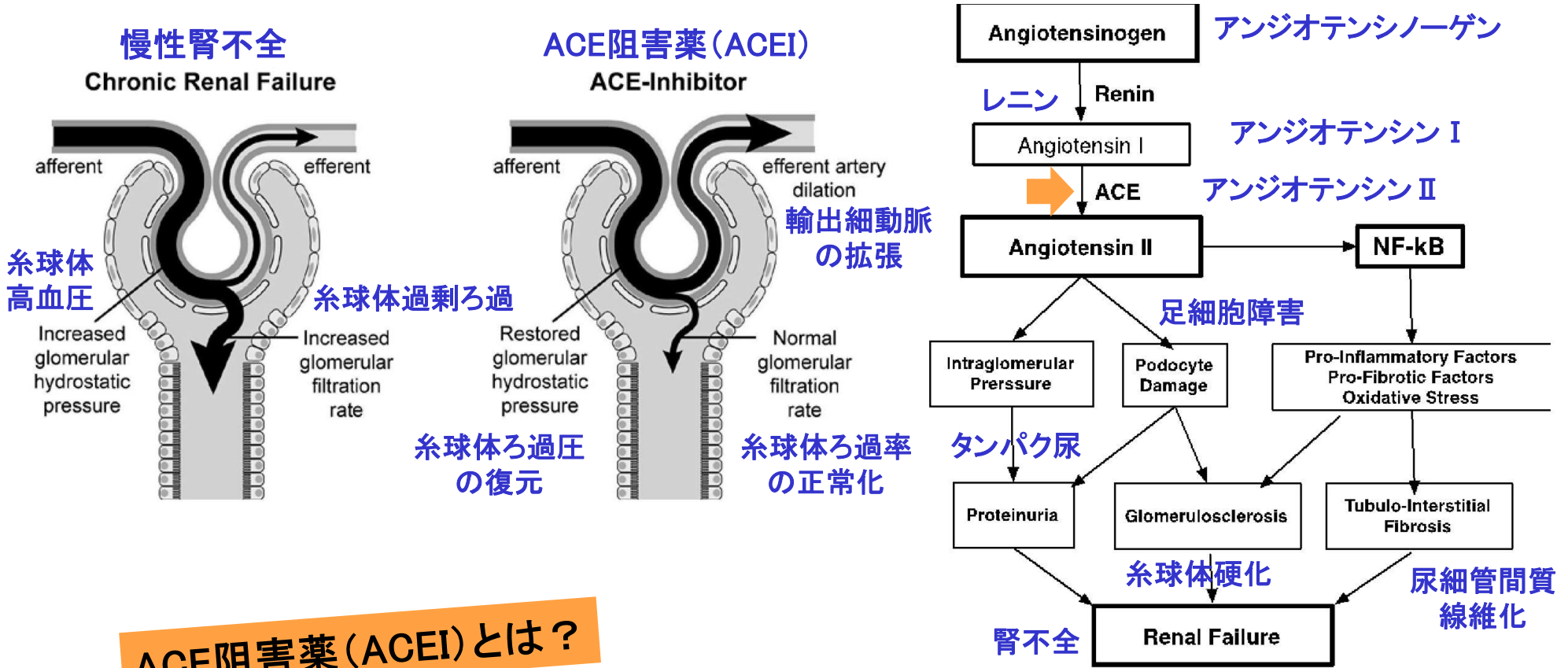
糸球体病変よりもむしろ尿細管間質病変の方が予後と強く相関する

Nangaku M et al, *J Am Soc Nephrol* 2006

www.city.omuta.lg.jp/kouhou-web/14-10-01/tokusyu_03.htmより引用

CKD進行におけるアンジオテンシン II の役割

DJ Chew, Chronic Kidney Disease (CKD) in Dogs & Cats – Staging and Management Strategies

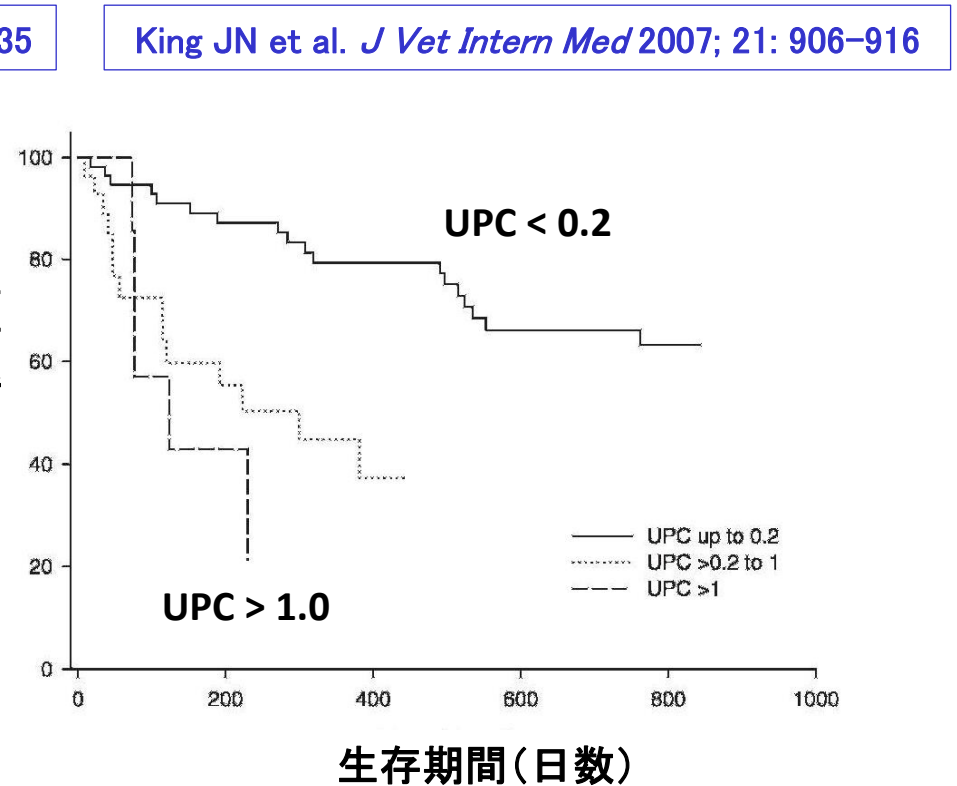
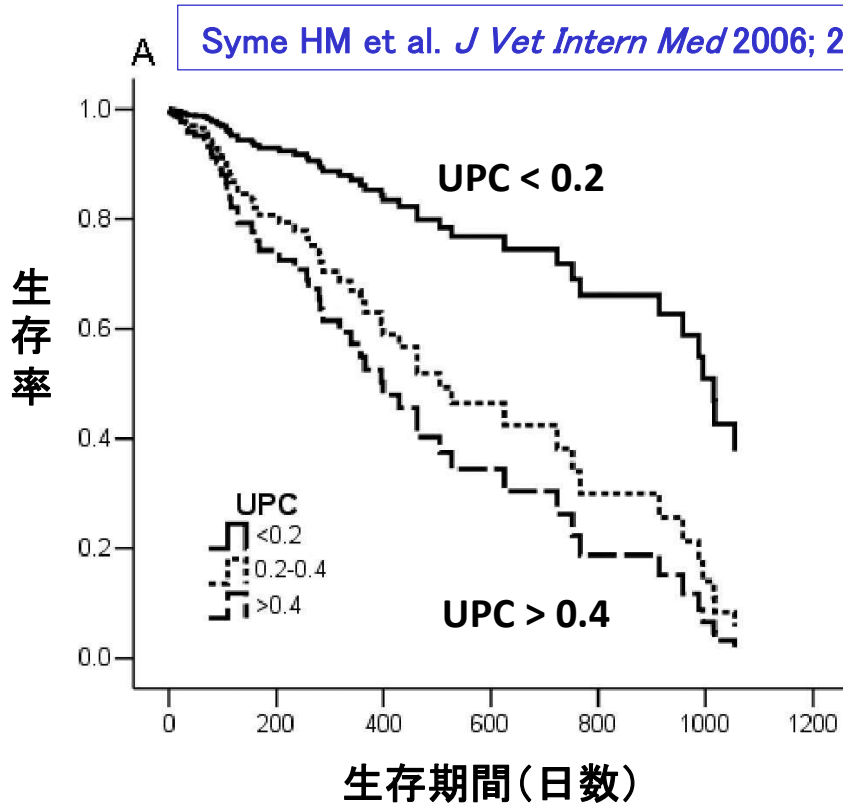


ACE阻害薬 (ACEI) とは？

1. 輸出細動脈を拡張して系球体高血圧を緩和 “系球体の保護”
2. 尿タンパクの漏出抑制や足細胞保護、炎症経路 (NF-κB等) を抑制 “尿細管間質線維化 (リモデリング) の抑制”

猫CKDの予後と尿タンパクの関係

尿タンパク・クレアチニン比(UPC)



尿タンパクの程度(UPC)が長期予後と相関する

猫CKDにおける尿タンパク漏出抑制の効果

- 国際猫医学会 (ISFM) 猫CKD診療ガイドライン
タンパク尿の治療管理

有用性および効果について

- 生存率の改善: エビデンスなし(No evidence)、重度であれば生存と関連
- QOLの改善: 期待できない(POOR)

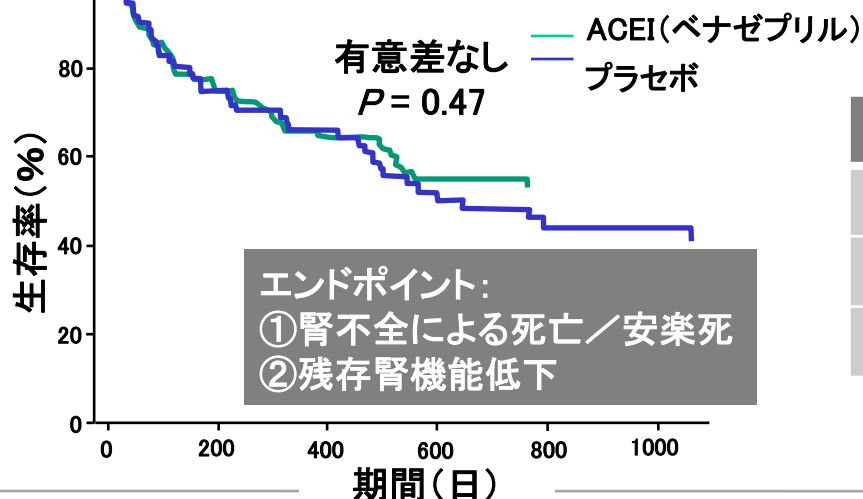
- 猫CKDにおけるACEI臨床試験(BENRIC試験)

試験デザイン: プラセボ対照無作為二重盲検比較試験

対象: 血清クレアチニン ≥ 2.0 mg/dL、尿比重 ≤ 1.025

症例: ACEI(ベナゼプリル)群96頭、プラセボ群96頭

試験期間: 1,119日



King JN et al. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 1054–64.

原著をもとに作成

評価項目	結果	
体重	P = 0.89	有意差なし
食欲スコア	P = 0.66	
飼い主QOL評価	P = 0.84	

P値: 0.05未満で有意差、0.1未満で有意傾向

猫におけるタンパク尿の治療ガイドライン

Assessment and Management of Proteinuria in Dogs and Cats:
2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal)

George E. Lees, Scott A. Brown, Jonathan Elliott, Gregory F. Grauer, and Shelly L. Vaden

犬猫におけるタンパク尿の評価
と管理について

分類	UPC	対応
高窒素血症 (Cre、BUN、P →高値)	<0.4	原因精査 (Investigate)
	≥ 0.4	治療介入 (Intervene)
非高窒素血症 (Cre、BUN、P →正常)	≥ 0.5	経過観察 (Monitor)
	≥ 1.0	原因精査 (Investigate)
	≥ 2.0	治療介入 (Intervene)

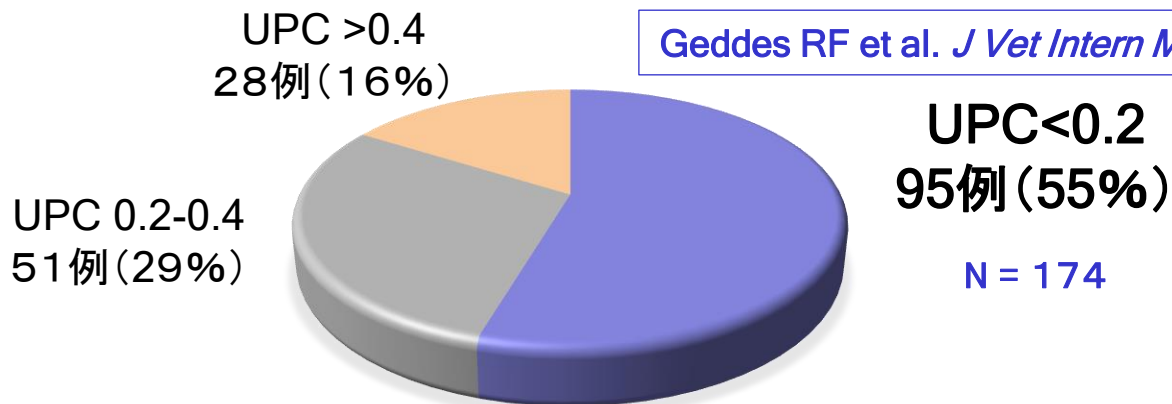
文献図表をもとに作成

高窒素血症の猫においてUPCが0.4以上の場合には治療を行うべき

猫CKDにおけるタンパク尿

CKD猫 (Cre >2.0 mg/dL) の尿タンパク・クレアチニン比 (UPC)

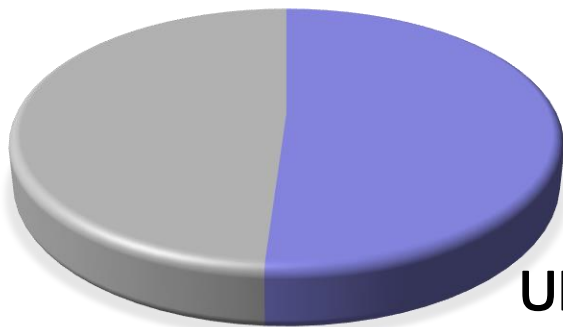
Geddes RF et al. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 1494-1501



King JN et al. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 906-916

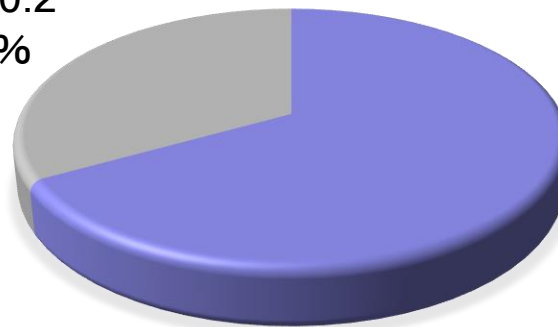
UPC > 0.2
46例 (49%)

N = 94



UPC < 0.2
48例 (51%)

UPC > 0.2
33.3%



UPC < 0.2
66.6%

N = 190

Syme HM et al. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 528-535

文献をもとに作成

尿タンパク陰性が半分以上、治療対象 (UPC \geq 0.4) は少ない

末期腎不全への最終共通経路 (Final Common Pathway)

第19回日本臨床獣医学フォーラム年次大会2017

柏原直樹先生 (医師)

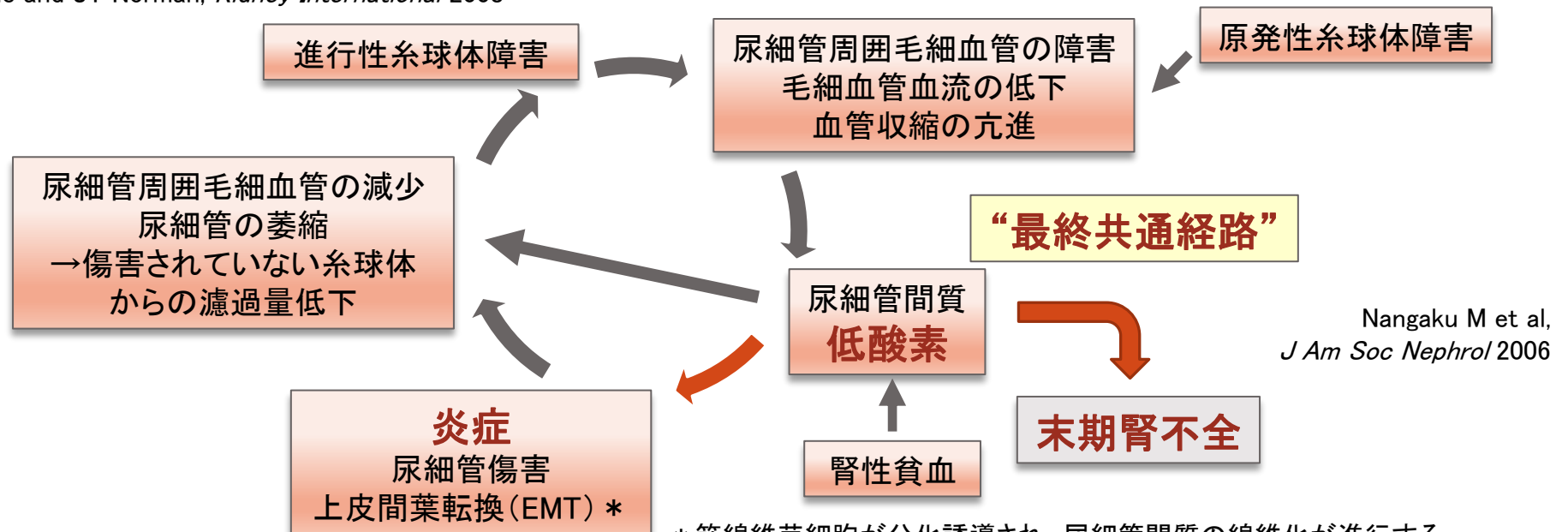
日本腎臓学会理事長、川崎医科大学腎臓・高血圧内科学教授

尿細管間質の線維化・虚血の治療が重要

人ではCKDを2~3年放置しなければタンパク尿は出ない。タンパク尿は早期の症状ではない。腎臓全体のうち、糸球体は2~3%程で、残りの大半は尿細管間質。CKDの進行において、間質の線維化・虚血が重要であるのは人でも猫でも変わらない。

低酸素と慢性腎臓病の進行

LG Fine and JT Norman, *Kidney International* 2008



* 筋線維芽細胞が分化誘導され、尿細管間質の線維化が進行する

末期腎不全における尿細管間質の低酸素状態

“窒息した腎臓”

The suffocating kidney: tubulointerstitial hypoxia in end-stage renal disease

Imari Mimura & Masaomi Nangaku

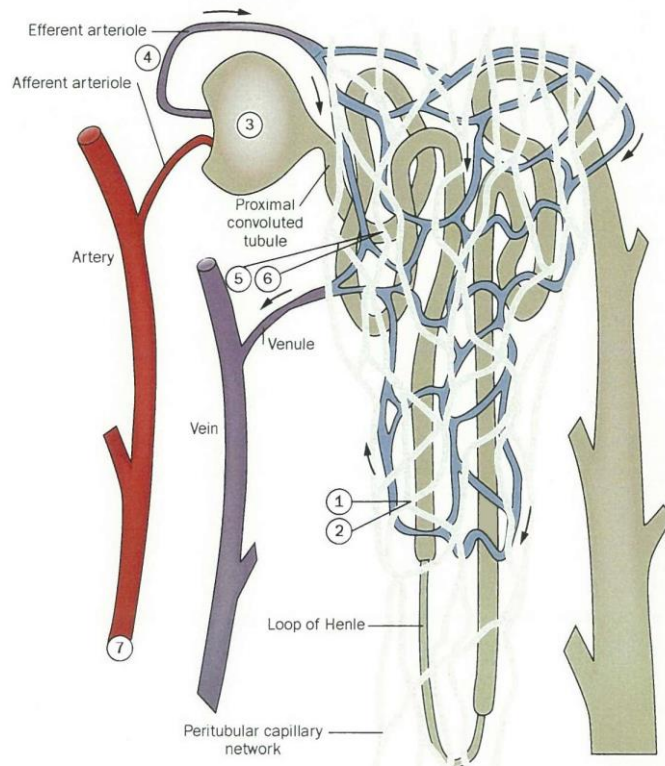
Nature Reviews Nephrology 6, 667–678 (2010) | Download Citation ↓

南学正臣先生
東京大学医学部
腎臓・内分泌内科 教授

Table 1 | Experimental methods to detect hypoxia

Disease model	Species	Method for detecting hypoxia	Study
Acute intra-ischemia model	Rat	Blood-oxygen-level-dependent MRI	Juillard <i>et al.</i> (2004) ⁶⁶
Adriamycin-induced nephrosis	Mouse	Pimonidazole protein adduct immunohistochemistry	Fang <i>et al.</i> (2007) ⁶⁷
Aging kidney	Rat	Pimonidazole protein adduct immunohistochemistry	Tanaka <i>et al.</i> (2006) ⁶⁸
Antiglomerular basement membrane nephritis	Rat	Porphyrin phosphorescence	Norman <i>et al.</i> (2003) ⁶⁹
Diabetic nephropathy	Rat	Blood-oxygen-level-dependent MRI	Ries <i>et al.</i> (2003) ⁷⁰
		Clarke-type microelectrode	Palm <i>et al.</i> (2003) ⁷¹
		Microelectrode	Palm <i>et al.</i> (2005) ⁷¹
		Hypoxia-sensing transgenic rat	Katavetin <i>et al.</i> (2006) ⁷⁴
		Blood-oxygen-level-dependent MRI	Dos Santos <i>et al.</i> (2007) ⁷²
		Pimonidazole protein adduct immunohistochemistry	Rosenberger <i>et al.</i> (2008) ⁷³
Folic acid-induced nephropathy	Mouse	Pimonidazole protein adduct immunohistochemistry	Yuan <i>et al.</i> (2003) ⁷³
Polycystic kidney disease	Rat	Pimonidazole protein adduct immunohistochemistry	Bernhardt <i>et al.</i> (2007) ⁷⁴
Puromycin aminonucleoside nephrosis	Rat	Hypoxia-sensing transgenic rat	Tanaka <i>et al.</i> (2004) ⁷⁵
Remnant kidney	Rat	Pimonidazole protein adduct immunohistochemistry	Manotham <i>et al.</i> (2004) ⁷⁶
		Hypoxia-sensing transgenic rat	Tanaka <i>et al.</i> (2005) ⁷⁷
Unilateral ureteral obstruction	Mouse	Pimonidazole protein adduct immunohistochemistry	Cachat <i>et al.</i> (2003) ⁷⁸
Uniphrectomy and anti-Thy1 antibody-induced nephropathy	Rat	Pimonidazole protein adduct immunohistochemistry	Matsumoto <i>et al.</i> (2004) ⁷⁹

尿細管間質の低酸素についての報告



- ①尿細管周囲の毛細血管の減少
- ②尿細管間質の線維化
- ③糸球体硬化
- ④尿細管周囲への血液供給の低下
- ⑤尿細管上皮細胞の代謝要求の増大
- ⑥酸化ストレスの増加
- ⑦腎性貧血による酸素運搬能の低下

猫CKDにおいて尿細管の低酸素状態の重要性が指摘

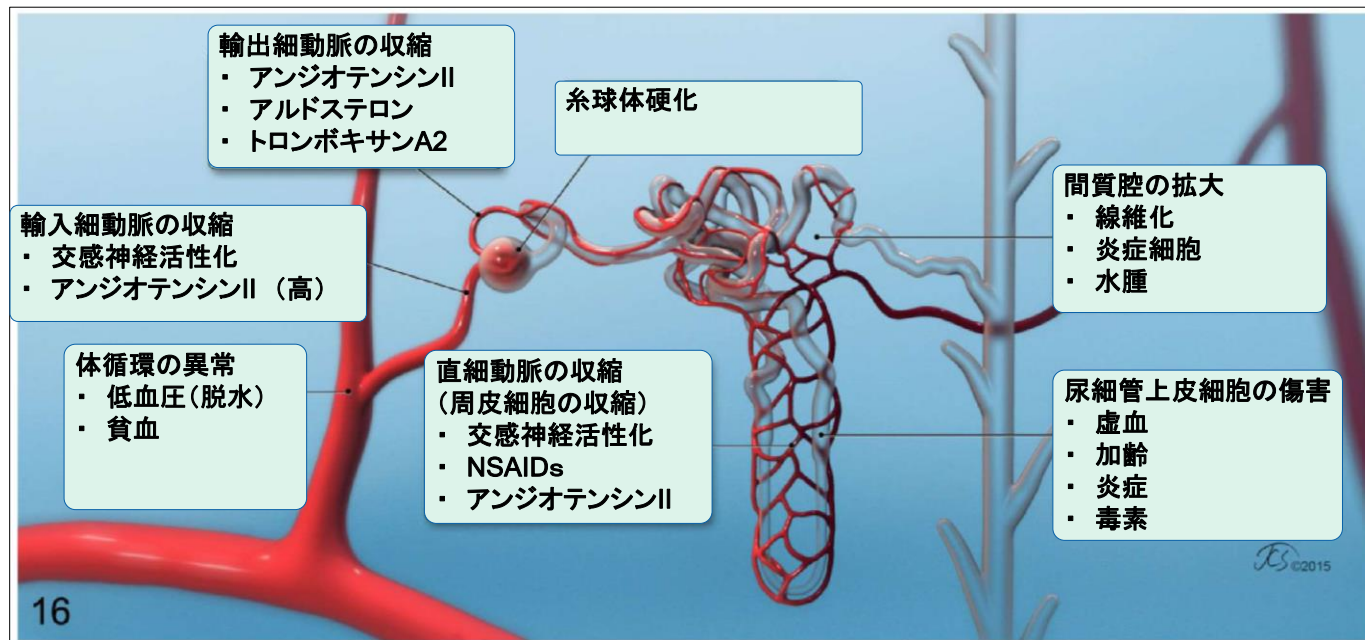
Review

Vet Pathol 2016; 53: 309–326.

Chronic Kidney Disease in Aged Cats: Clinical Features, Morphology, and Proposed Pathogeneses

C. A. Brown¹, J. Elliott², C. W. Schmiedt³, and S. A. Brown⁴

老齢猫における慢性腎臓病：
臨床徴候と形態学、考えられる病因



尿細管の低酸素状態は、尿細管上皮の傷害と尿細管間質の炎症・線維化、尿細管の萎縮につながる

猫の慢性腎臓病における低酸素状態の重要性

Hypoxia and chronic kidney disease: Possible mechanisms, therapeutic targets, and relevance to cats

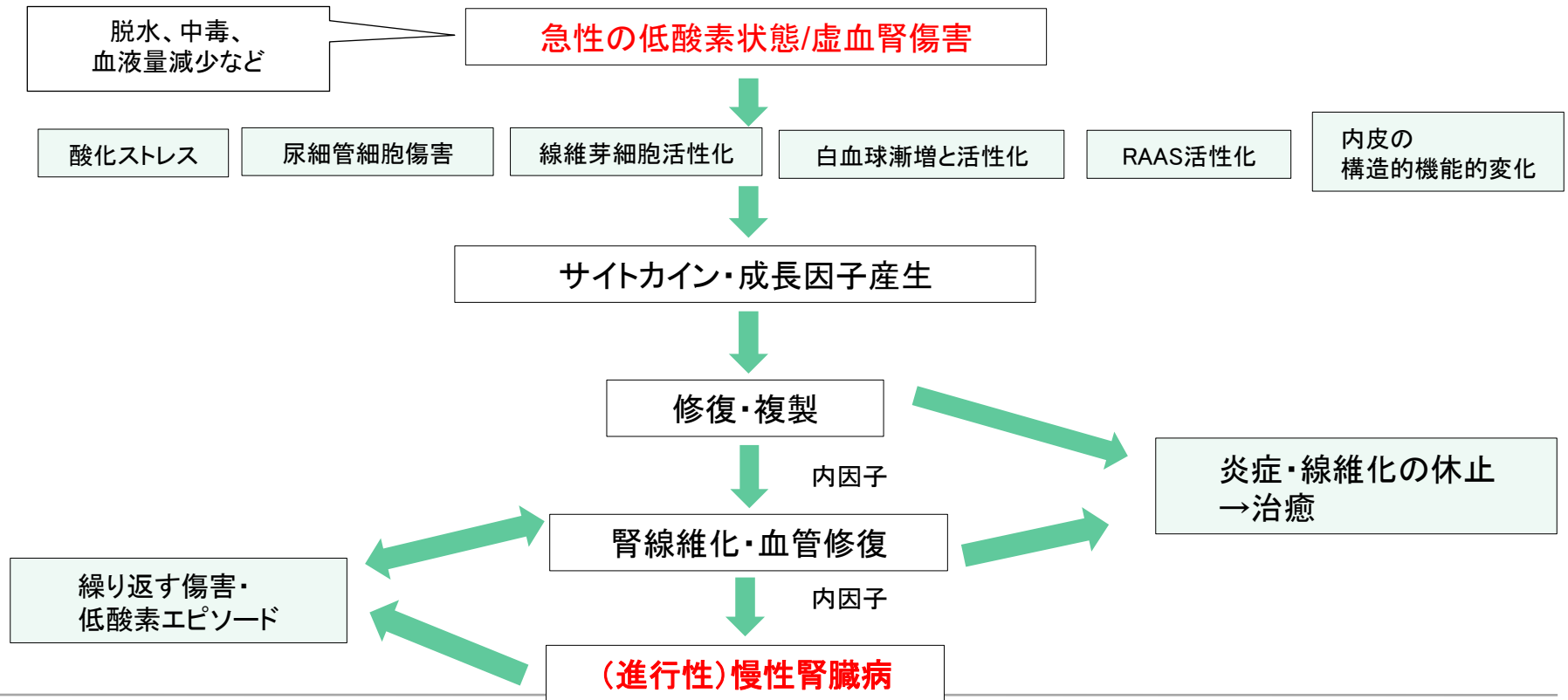
Sarah Spencer *, Caroline Wheeler-Jones, Jonathan Elliott

IRIS役員、王立獣医大学臨床病理学教授

Review

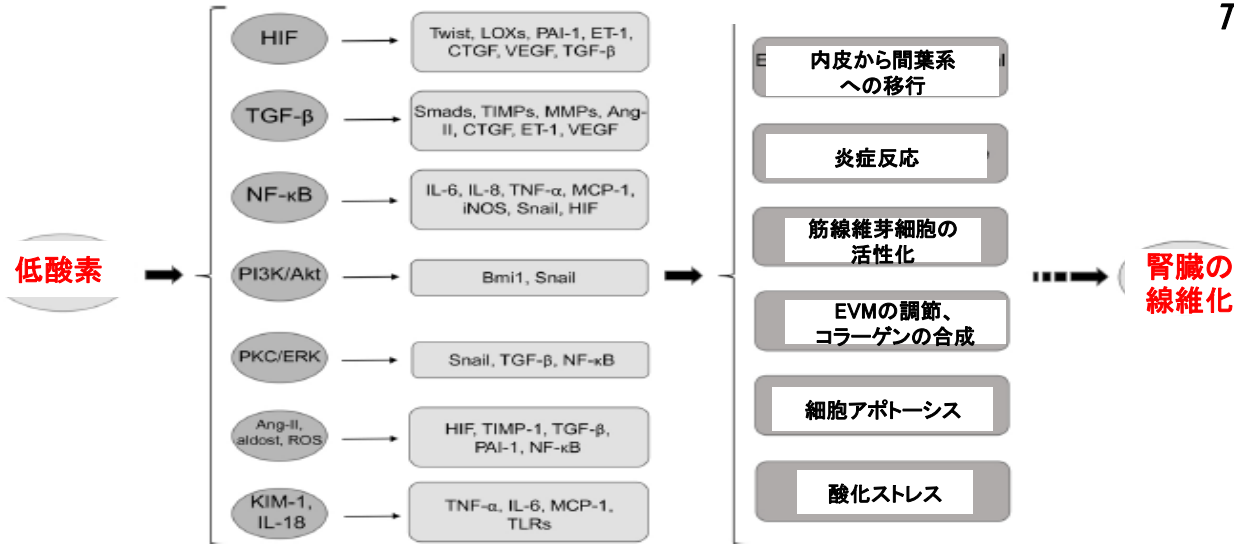
低酸素と慢性腎臓病：
可能性のあるメカニズム、治療ターゲット、
猫との関連性

低酸素/虚血急性腎障害から慢性腎臓病への移行のメカニズム



CKDにおける腎臓の低酸素状態のメカニズムの提唱

The Veterinary Journal Volume 274, August 2021



「低酸素が誘導するシグナル伝達経路は、腎線維化への進行において重要なファクターである」

CKDにおける腎臓の低酸素状態のメカニズムの提唱

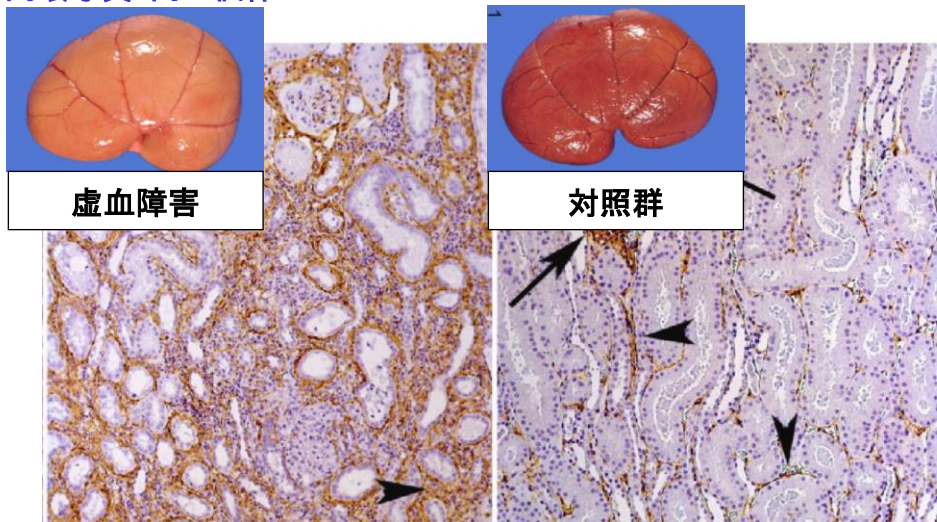
- ・尿細管周囲毛細血管の喪失と内皮傷害
- ・尿細管周囲毛細血管と尿細管と間質細胞の酸素の拡散の減少 細胞外マトリックスの膨張(間質の線維化)
- ・糸球体硬化による尿細管周囲毛細血管の血流減少
- ・血管作動性物質(NO、アンジオテンシン II、エンドセリン I)による血行動態の変化
- ・酸化ストレスの結果ミトコンドリア呼吸の脱共役
- ・尿細管の肥大、個々のネフロンGFRの増加、尿細管細胞の代謝要求による酸素消費の増加
- ・赤血球容積減少の結果酸素運搬の減少
- ・血管の構造的または機能的な変化
(例: 内皮機能障害、血管石灰化、血管平滑筋の変化など)

猫において虚血が腎線維化を引き起こす

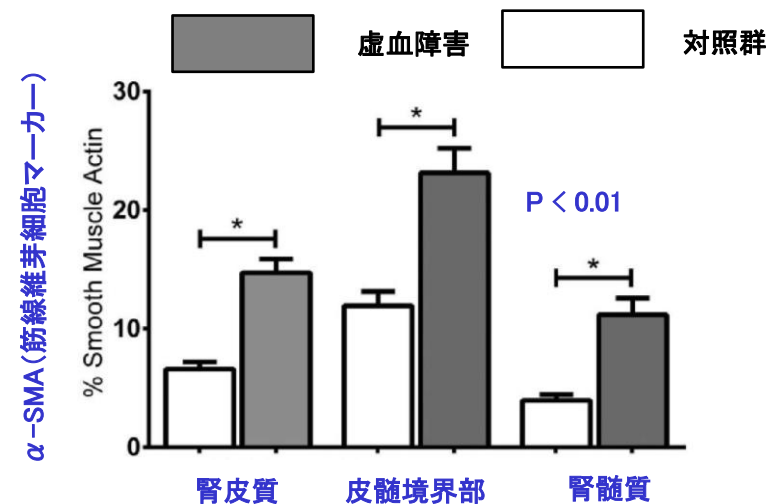
猫における急性腎障害モデルとしての片腎虚血再還流障害と腎線維化について

Vet Pathol 2016; 53: 87-101.

肉眼写真: 同一個体

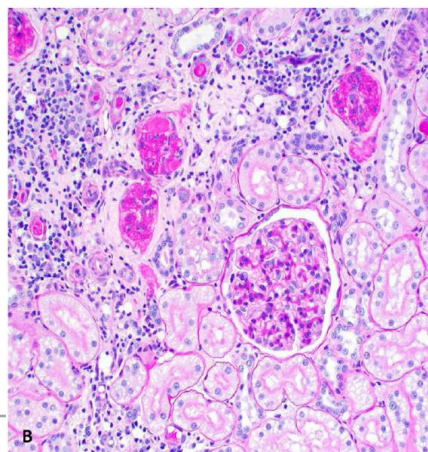


α -SMA (筋線維芽細胞マーカー) 免疫染色

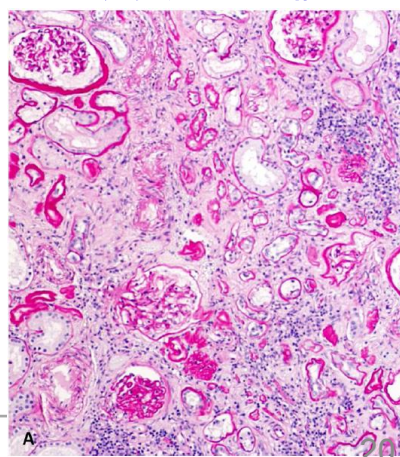


虚血障害によって筋線維芽細胞が誘導されて腎線維化が進む

虚血再灌流実験モデル



自然発症CKDの猫

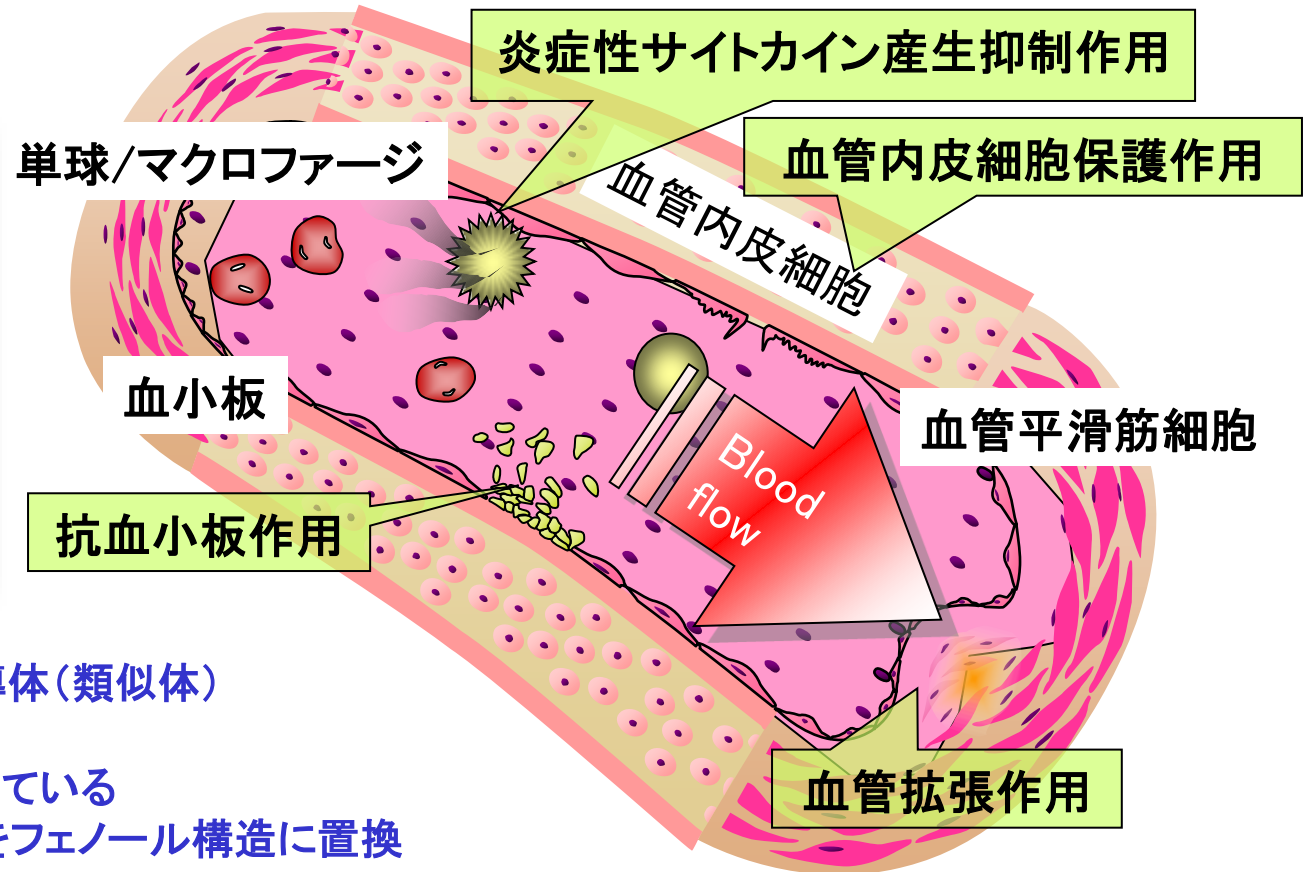
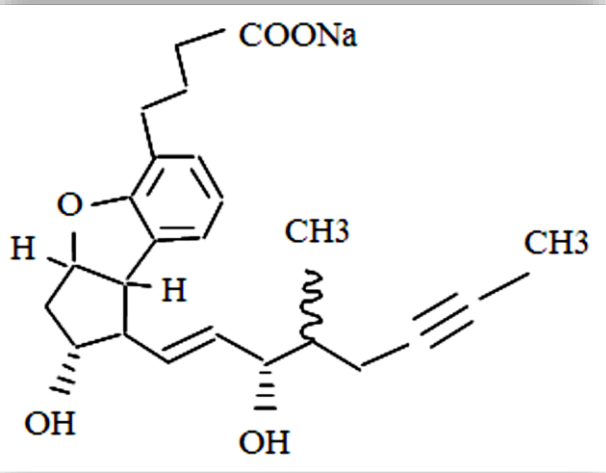


実験モデルと自然発症CKDで病理学的には同等: 間質の炎症、尿細管間質の線維化、糸球体硬化、部分的な尿細管萎縮

The Veterinary Journal Volume 274, August 2021

ベラプロストナトリウム(BPS)の薬理作用

構造式



- プロスタサイクリン(PGI₂)誘導体(類似体)
- PGI₂の不安定性の原因となっている
エキソエノールエーテル構造をフェノール構造に置換
- ω-側鎖に化学修飾を付加することで副作用を軽減

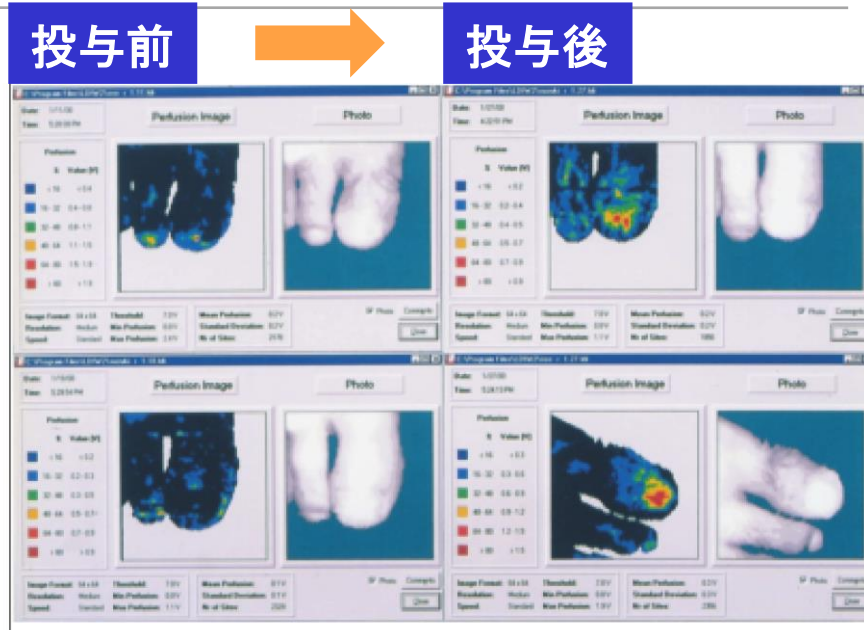
組織血流の維持・改善をもたらす

医薬品ドルナーの効能・効果▶

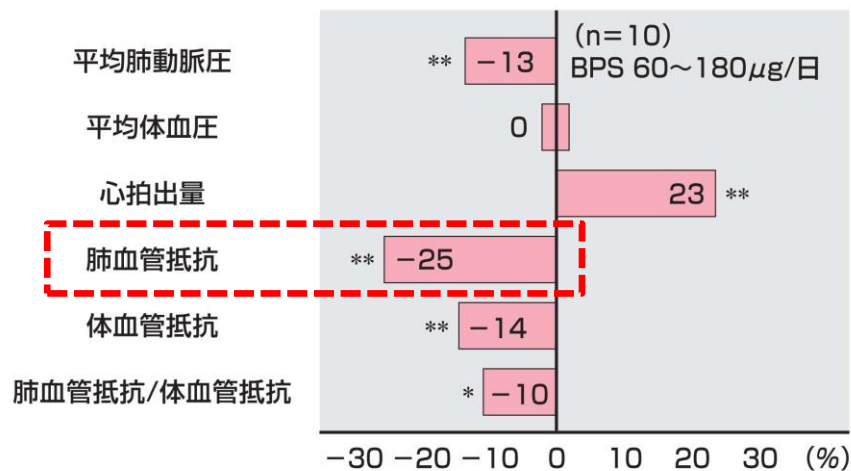


販売開始
1992年4月

- ① 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善
- ② 原発性肺高血圧症



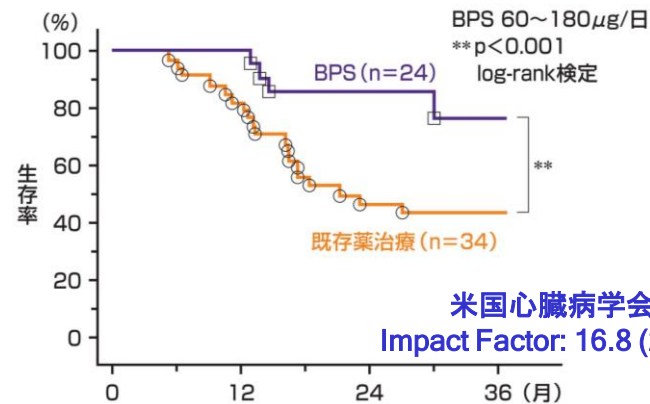
慢性効果



: p<0.05, **: p<0.01
t検定

循環器科. 43(2): 169, 1998

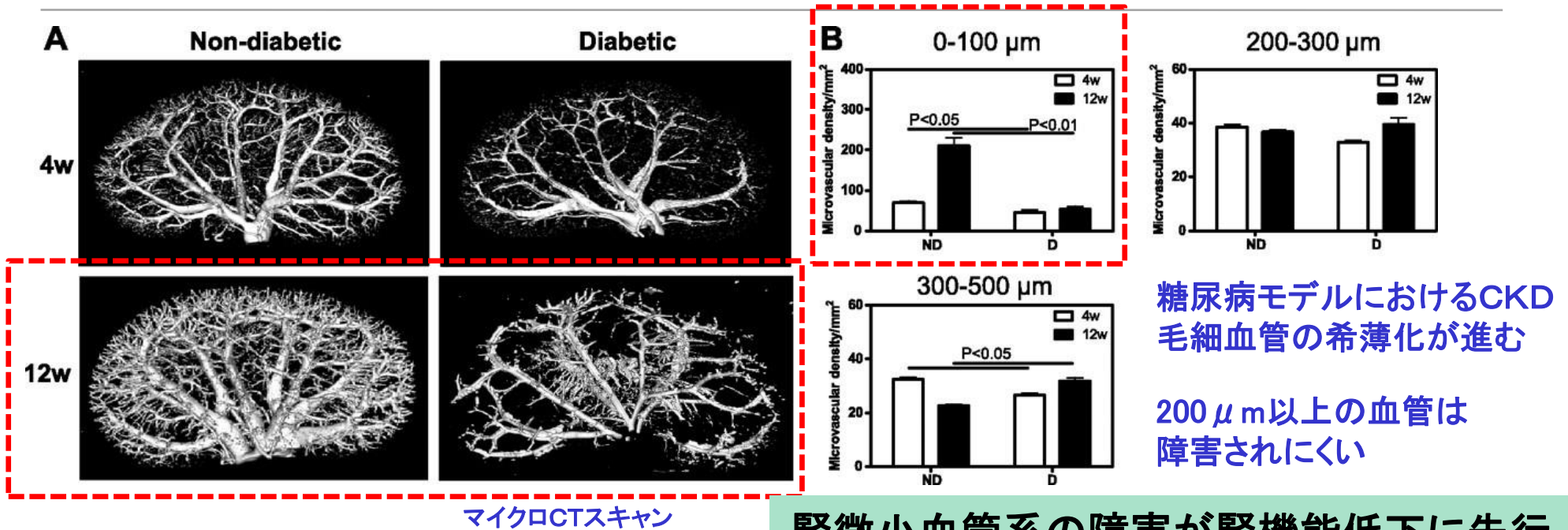
原発性肺高血圧症例に対する
ベラプロスト (BPS) の予後改善効果



米国心臓病学会誌
Impact Factor: 16.8 (2017年)

JACC. 34(4): 1188, 1999

慢性腎臓病における毛細血管の希薄化



腎微小血管系の障害が腎機能低下に先行

Am J Physiol Renal Physiol 2012; 302: F308-F315.

MENU ▾ nature REVIEWS NEPHROLOGY

Opinion | Published: 07 February 2012

Restoring the renal microvasculature to treat chronic kidney disease

David A. Long, Jill T. Norman & Leon G. Fine


Keyword
毛細血管希薄化 (Microvascular Rarefaction)
微小血管障害 (Microangiopathy)

腎微小血管の修復が治療ターゲットとして注目

CKDにおける腎臓の低酸素状態のメカニズム

The Veterinary Journal Volume 274, August 2021

- 尿細管間質の線維化
- 糸球体傷害
- **血行動態と血管の変化**
- 貧血
- 残存ネフロンの代謝要求の増大
- 尿細管周囲毛細血管の希薄化
- 酸化ストレス



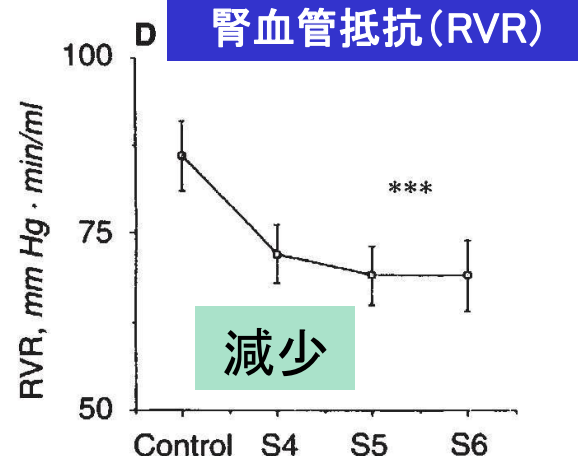
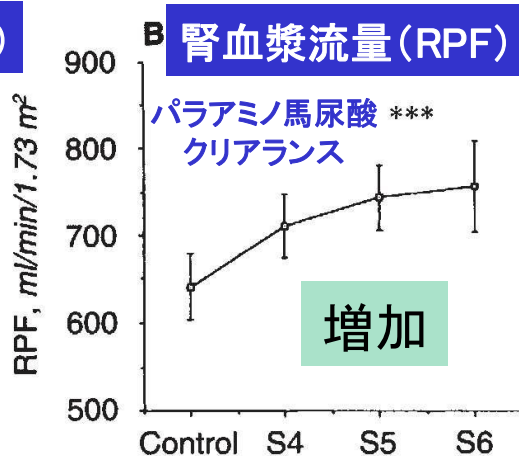
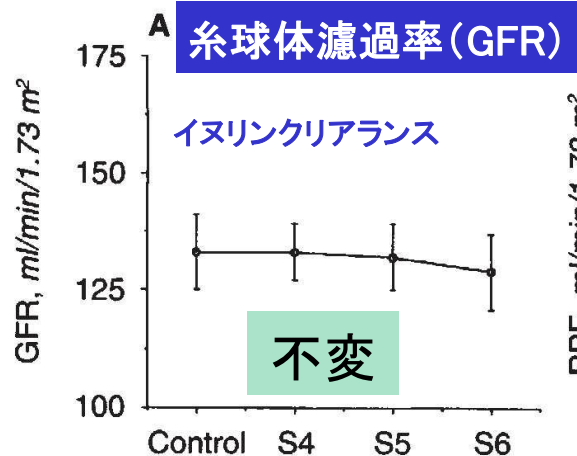
「CKDの人と動物において、腎臓内の血管構造は内皮傷害とNO産生低下によって血管収縮が起こるとされている。猫のCKDにおいては、ADMA(内因性のNO産生インヒビター)が上昇しており、内皮傷害が生じていることが示唆されている。BPSは、内皮機能を改善させることが提唱されている(proposed)プロスタサイクリン誘導体で、前向きRCT*試験においてCKDの進行を遅らせるかもしれない」

※RCT試験:ランダム化比較試験、*J Vet Intern Med.* 2018 Jan;32(1):236-248.

腎臓病に対する薬理作用 (RA系阻害薬/プロスタサイクリン)

健常者に対してプロスタサイクリンを静脈投与

Kidney International 1994; 45: 1457-1464.



文献	<i>Kidney Int</i> 1998; 54: 2089-97	
対象	健常者10名	
薬剤	バルサルタン (ARB)	
測定時期	投与前	4時間後
平均血圧 (MAP)	85.0	74.7 ↓
糸球体濾過率 (GFR)	121	117 ↓
腎血流量 (RPF)	540	598

文献	<i>Kidney Int</i> 1994; 45: 1457-64	
対象	健常者12名	
薬剤	プロスタサイクリン (PGI ₂)	
測定時期	投与前	1.5時間後
平均血圧 (MAP)	85.3	80.2
糸球体濾過率 (GFR)	133	132
腎血流量 (RPF)	641	754 ↑

体血圧とGFRに対しての影響は小さく、腎血流量を増加する

MAP = DBP + (SBP - DBP) / 3 により計算

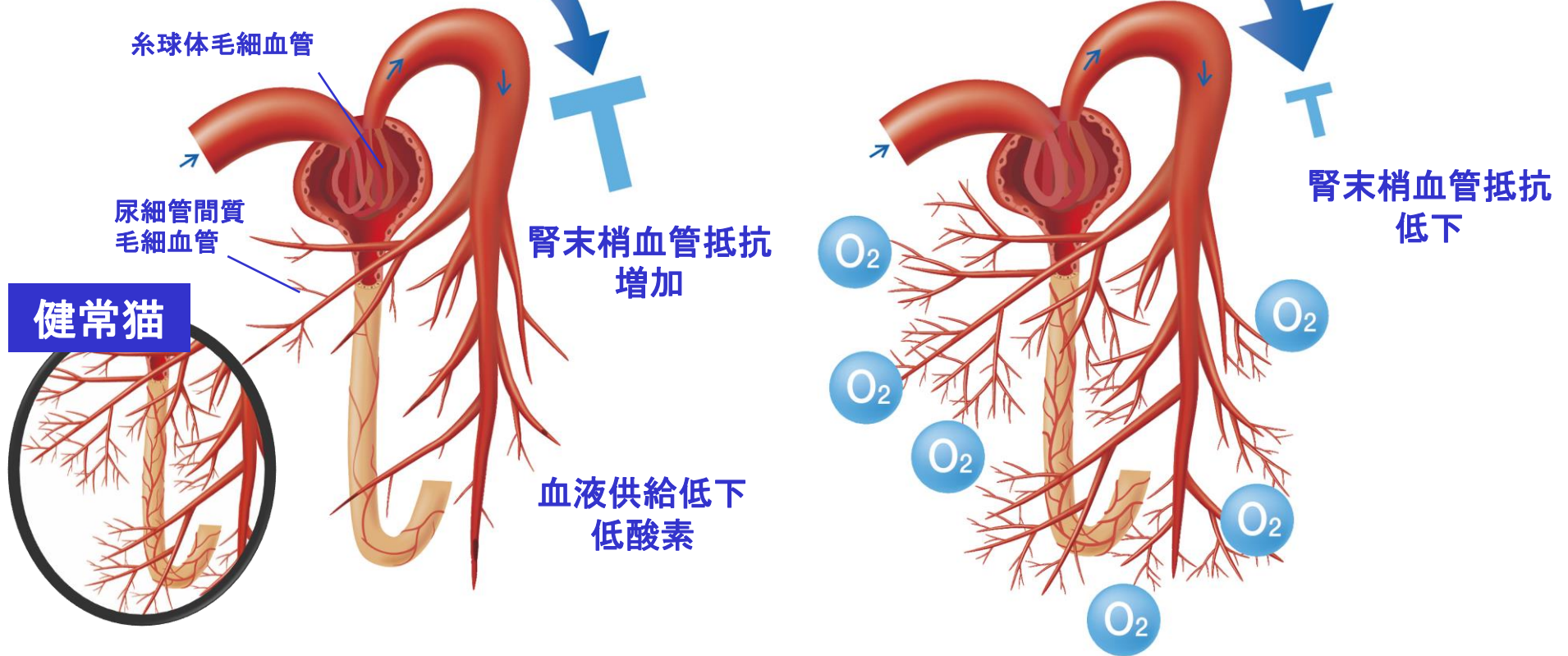
BPSの薬理作用について

慢性腎臓病

腎血漿流量
減少

BPS治療

腎血漿流量
増加



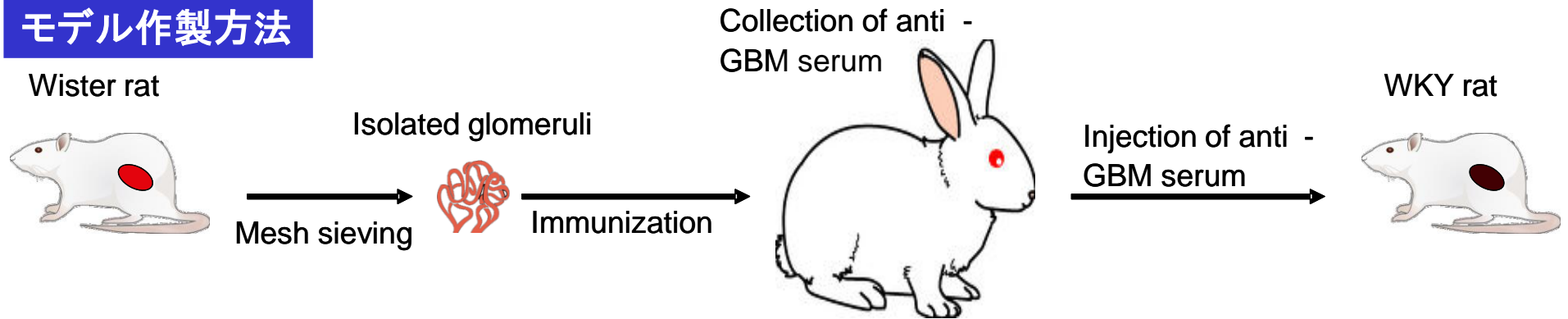
慢性腎臓病では、微小血管系の障害および減少が腎末梢血管抵抗を増加させ、腎血漿流量が減少

BPSは微小血管の構造・機能を維持し、腎末梢血管抵抗を減少させ、腎動脈圧や糸球体濾過量に影響せず、腎血漿流量を増加させる

腎線維化を抑制する可能性あり

腎臓病モデル: 抗GBM抗体ラット

モデル作製方法



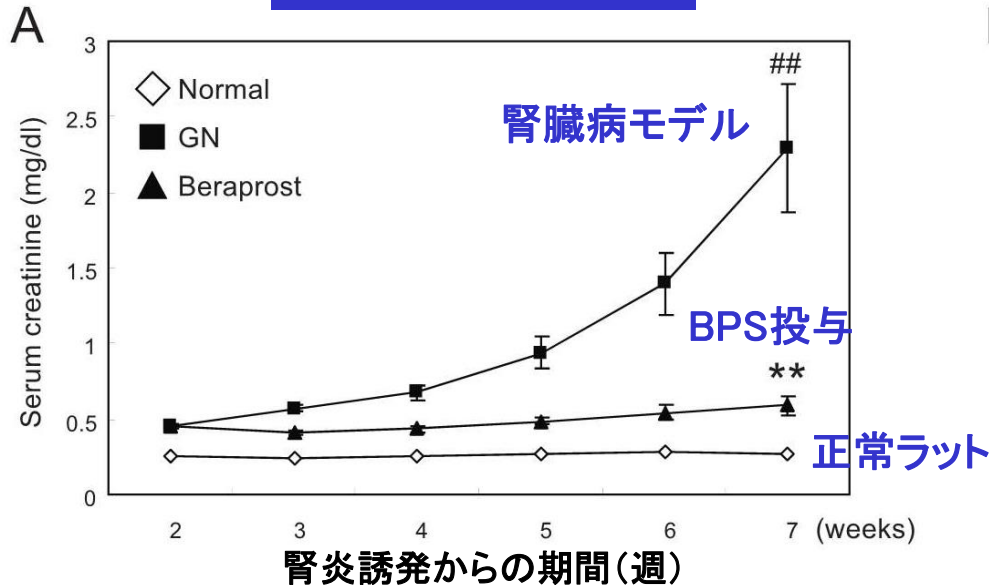
- 基底膜に対する抗体(抗血清)を1回投与することにより、糸球体腎炎が誘発され、蛋白尿が出現
- 腎機能の低下が不可逆的に進行し3ヶ月までに全例死亡

Nephrol Dial Transplant 1999 Jul; 14 (7): 1658-66

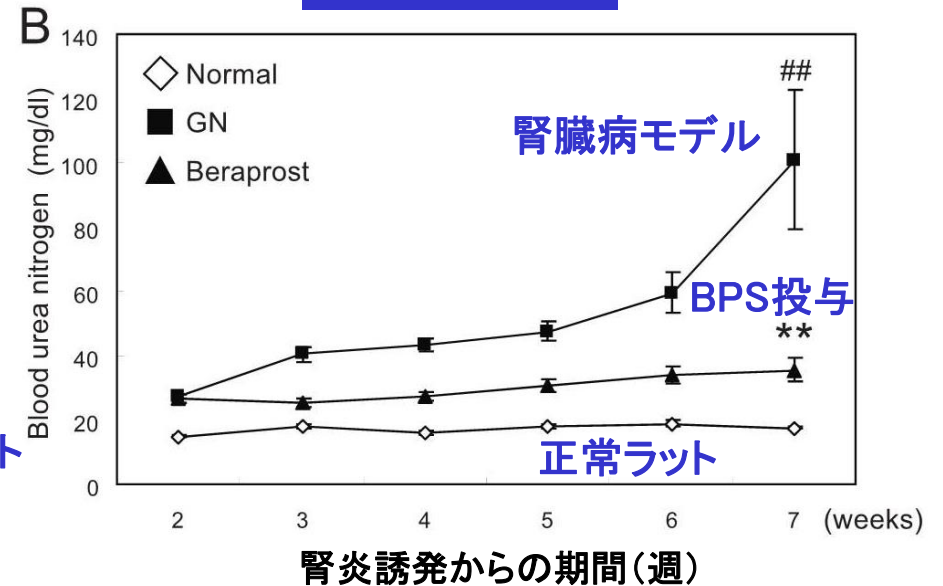
腎不全の全過程を再現したモデルとされ、
薬剤の抗腎炎効果の検討に用いられる

腎臓病モデルにおけるBPSの治療効果

血清クレアチニン(Cre)



尿素窒素(BUN)



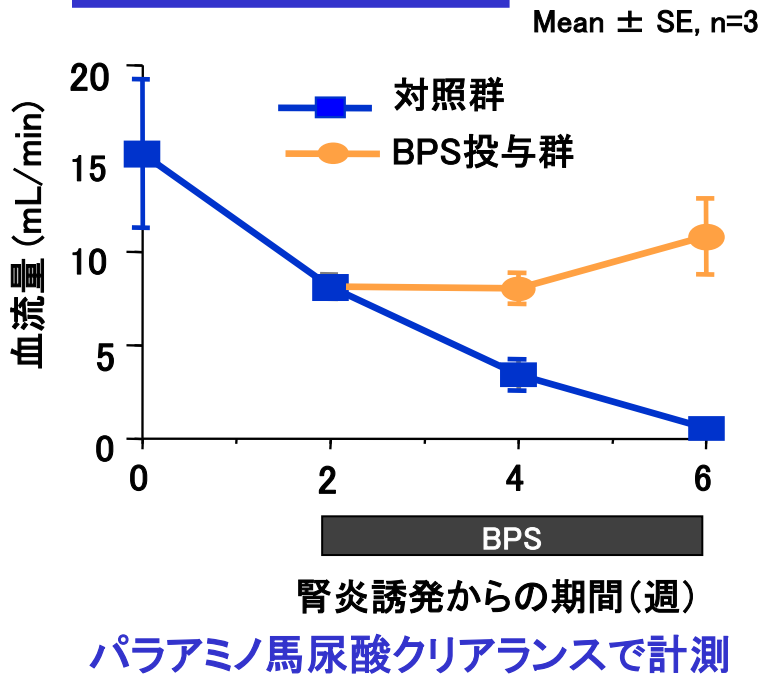
第2週～7週、BPS 0.3mg/kg, 1日2回 経口投与

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

抗GBM抗体ラット(腎臓病モデル)において、
BPS投与(1日2回)は腎機能マーカーの上昇を抑制する

腎臓病モデルにおけるBPSの治療効果

腎血漿流量 (RPF)



肉眼所見

正常ラット



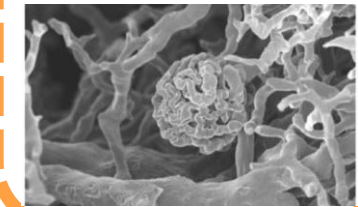
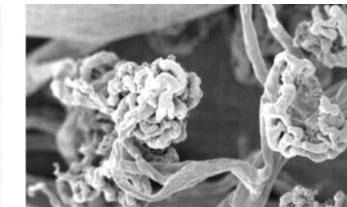
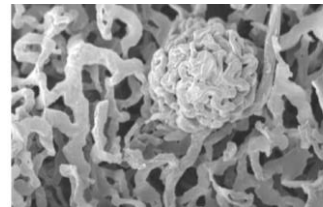
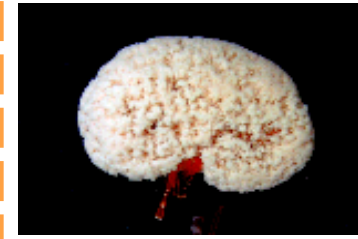
腎臓病モデル



腎臓病モデル + BPS投与



微小血管系



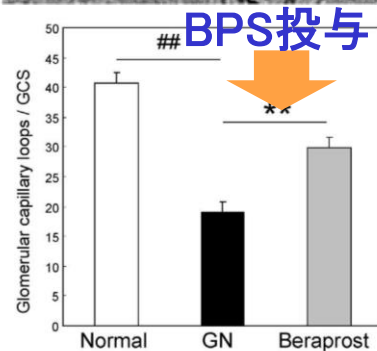
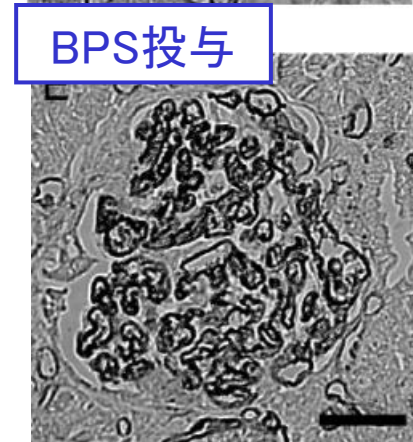
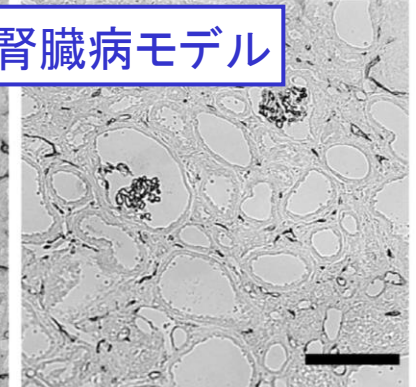
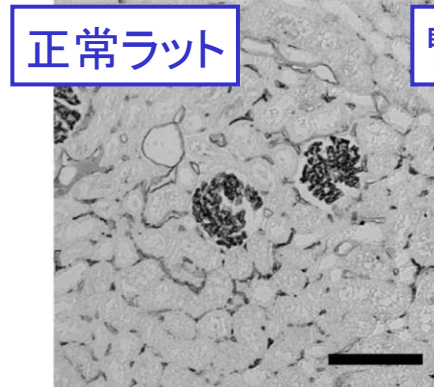
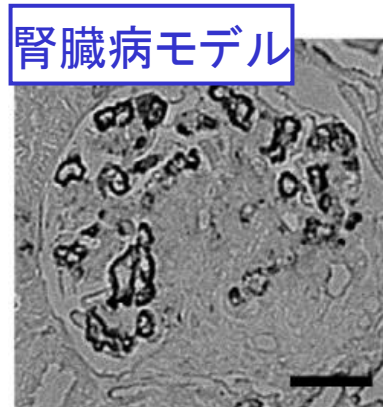
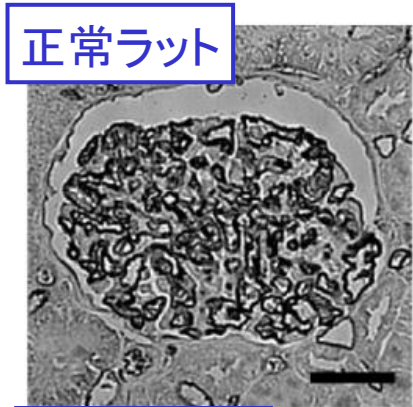
Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2014 Aug;112:16-26.

抗GBM抗体ラット(腎臓病モデル)において、
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

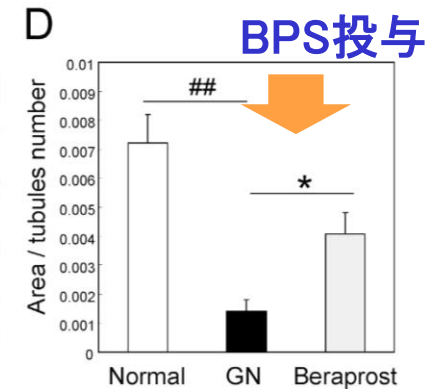
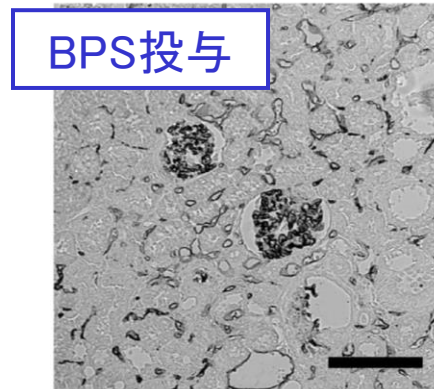
腎臓病モデルにおけるBPSの治療効果

電子顕微鏡 アミノペプチダーゼP染色(血管内皮細胞マーカー)

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



糸球体毛細血管ループ/糸球体切片
(GCS: Glomerular Cross Section)

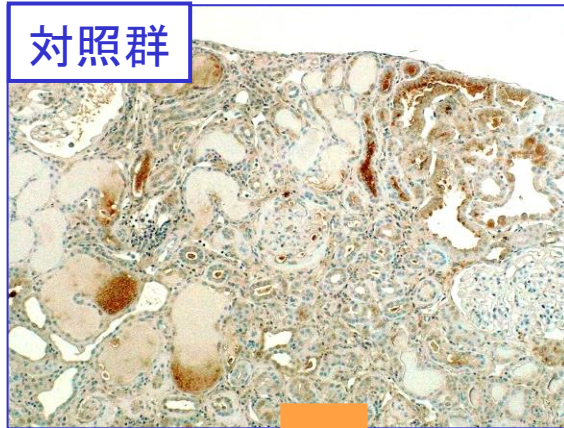


アミノペプチダーゼP陽性領域/尿細管数

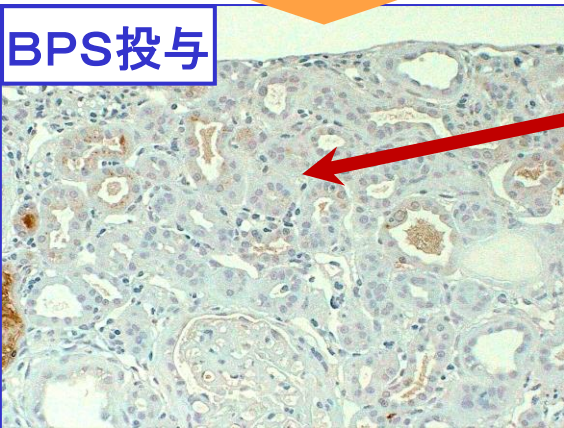
抗GBM抗体ラット(腎臓病モデル)において、
BPS投与は糸球体や尿細管周囲の毛細血管網を保護する

腎臓病モデルにおけるBPSの治療効果

ピモニダゾール染色

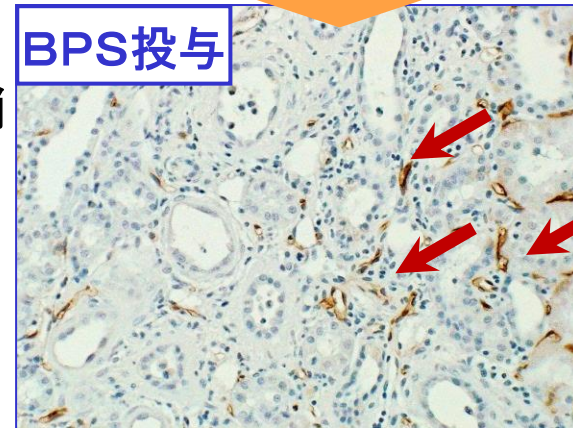
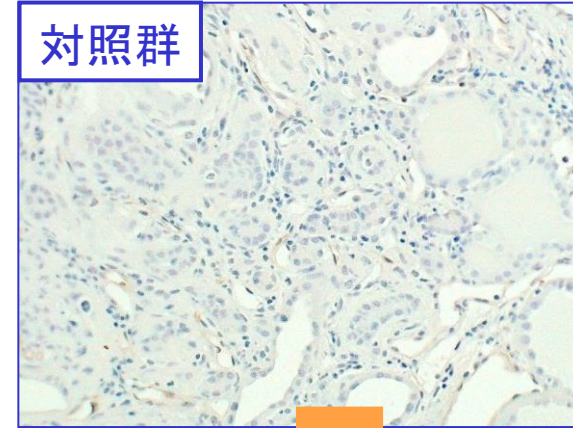


腎皮質



低酸素の解消

トマトレクチン染色



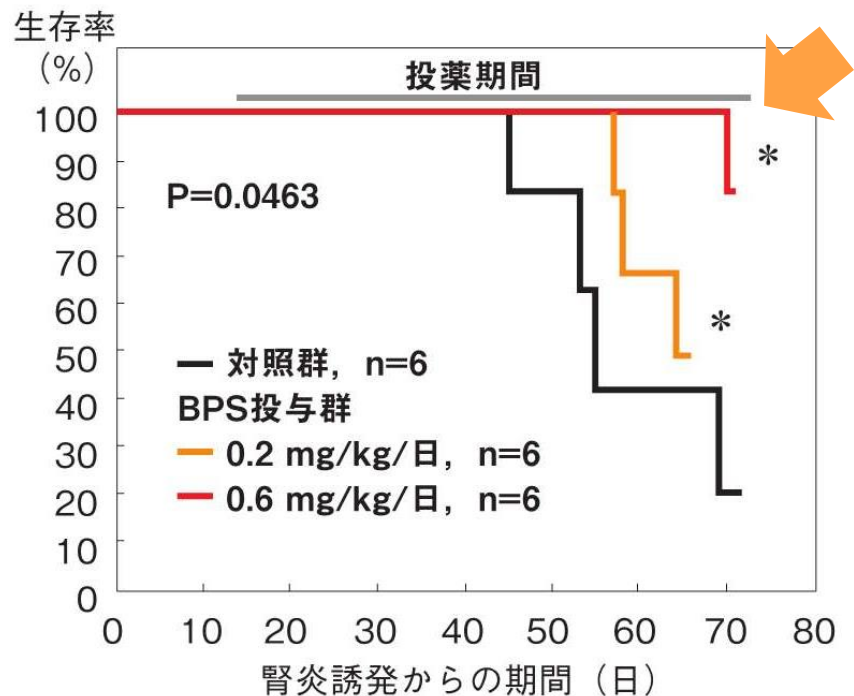
血流の回復

佐藤他 日本腎臓学会学術大会(2006)

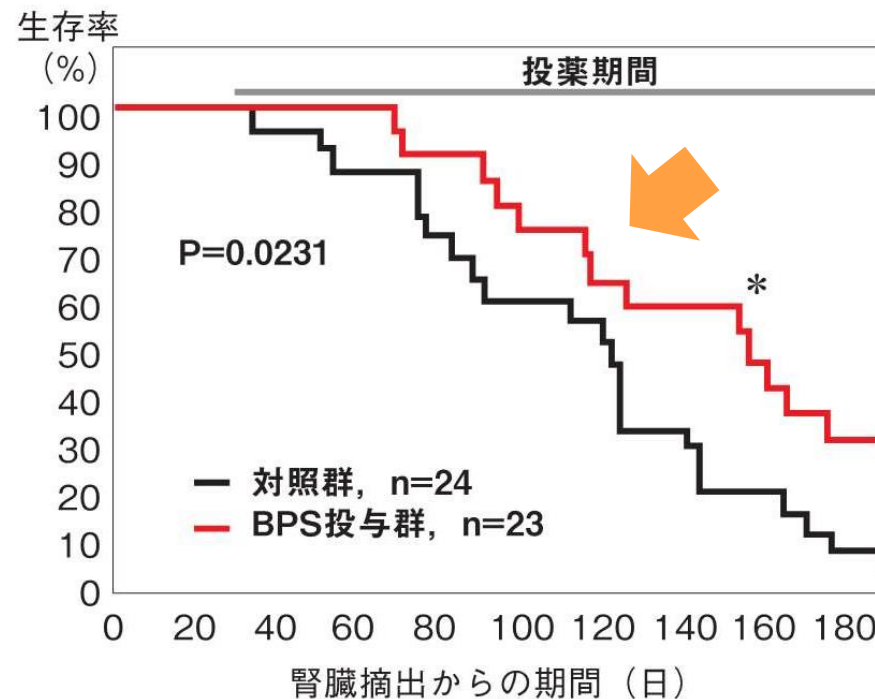
抗GBM抗体ラット(腎臓病モデル)において、
BPS投与は腎組織の低酸素状態を解消する

腎臓病モデルにおけるBPSの治療効果▶

A 抗GBM抗体ラットの生存率



B 5/6腎臓摘出ラットの生存率



Eur J Pharmacol 2013 ;714:325-331.

抗GBM抗体ラットと5/6腎臓摘出ラットにおいて
BPS投与は生存率を改善する

腎臓病モデルにおけるBPSとテルミサルタンの併用▶

過ヨウ素酸シッフ(PAS)染色

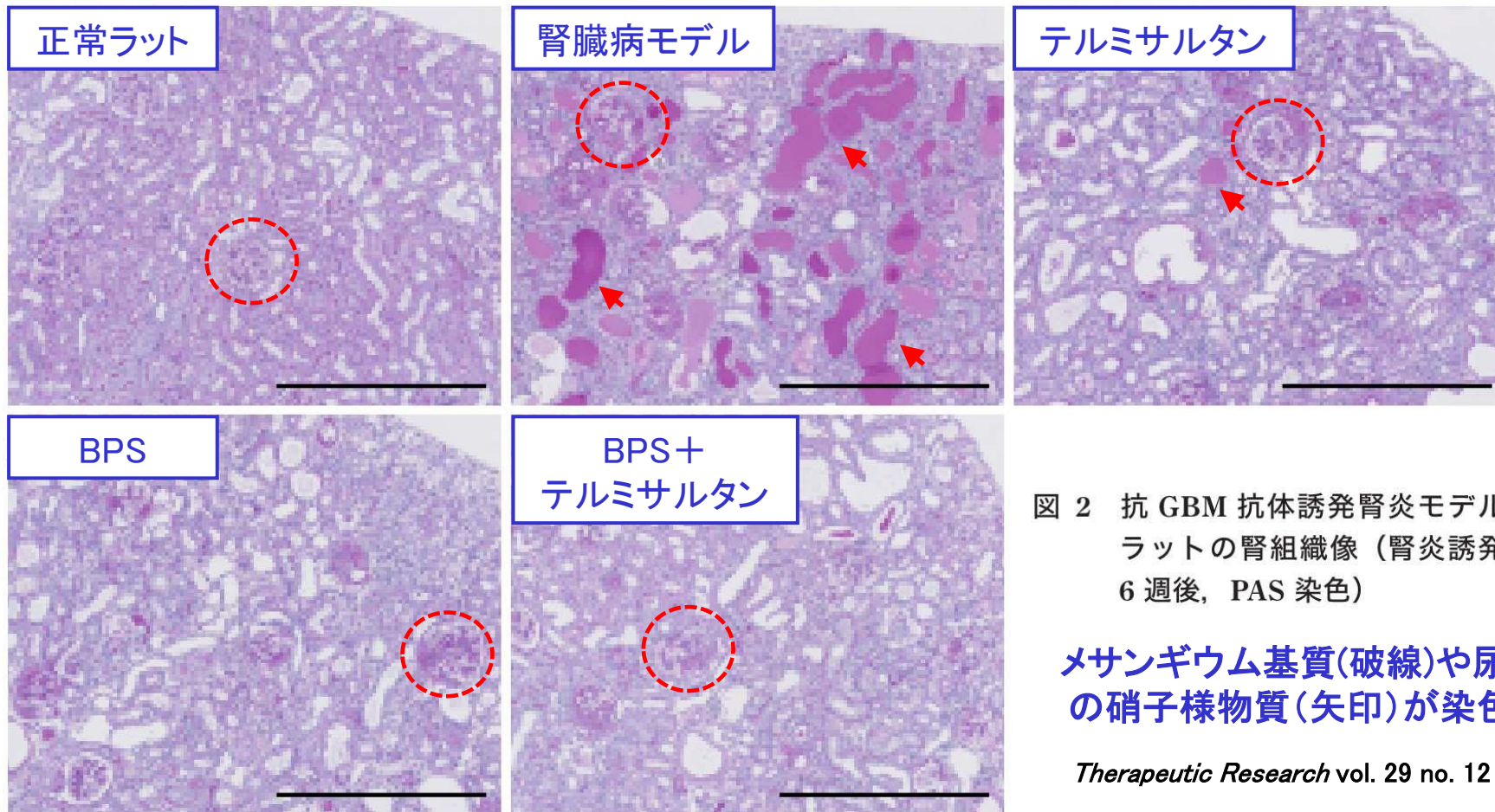


図 2 抗 GBM 抗体誘発腎炎モデルラットの腎組織像 (腎炎誘発 6 週後, PAS 染色)

メサンギウム基質(破線)や尿細管内の硝子様物質(矢印)が染色される

Therapeutic Research vol. 29 no. 12 2008

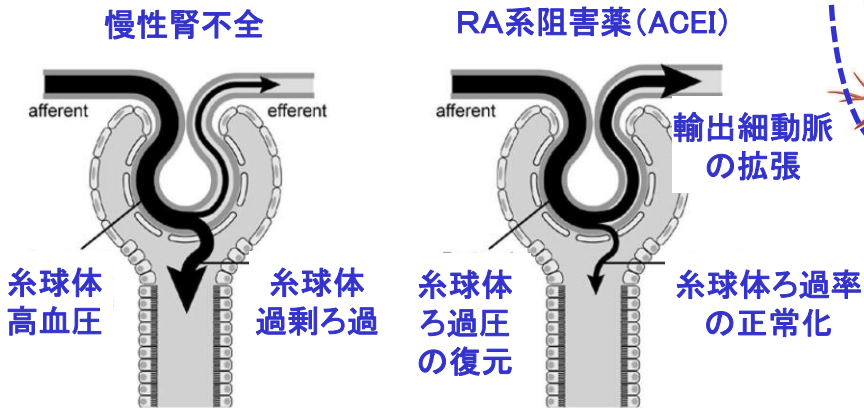
抗GBM抗体ラットにおいて、BPSとテルミサルタンの併用は単剤よりも強く腎組織病変の進行を抑制した

猫の慢性腎臓病 (CKD) に対する薬物治療

RA系阻害薬

糸球体高血圧の緩和と
尿タンパクの漏出抑制

太い血管(細動脈など)
に対しての作用が強い



DJ Chew, Chronic Kidney Disease (CKD) in Dogs & Cats

ベラプロストナトリウム

尿細管間質や糸球体における
微小血管系の障害にアプローチ

細い血管(毛細血管)
に対しての作用が強い

薬理作用

- ① 血管内皮細胞保護作用
- ② 血管拡張作用
- ③ 炎症性サイトカイン産生抑制作用
- ④ 抗血小板作用

両者の薬理作用の違いを考慮して治療薬を選択する必要がある

猫CKDにおけるBPS臨床試験

J Vet Intern Med 2018; 32: 236–248.

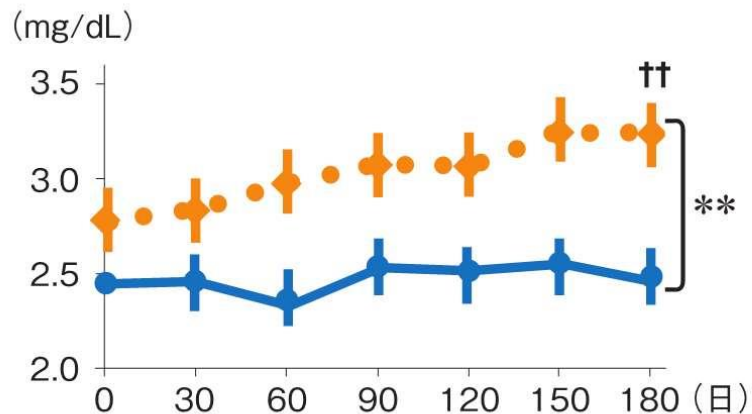
試験デザイン: プラセボ対照無作為二重盲検比較試験

対象: 血清クレアチニン ≥ 1.6 mg/dL、尿比重 < 1.035

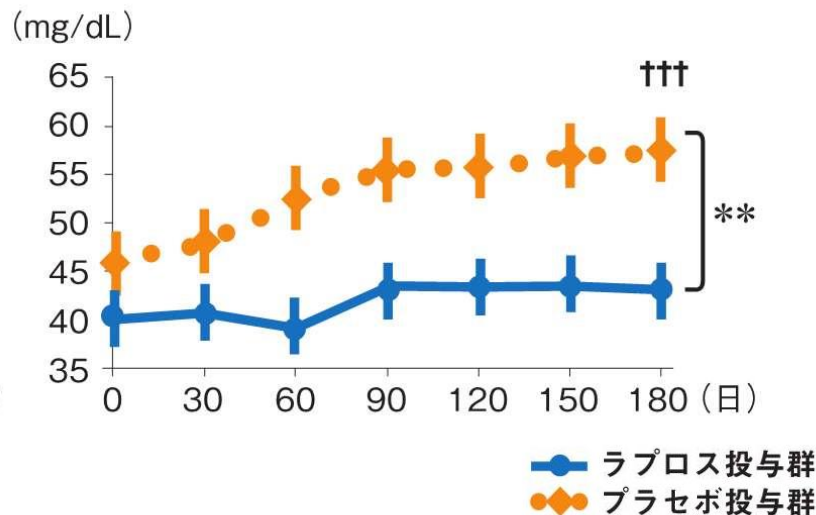
症例: BPS群31例、プラセボ群32例

試験期間: 180日

A BPS またはプラセボ投与期間における Cre の変動



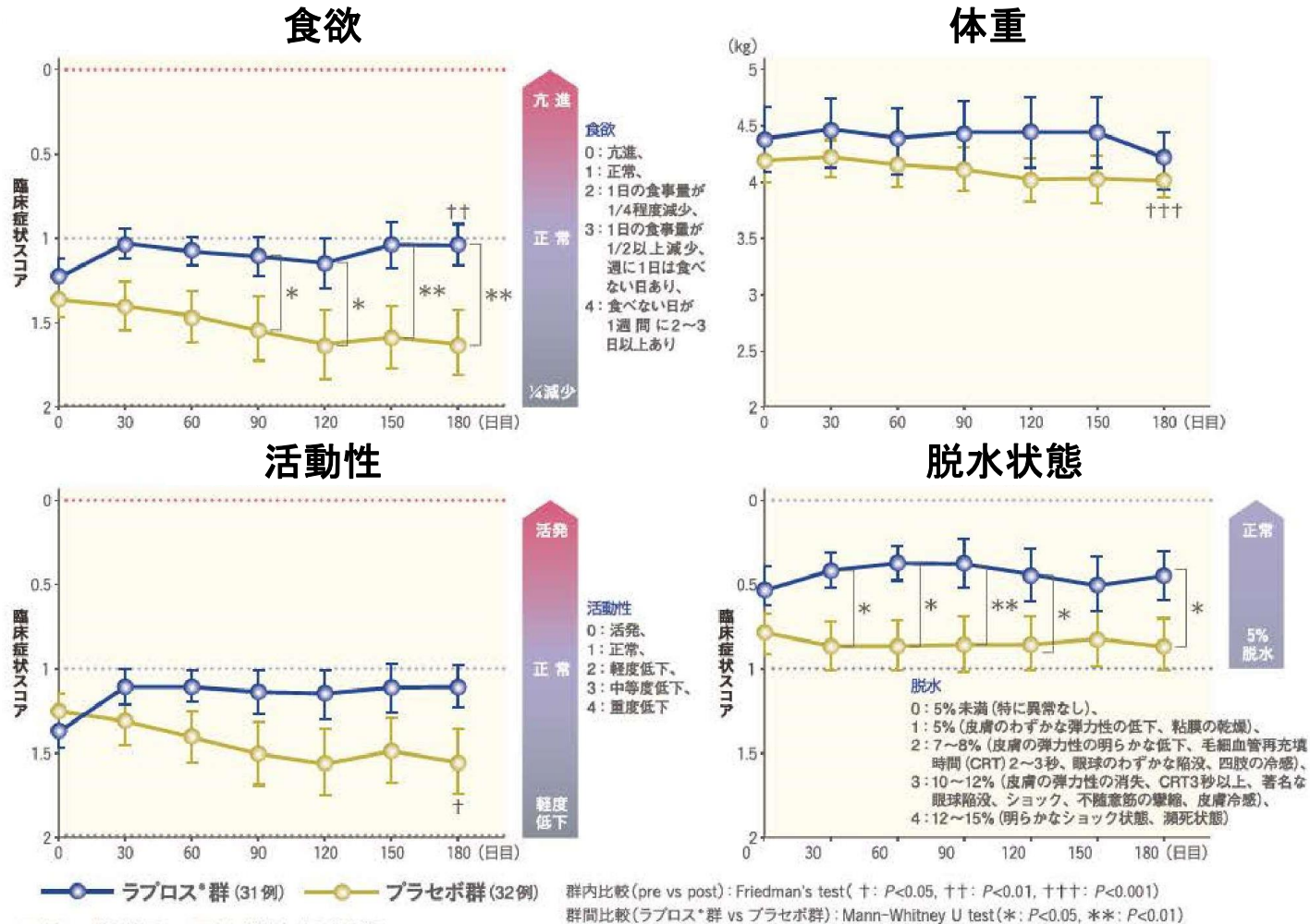
B BPS またはプラセボ投与期間における BUN の変動



群内比較 (pre vs post): Repeated measures ANOVA (+: $P < 0.01$, ++: $P < 0.001$)
群間比較 (ラプロス*群 vs プラセボ群): Factorial ANOVA (*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$)

血清クレアチン値 (Cre) と血液尿素窒素の上昇が抑制された

体重および臨床症状の推移

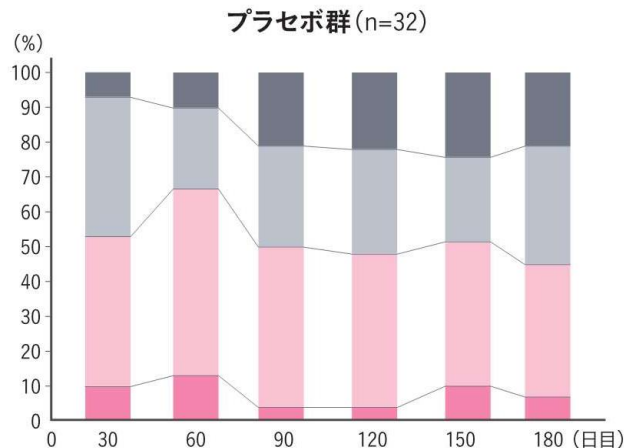
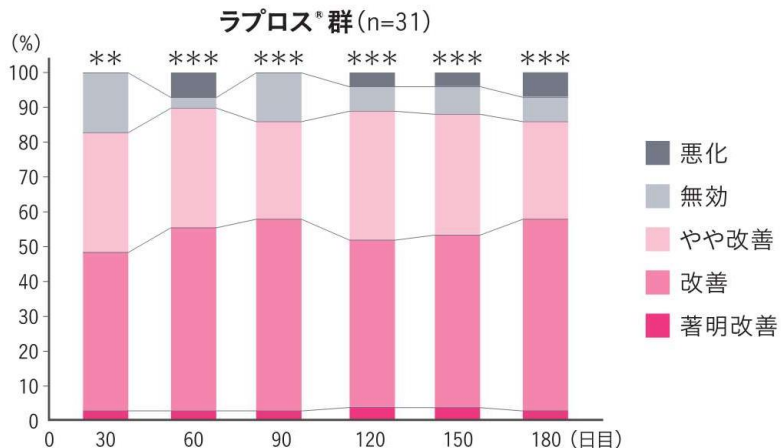


食欲不振・脱水状態の改善、体重減少や活動性低下の抑制

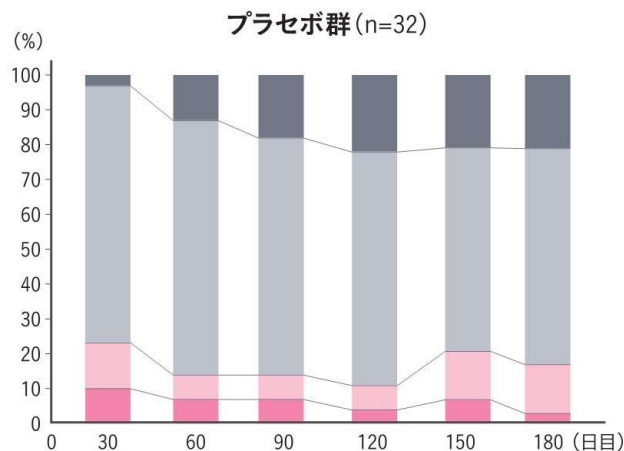
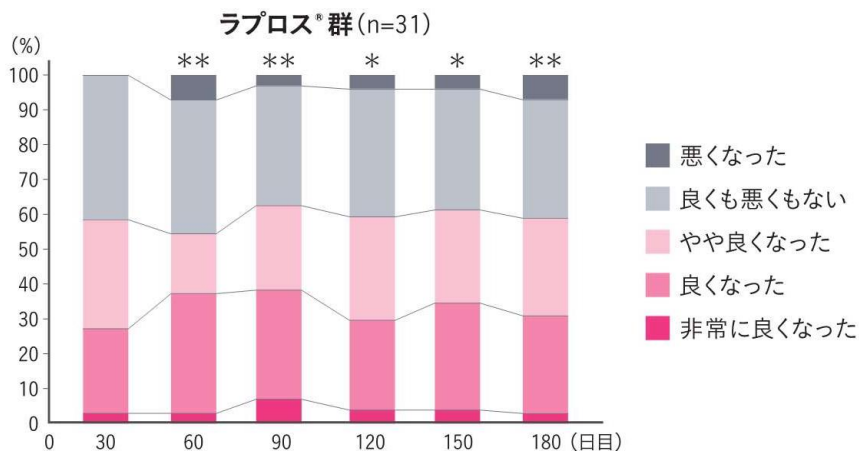
治療効果についての評価▶

盲検化された上で実施されているため、
単純なアンケートとは異なりバイアスがない

獣医師の評価(全般的改善度)



飼い主の評価(QOL改善度)



群間比較: カイ二乗検定 * : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$

IRISステージ2~3の猫を対象に行ったプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験(p.5)より

QOLを獣医師や飼い主が目に見える形で改善する

長期使用例(4年間)

石田卓夫先生

日本臨床獣医学フォーラム(JBVP)名誉会長
ねこ医学会(JSFM)会長

JBVP2021

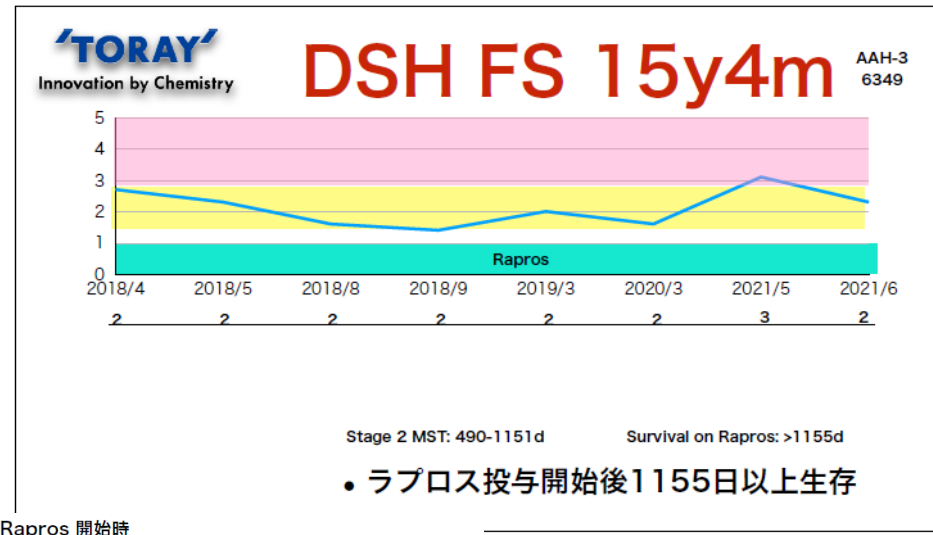
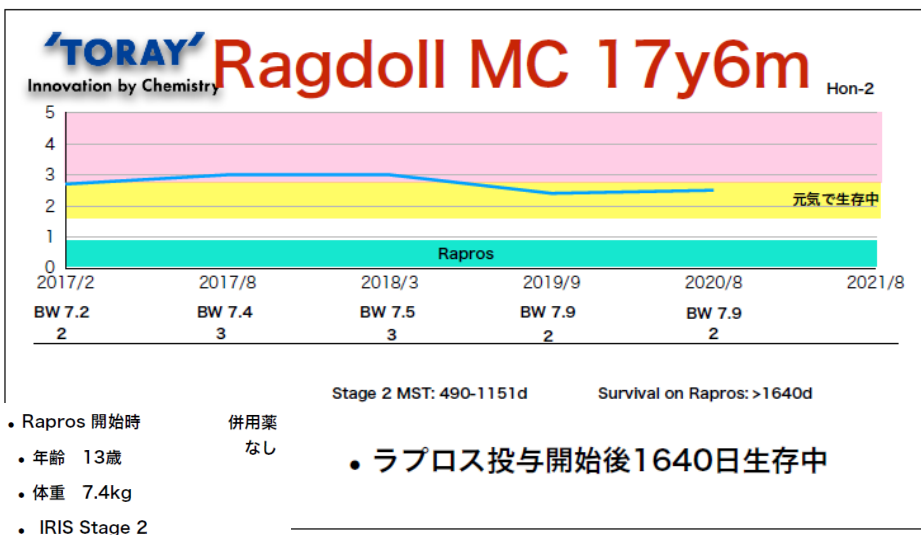
「猫の慢性腎臓病に対するベラプロスト治療
-4年間の長期予後とQOLへの影響-」



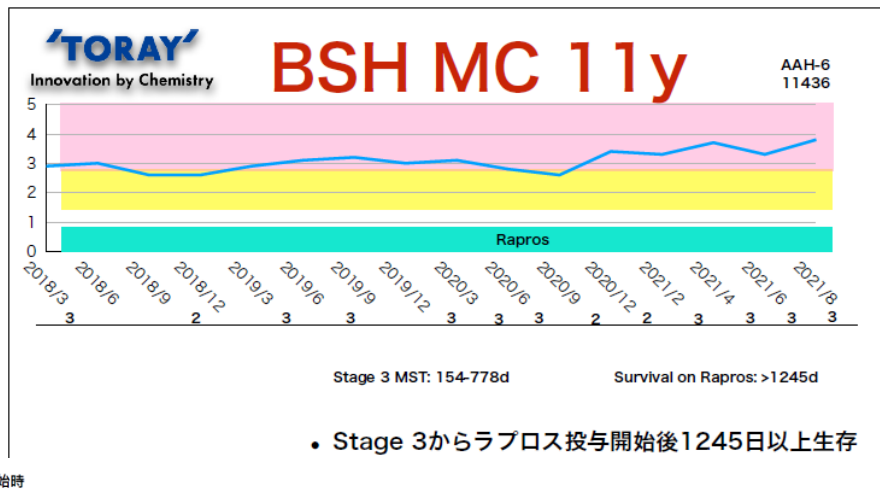
慢性腎臓病猫の生存期間

生存期間中央値 (日)

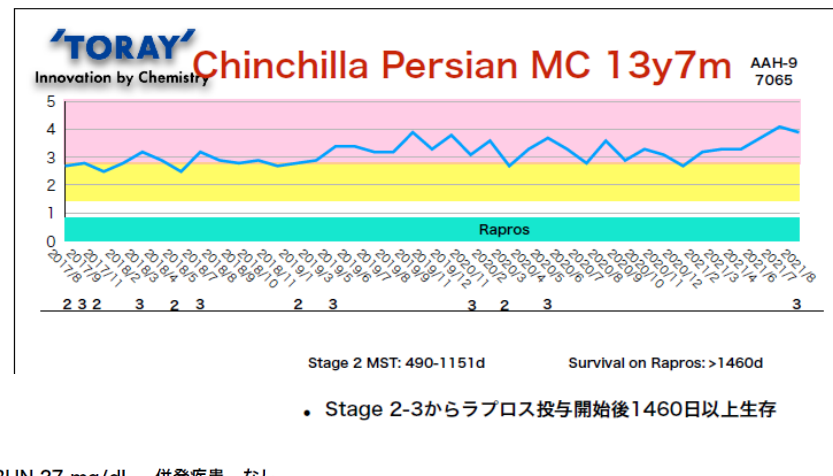
研究報告	IRIS Stage 2	IRIS Stage 3	IRIS Stage 4
Boyd 2008	1151	778	103
King 2007	ND	500	70
Syme 2006	504	154	57
Geddes 2015	490	263	20



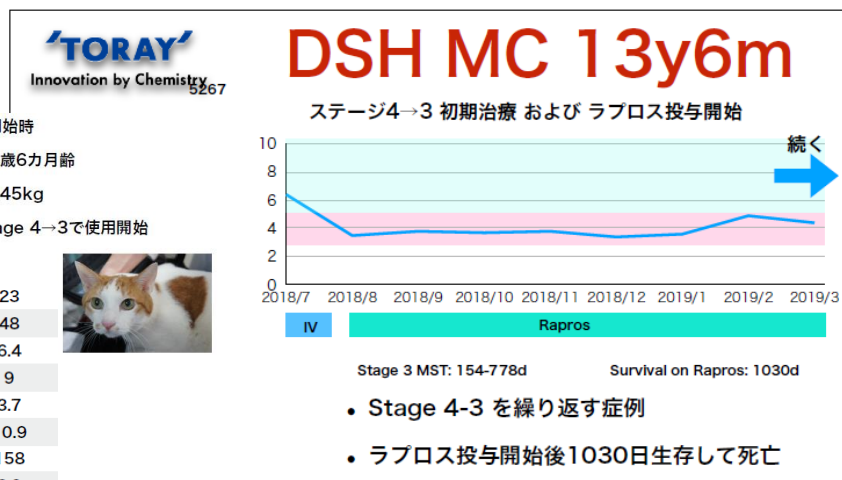
長期使用例(4年間)



- Rapros 開始時
 - 年齢 8歳齢
 - IRIS Stage 3
- BUN 27 mg/dL 併発疾患 なし
Cre 2.9 mg/dL 併用薬 なし



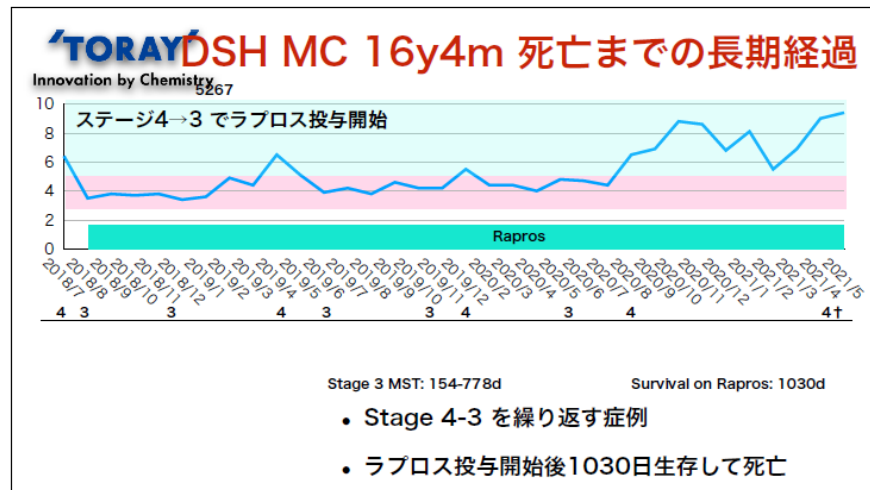
- Rapros 開始時
 - 年齢 9歳齢
 - IRIS Stage 2
- BUN 27 mg/dL 併発疾患 なし
Cre 2.7 mg/dL 併用薬 なし



- Rapros 開始時
- 年齢 13歳6カ月齢
- 体重 5.45kg
- IRIS Stage 4→3で使用開始

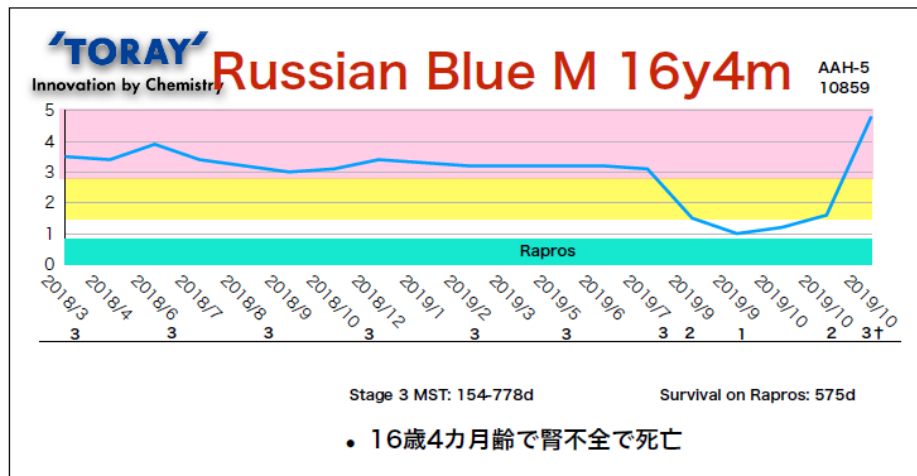


PCV (%)	23
BUN (mg/dL)	48
Cre (mg/dL)	6.4
UN/Cre	9
P (mg/dL)	3.7
Ca (mg/dL)	10.9
Na (mmol/L)	158
K (mmol/L)	3.9
SDMA (µg/dL)	-
USG	1.011



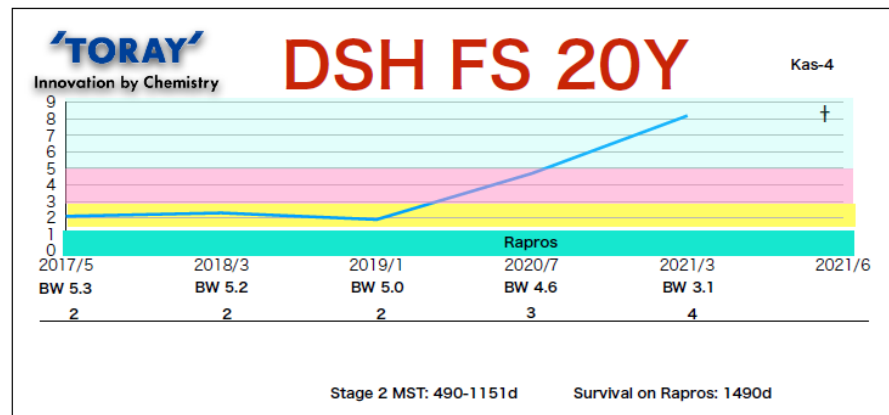
- Stage 4-3 を繰り返す症例
- ラプロス投与開始後1030日生存して死亡

長期使用例(4年間)

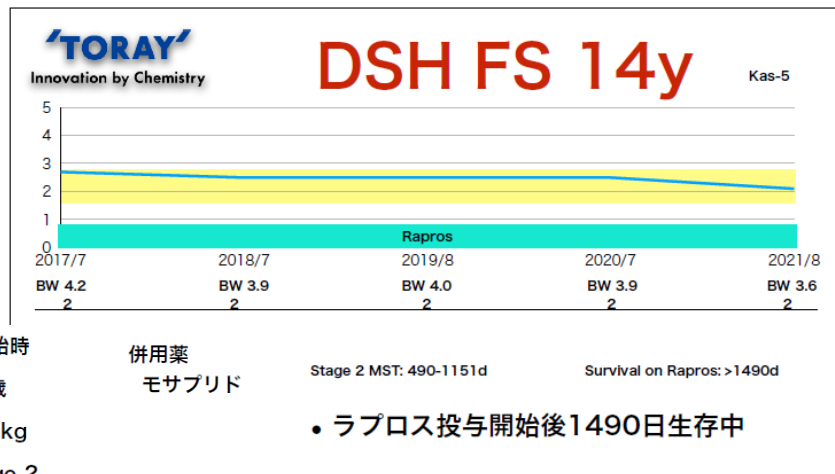


- 16歳4カ月齢で腎不全で死亡
- Stage 3からラプロス投与開始後575日生存

- Rapros 開始時
- 年齢 15歳齢
- IRIS Stage 3 BUN 34 mg/dL 併発疾患 なし
Cre 3.4 mg/dL 併用薬 なし



- Rapros 開始時
- 年齢 16歳
- 体重 5.3kg
- IRIS Stage 2
- 併用薬
モサブリド
グルコン酸カリウム
- ラプロス投与開始後4年生存後20歳で死亡



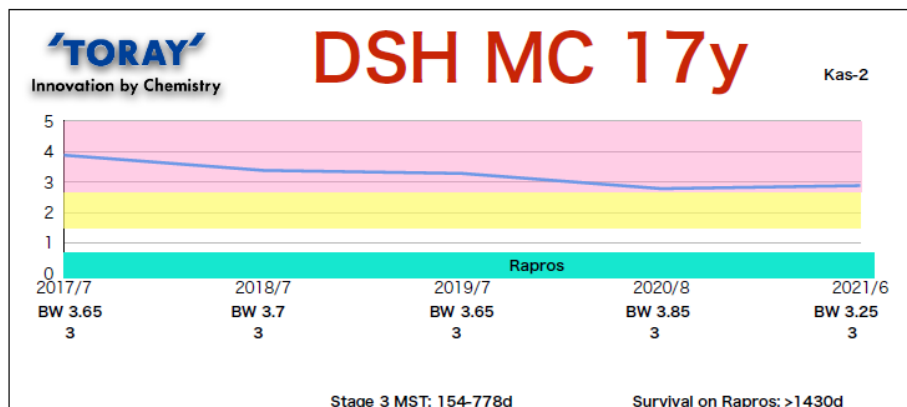
- Rapros 開始時
- 年齢 10歳
- 体重 4.2kg
- IRIS Stage 2
- 併用薬
モサブリド
- ラプロス投与開始後1490日生存中

TORAY Innovation by Chemistry

今回のまとめ

- これまでの論文報告では臨床試験は6カ月間であったため、それ以上の効果については不明なところが多かった
- 今回の結果では、3年ないし4年以上持続投与して、良好なQOLで生存しているものが含まれていた
- Stage 2からの投与では比較的長期の生存が経験されている
- Stage 2 と 3を繰り返す症例でも良好な長期維持が可能であった
- Stage 4 症例を入院輸液治療でStage 3まで安定化させ、その後持続投与して、3と4を繰り返し長期生存できた症例も存在した

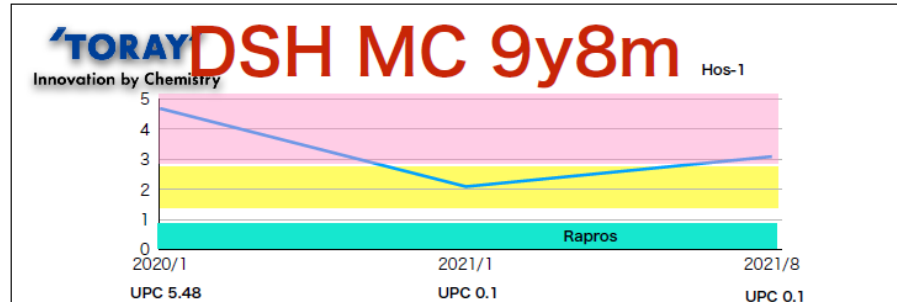
タンパク尿症例



- Rapros 開始時
- 年齢 14歳齢
- 体重 3.65kg
- IRIS Stage 3

併用薬
 テルミサルタン
 ベディオコックス
 フェノバルビタール
 モサプリド

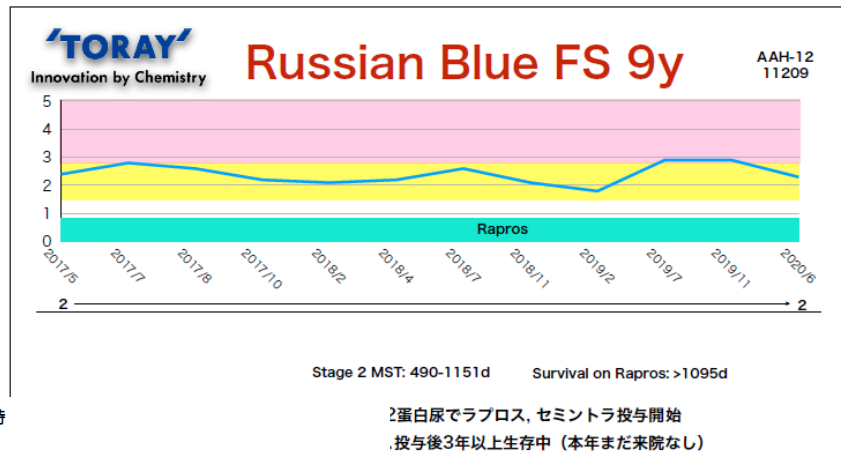
- ラプロス投与開始後4年以上生存中



- Rapros 開始時
- 年齢 8歳
- IRIS Stage 3
- UPC 5.48

併用薬
 プレドニゾロン
 ビモベンダン
 ジビリダモール
 テルミサルタン

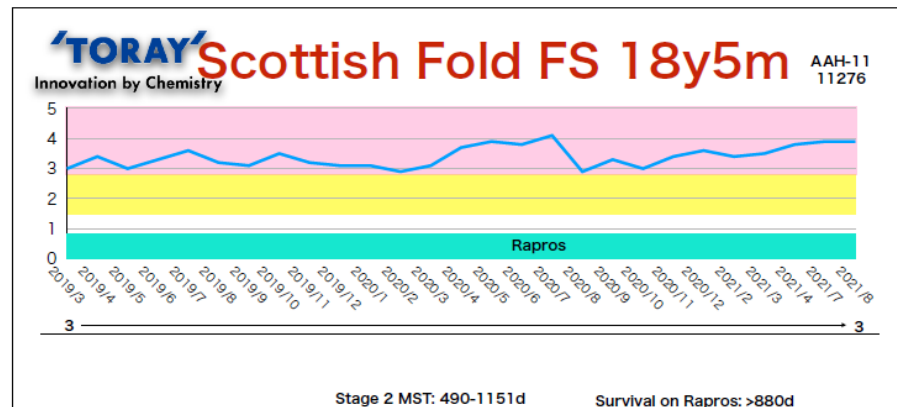
- Stage 3でラプロス投与開始後1年8カ月生存中
- UPCはテルミサルタンで改善



- Rapros 開始時
- 年齢 6歳齢
- IRIS Stage 2

BUN 23 mg/dL 併発疾患 蛋白漏出性腎症
 Cre 2.4 mg/dL 併用薬 セミントラ

- 蛋白尿でラプロス、セミントラ投与開始
- 投与後3年以上生存中 (本年まだ来院なし)

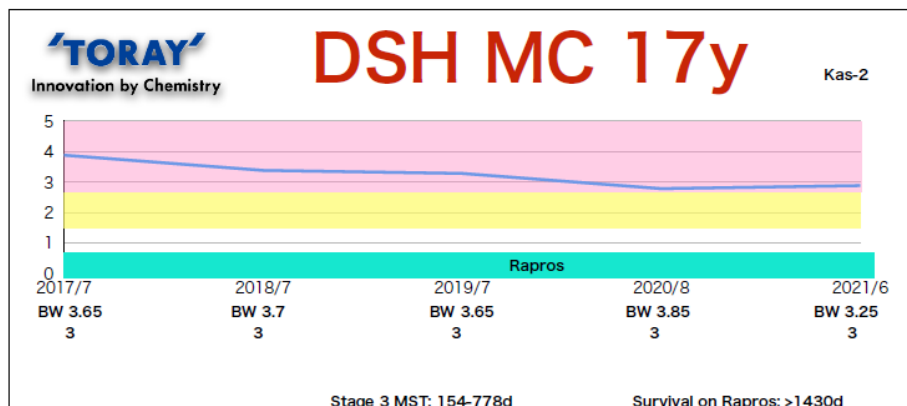


- Rapros 開始時
- 年齢 16歳齢
- IRIS Stage 3

BUN 30 mg/dL 併発疾患 蛋白漏出性腎症
 Cre 3.0 mg/dL 併用薬 セミントラ

- セミントラ投与開始
- 生存中

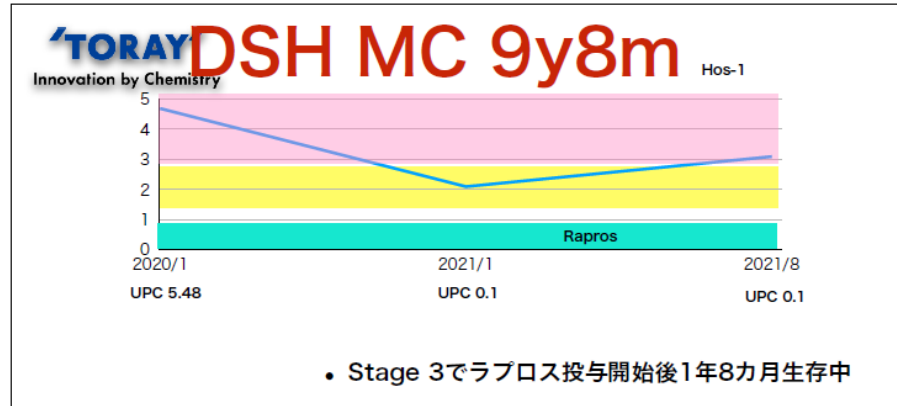
タンパク尿症例 (ARB)



- Rapros 開始時
- 年齢 14歳齢
- 体重 3.65kg
- IRIS Stage 3

併用薬
テルミサルタン
ベディオコックス
フェノバルビタール
モサプリド

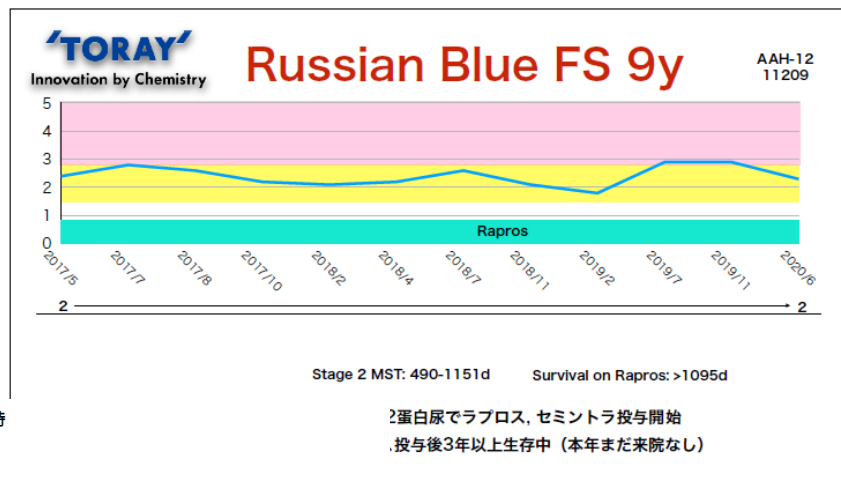
- ラプロス投与開始後4年以上生存中



- Rapros 開始時
- 年齢 8歳
- IRIS Stage 3
- UPC 5.48

併用薬
プレドニゾン
ピモベンダン
ジビリダモール
テルミサルタン

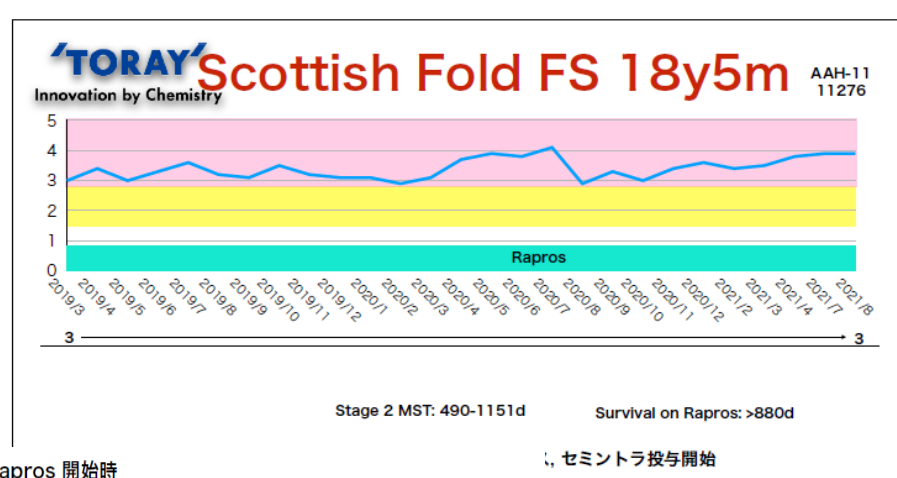
- Stage 3でラプロス投与開始後1年8カ月生存中
- UPCはテルミサルタンで改善



- Rapros 開始時
- 年齢 6歳齢
- IRIS Stage 2

BUN 23 mg/dL 併発疾患 蛋白漏出性腎症
Cre 2.4 mg/dL 併用薬 セミントラ

- 蛋白尿でラプロス、セミントラ投与開始
- 投与後3年以上生存中 (本年まだ来院なし)

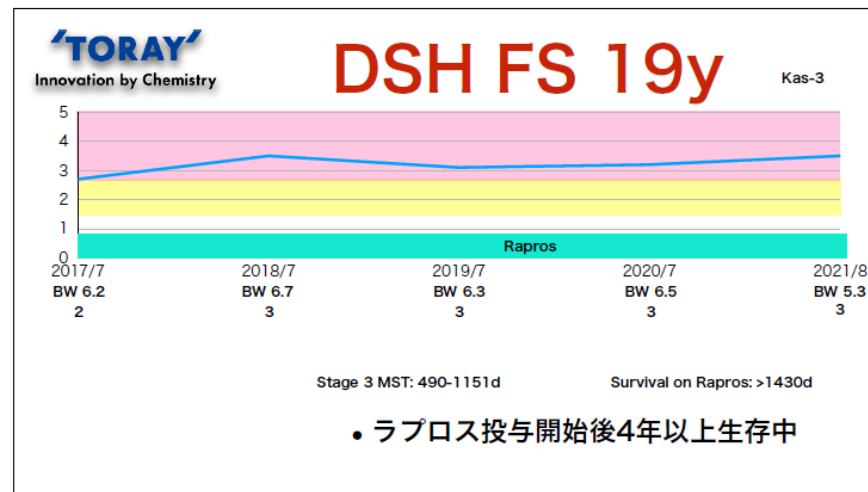
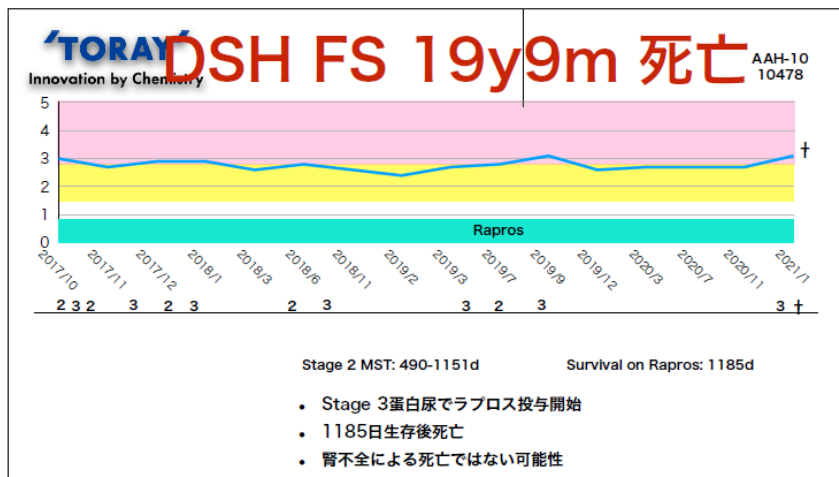


- Rapros 開始時
- 年齢 16歳齢
- IRIS Stage 3

BUN 30 mg/dL 併発疾患 蛋白漏出性腎症
Cre 3.0 mg/dL 併用薬 セミントラ

- セミントラ投与開始
- 生存中

タンパク尿症例 (ARB、ACEI)



- Rapros 開始時
- 年齢 16歳齡
- IRIS Stage 3 BUN 30 mg/dL 併発疾患 蛋白漏出性腎症
Cre 3.0 mg/dL 併用薬 セミントラ

- Rapros 開始時
 - 年齢 15歳齡
 - 体重 4.2kg
 - IRIS Stage 2
- 併用薬
ベナゼプリル
モサプリド
乳酸菌製剤
(アゾディル)
プレガバリン
グルコン酸乳酸カルシウム
(カリナール1)

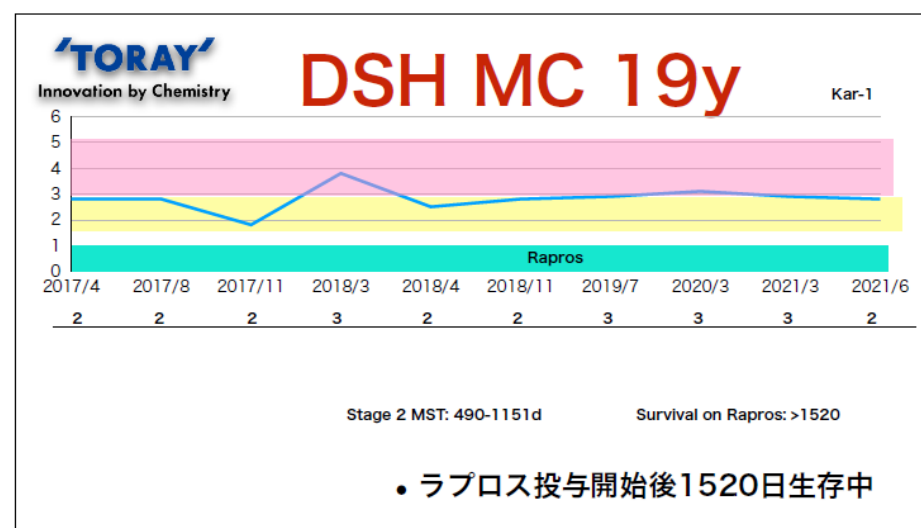
プレドニゾン併用例

'TORAY' 雑種猫 MC Kar-1
Innovation by Chemistry 2002/5/10生まれ

- Rapros 開始時
- 年齢 15歳
- 体重 5.35kg BCS 4/9
- IRIS Stage 2

併発	慢性膵炎
併発	高血圧
併用薬	プレドニゾン 0.5mg/kg eod

PCV (%)	39.6
BUN (mg/dL)	29
Cre (mg/dL)	2.7
UN/Cre	11
P (mg/dL)	4.1
Ca (mg/dL)	9.0
Alb (g/dL)	3.2
Na (mmol/L)	159
K (mmol/L)	4.0
T4 (µg/dL)	1.7

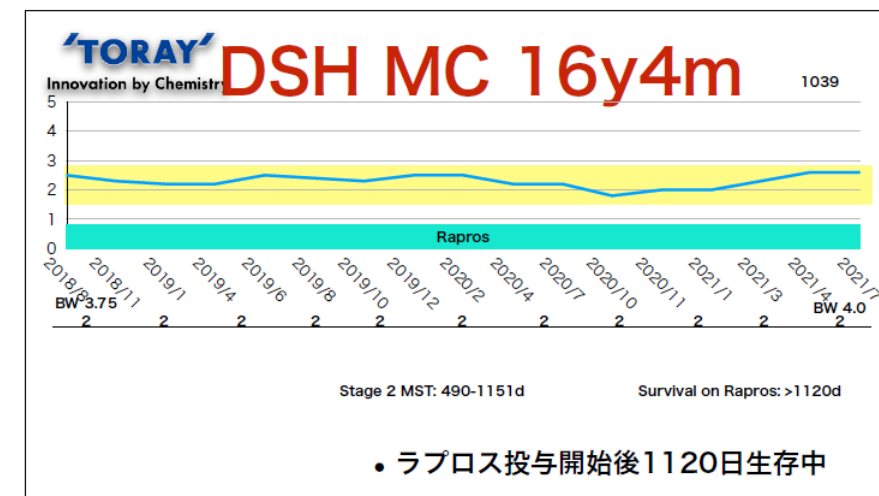


'TORAY' 雑種猫 MC AAH-2 1039
Innovation by Chemistry 2002/07/01 生まれ

- Rapros 開始時
- 年齢 13歳4カ月齢
- 体重 3.75kg BCS 5/9
- IRIS Stage 2

併発疾患	慢性腸症
併用薬	プレドニゾン

PCV (%)	39
BUN (mg/dL)	28
Cre (mg/dL)	2.5
UN/Cre	11
P (mg/dL)	4.5
Ca (mg/dL)	9.7
Na (mmol/L)	161
K (mmol/L)	3.6
SDMA (µg/dL)	-
USG	1.015
UPro	+



プレドニゾン併用例

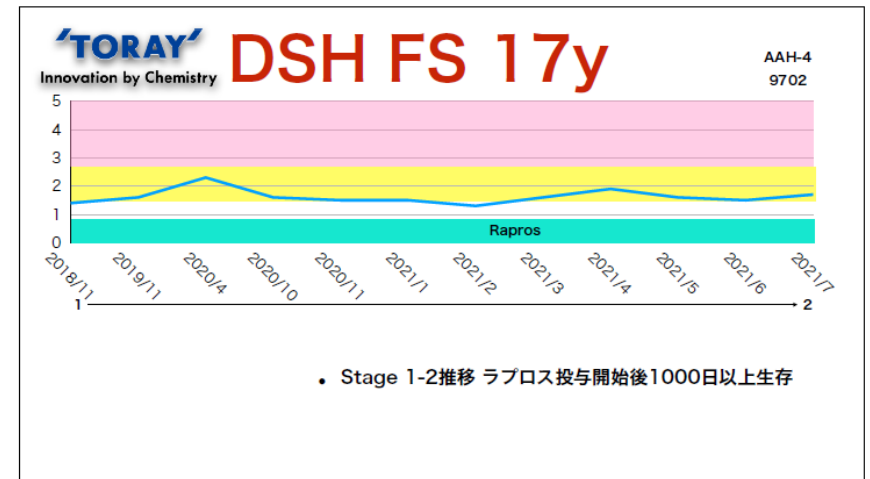
TORAY
Innovation by Chemistry

雑種猫 FS

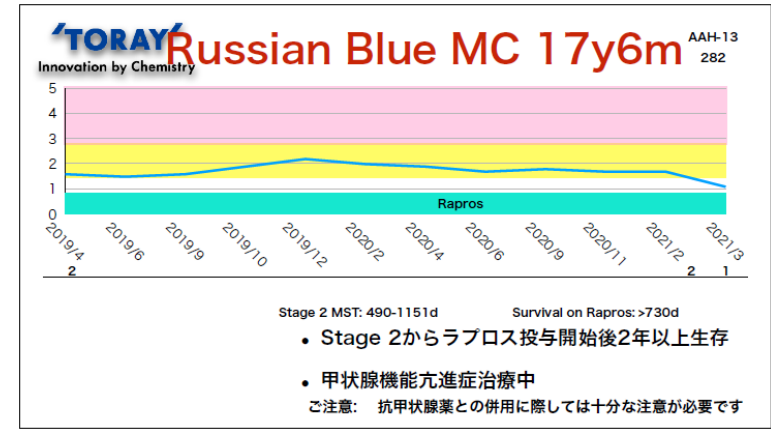
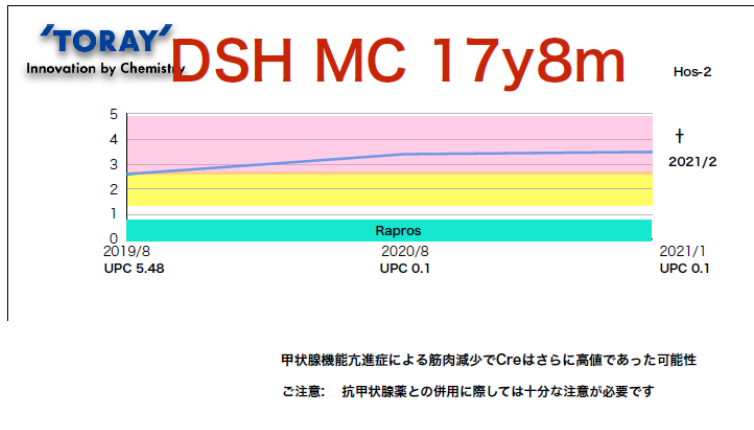
AAH-4
9702
2004/04 生まれ

- Rapros 開始時
- 年齢 14歳4カ月齢
- IRIS Stage 1 BUN 30 mg/dL 併発疾患
Cre 1.4 mg/dL 慢性腸症

併用薬
プレドニゾン



甲状腺機能亢進症

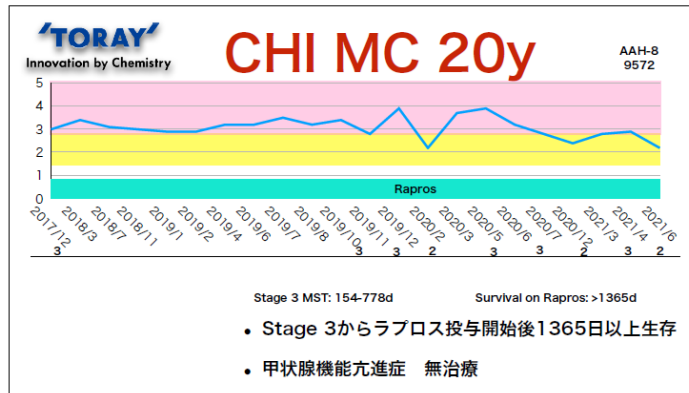


- Rapros 開始時
- 年齢 16歳3カ月齢
- IRIS Stage 2
- 甲状腺機能亢進症

併用薬
 チアマゾール
 ベナゼプリル

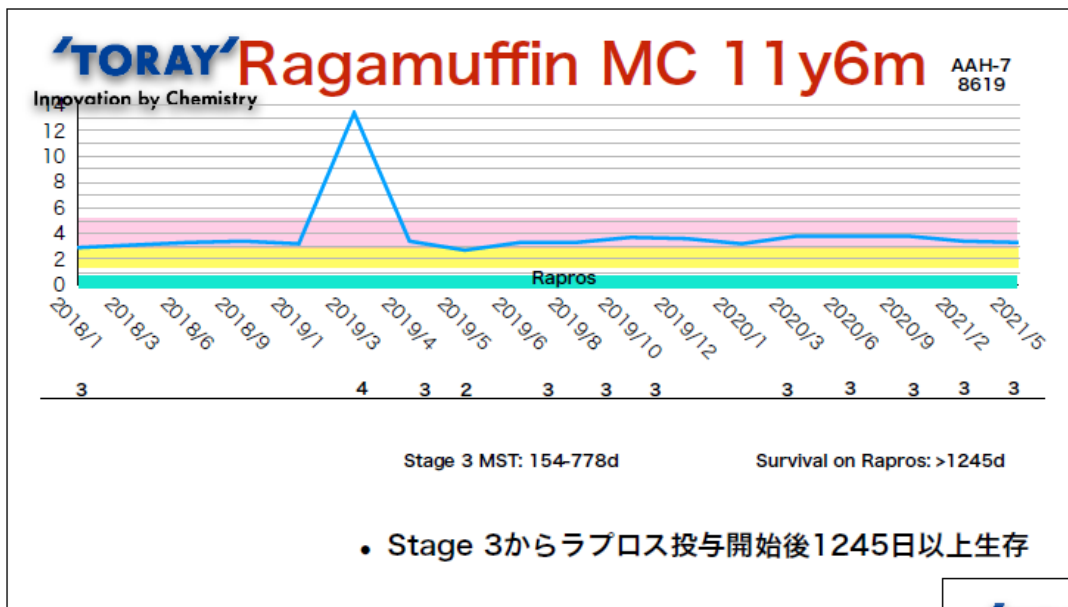
- Rapros 開始時
- 年齢 15歳齢
- IRIS Stage 2

BUN 27 mg/dL 併発疾患 甲状腺機能亢進症
 Cre 1.6 mg/dL 併用薬 チアマゾール



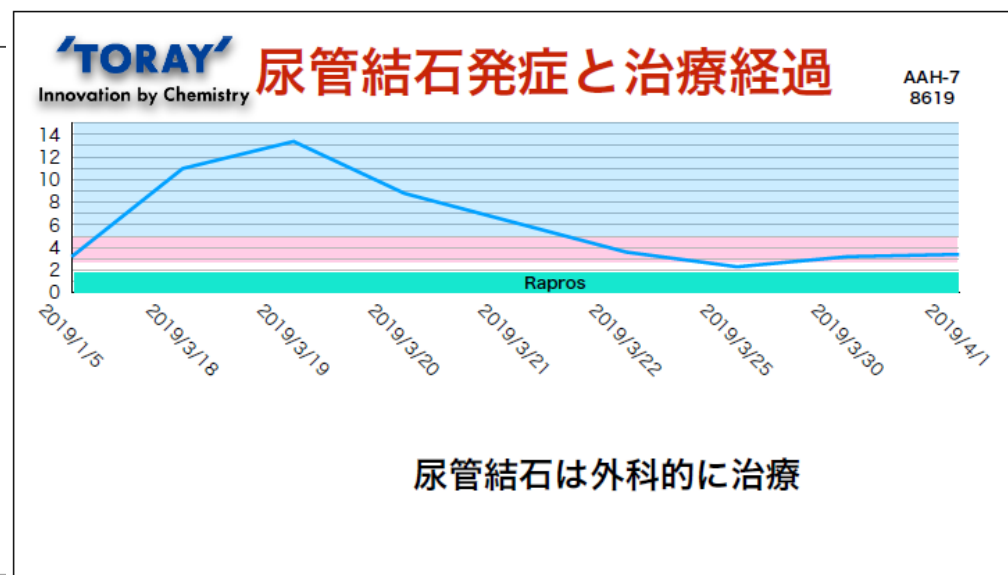
- Rapros 開始時
 - 年齢 17歳齢
 - IRIS Stage 3
- BUN 49 mg/dL 併発疾患 甲状腺機能亢進症
 Cre 3.0 mg/dL 併用薬 なし

尿石症



- Rapros 開始時
- 年齢 8歳齡
- IRIS Stage 3 BUN 31 mg/dL
 Cre 2.9 mg/dL

腎結石
投与期間中に尿管結石による腎後性腎不全発症、治療

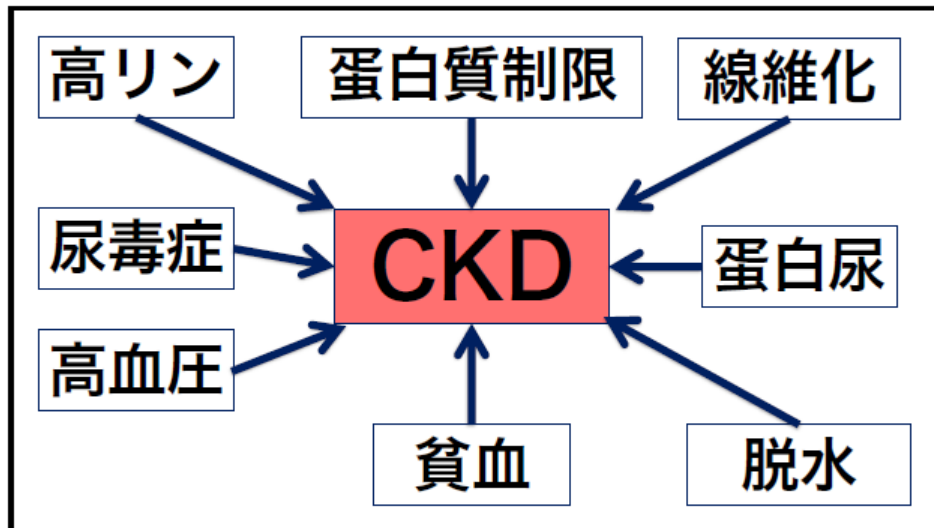


色々なCKD症例へのベラプロスト適応

服部 幸先生

東京猫医療センター 院長
JSFM(猫医学会)理事

JSFM主催 猫の集会2021、WJVF講演
「猫の慢性腎臓病の投薬治療」



ARB・ACEi vs BPS

- それぞれ期待する作用が異なる
 - 適応症例も異なる
- 直接的に効果や予後と比較できない

症例ごとに使い分ける!!

色々なCKDへのベラプロスト適応

猫の集会2021 服部先生講演

テルミサルタンを使用していた症例

症例①：BPSを1116日間使用したCKD猫

品種： DSH
性別： オス（去勢済み）
年齢： 18歳
診断： 慢性腎臓病
既往歴： アレルギー性皮膚炎（プレドニゾン、アポキル）
治療： テルミサルタン→ラプロス
食事： 腎臓病療法食 or シニア用総合栄養食

症例①：BPSを1116日間使用したCKD猫

血液検査

PCV	42.3 %	BUN	41 mg/dL
RBC	7.77 M/ μ L	Cre	2.5 mg/dL
HGB	13.1 g/dL	SDMA	16 μ g/dL
MCV	54.0fL	P	4.3 mg/dL
MCH	16.9 pg	Ca	9.8 mg/dL
MCHC	31.0 g/dL	Na	153 mmol/L
PLT	214 K/ μ L	K	4.8 mmol/L
WBC	22300 / μ L	Cl	118 mmol/L

IRIS
CKDステージ

ステージ2

症例①：BPSを1116日間使用したCKD猫

尿検査

エコーガイド下穿刺

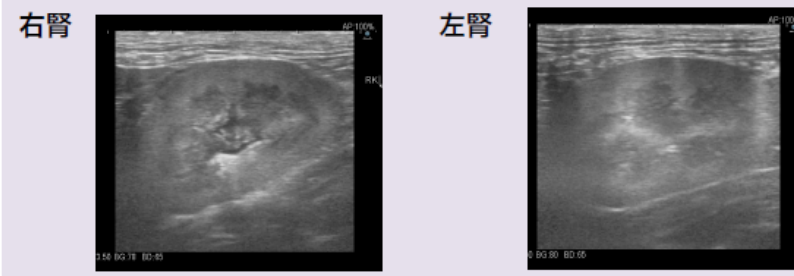
色	淡無色透明
USG	1.012
pH	6
Pro	±
Glu	—
Bill	—
Ket	—
OB	±
沈渣	上皮細胞 5/HPF WBC 3-10/HPF
UPC	0.15

IRIS
CKDサブステージ

非タンパク尿

症例①：BPSを1116日間使用したCKD猫

超音波検査

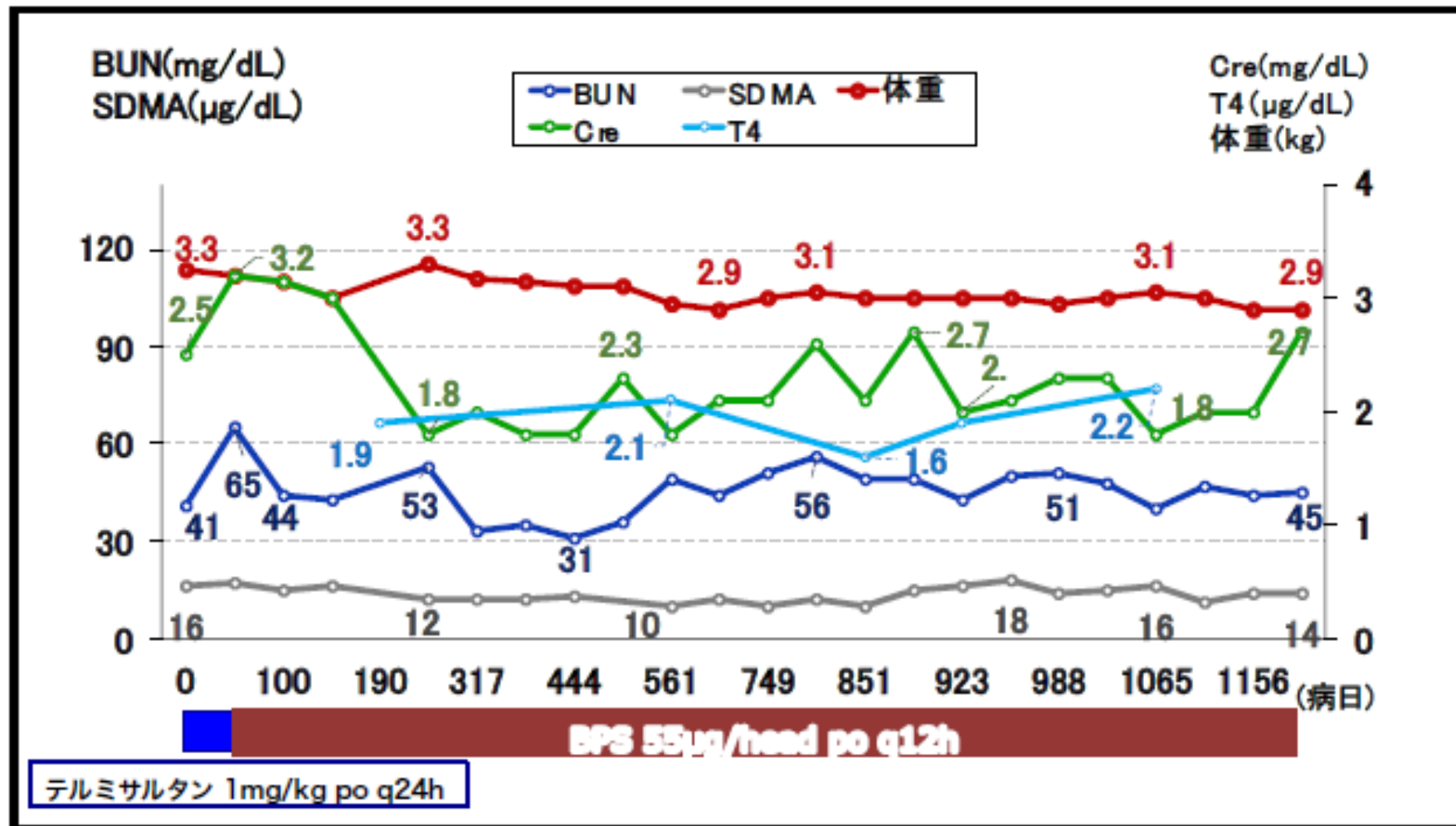


腎臓萎縮（一）
構造やや不明瞭

色々なCKDへのベラプロスト適応

猫の集会2021 服部先生講演

テルミサルタンを使用していた症例



色々なCKDへのベラプロスト適応

テルミサルタンを使用していた症例

症例②

BPS及びテルミサルタンを1567日間使用したCKD猫

品種： DSH
性別： メス（避妊済み）
年齢： 8歳
既往歴： 不明熱（FIPと診断されセカンドオピニオン）
治療： BPS及びテルミサルタン
食事： 腎臓病用療法食（ドライ）

症例②

BPS及びテルミサルタンを1567日間使用したCKD猫

血液検査

IRIS
CKDステージ
ステージ3

PCV	28.6 %	BUN	47.0 mg/dL
RBC	6.41 M/ μ L	Cre	3.5 mg/dL
HGB	9.8 g/dL	P	6.4 mg/dL
MCV	44.6 fL	Ca	11.1 mg/dL
MCH	15.3 pg	Na	164 mmol/L
MCHC	34.3 g/dL	K	5.3 mmol/L
PLT	385 K/ μ L	Cl	110 mmol/L
WBC	16760 / μ L		

症例②

BPS及びテルミサルタンを1567日間使用したCKD猫

尿検査

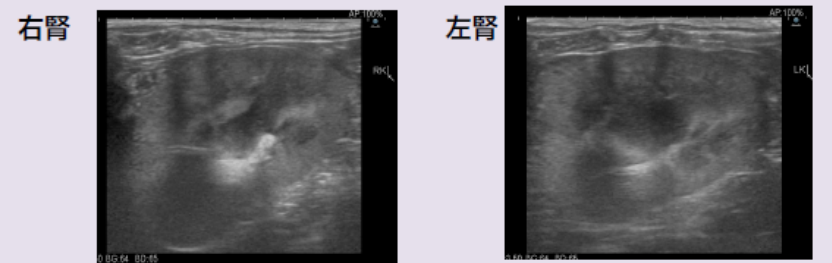
IRIS
CKDサブステージ

境界尿

エコーガイド下穿刺	
色	淡黄色透明
USG	1.019
pH	5
Pro	+
Glu	-
Bill	-
Ket	-
OB	-
沈渣	上皮 1-3/HPF
UPC	0.39

症例② BPS及びテルミサルタンを1567日間使用したCKD猫

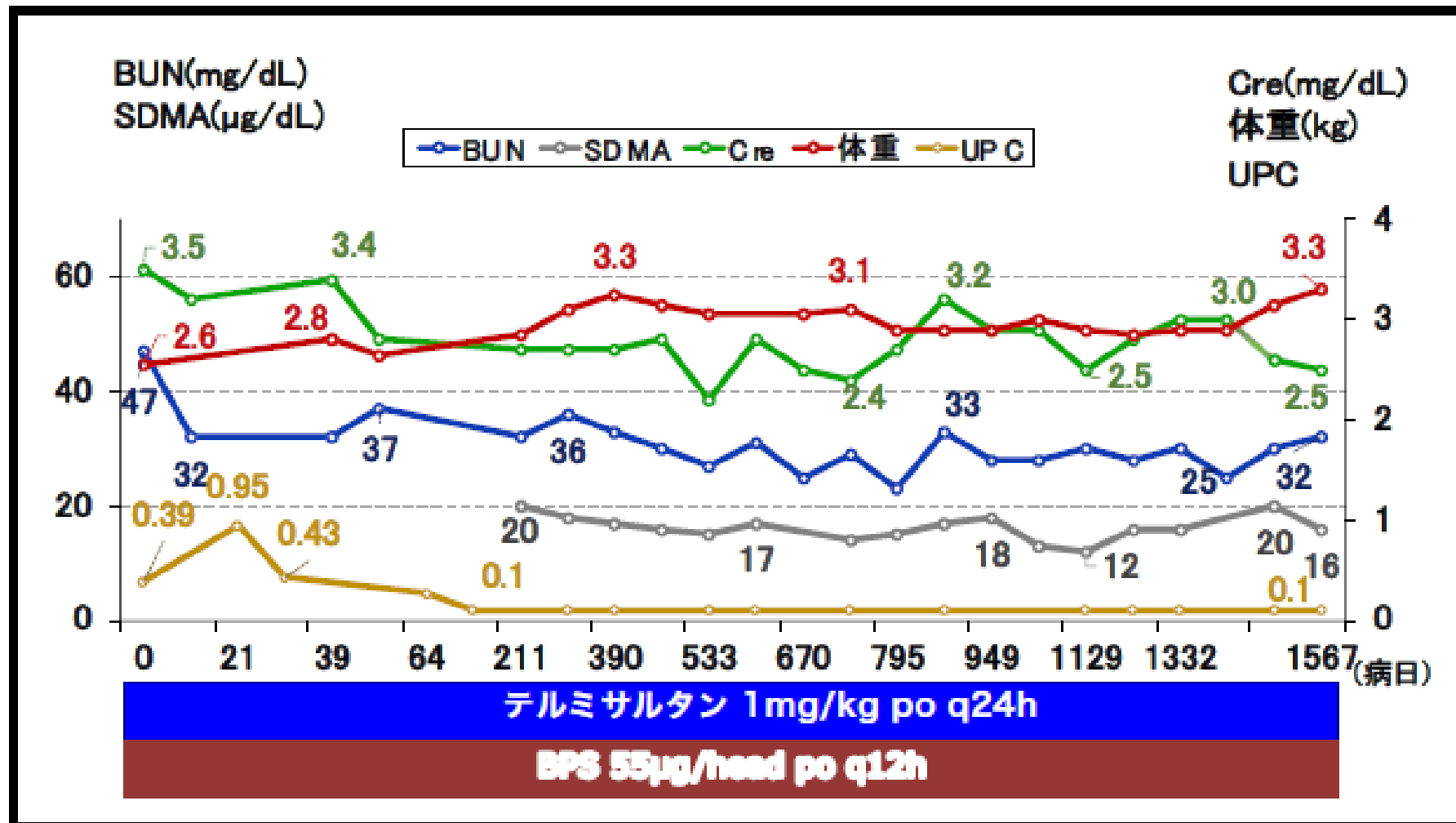
超音波検査



嚢胞、不規則な腎皮質

色々なCKDへのベラプロスト適応

猫の集会2021 服部先生講演



色々なCKDへのベラプロスト適応

猫の集会2021 服部先生講演

症例③

甲状腺機能亢進症を併用したCKD猫

品種： Mix
 性別： メス（去勢済み）
 年齢： 20歳
 既往歴： 甲状腺機能亢進症
 治療： メルカゾール
 食事： シニア用総合栄養食

症例③：甲状腺機能亢進症を併用したCKD猫

血液検査

IRIS
 CKDステージ
 ステージ1

PCV	36.3 %	BUN	39 mg/dL
RBC	7.98 M/ μ L	Cre	1.5 mg/dL
HGB	12.1 g/dL	P	4.4 mg/dL
MCV	45.5 fL	Ca	10.1 mg/dL
MCH	15.2 pg	Na	157 mmol/L
MCHC	33.3 g/dL	K	3.5 mmol/L
PLT	262 K/ μ L	Cl	122 mmol/L
WBC	8410 / μ L	T4	13.6 μ g/dL

症例③：甲状腺機能亢進症を併用したCKD猫

尿検査

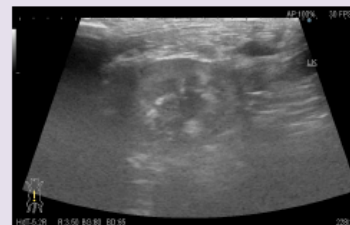
IRIS
 CKDサブステージ
 非タンパク尿

エコーガイド下穿刺	
色	淡無色透明
USG	1.014
pH	5
Pro	±
Glu	-
Bill	-
Ket	-
OB	+
沈渣	RBC 5/HPF WBC 0-1/HPF
UPC	0.12

症例③：甲状腺機能亢進症を併用したCKD猫

超音波検査

右腎



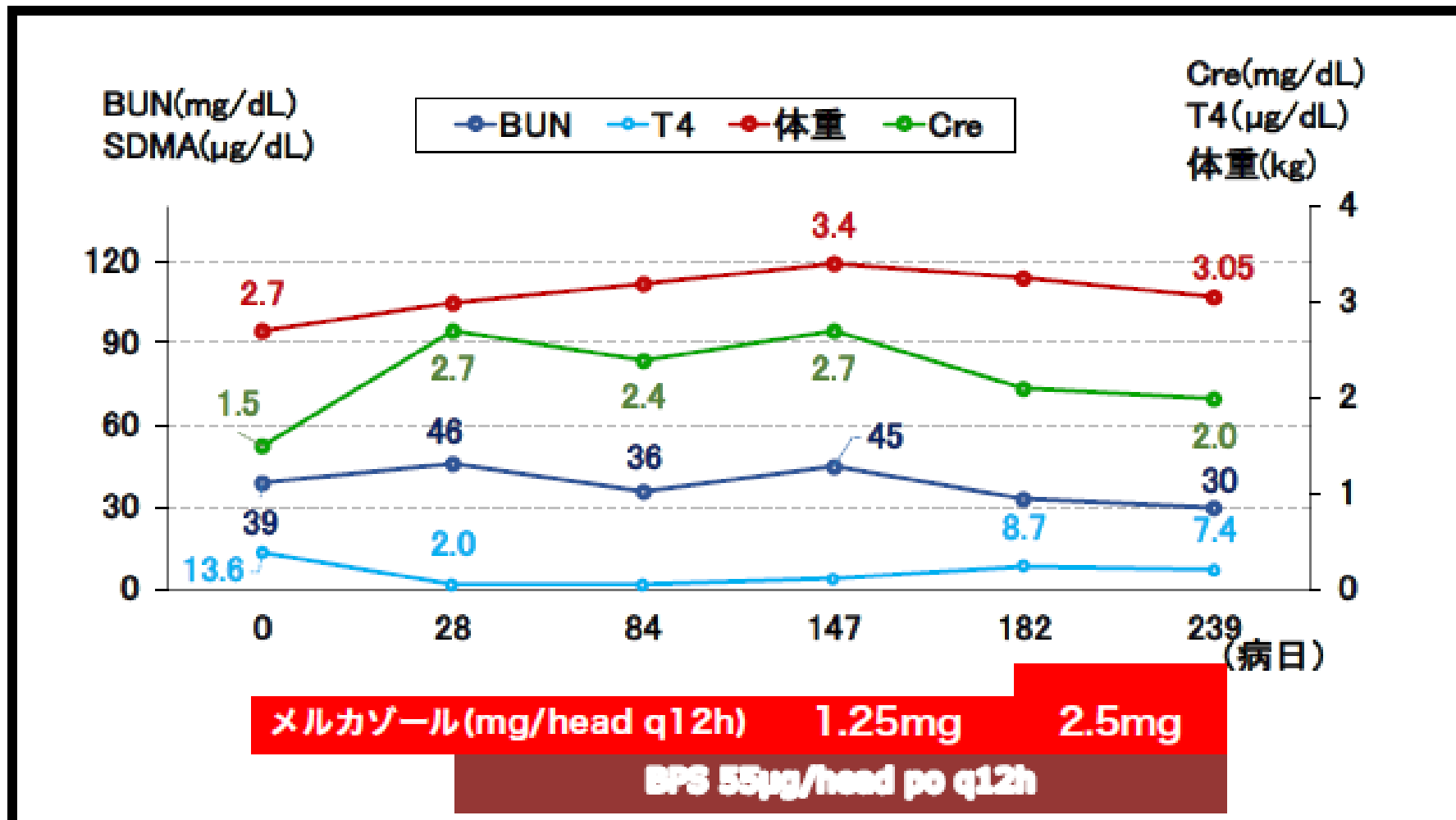
左腎



右腎の萎縮

色々なCKDへのベラプロスト適応

猫の集会2021 服部先生講演



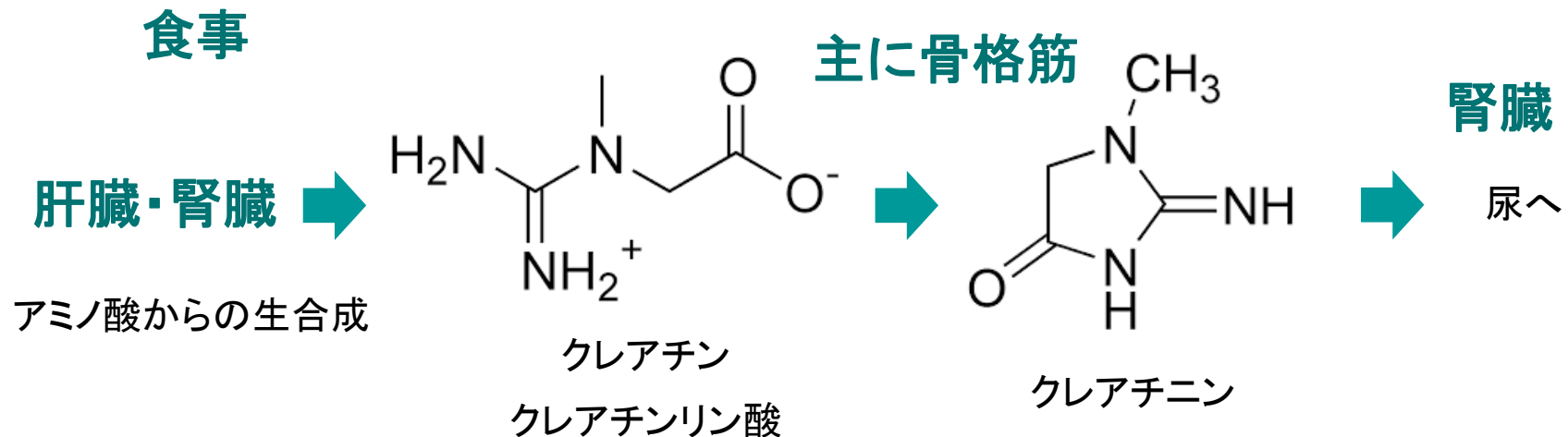


荻谷動物病院グループ

ネコの慢性腎臓病の薬物療法～ACEI、ARB、ベラプロスト～
治療薬の選択と治療の実際～実際の症例をもとに～

荻谷動物病院グループ市川総合病院
院長 伊藤 裕行

血清クレアチニン値を解釈する際の注意点



血清クレアチニン値は腎機能の指標であるだけでなく、
筋肉量の指標でもある

「血清クレアチニン値が上がった、高かった」

筋肉損傷がなければ腎機能障害を示す(腎前性・腎後性の鑑別は必要)

「血清クレアチニン値が下がった、低かった」⇒2つの解釈

- ①腎機能が良くて低いのか？
- ②低栄養状態(摂食量の低下、筋肉量の減少など)により低いのか？

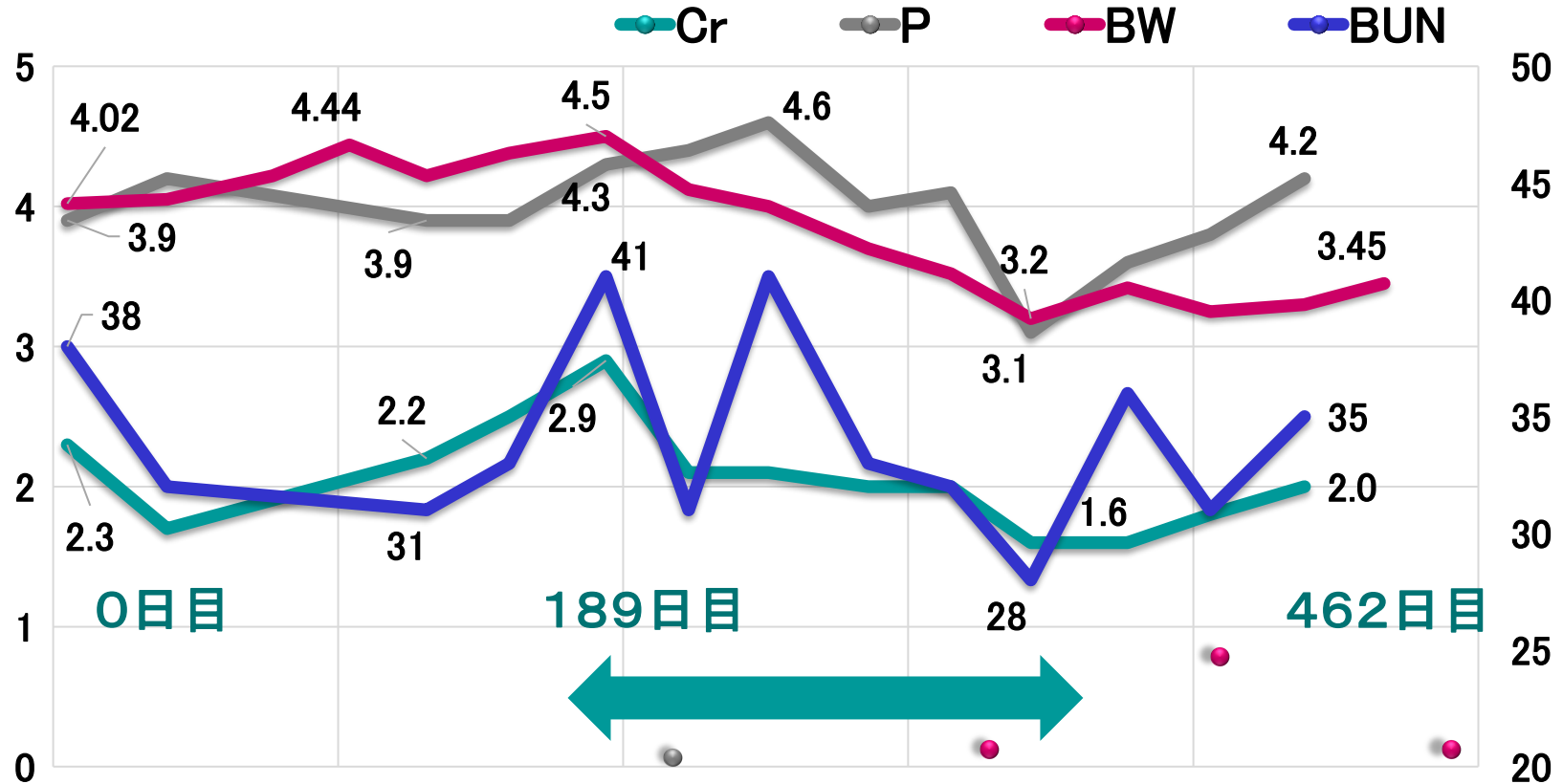
CKDの猫における体重減少・削瘦の発生

著者	年	頭数(n)	CKDの猫における発生率	
体重減少				
DiBartola et al	1987年	74	体重減少	79.1%
Elliot et al	1998年	80	体重減少	42.3–51.3%
Goldstein et al	1999年	38	体重減少	81.6%
			5–10%体重減少	47.4%
			>10%体重減少	34.2%
Boyd et al	2008年	211	体重減少	67%
Greene et al	2014年	502	>25%体重減少	38%
			CKD診断までの12ヶ月間の体重減少率	–10.8%
削瘦				
Dibartola et al	1987年	74	痩せ(Emaciation)	44.1%
Elliot et al	1998年	80	削瘦(Thin)	35.9–80.8%
Greene et al	2014年	597	削瘦(Thin)	66%
			理想的(Ideal)	8%
			過体重(Heavy)	26%

体重減少・削瘦はCKDの猫によく見られる徴候である

体重減少があるとCKDの重症度評価に注意が必要

18歳, 去勢雄, 雑種, IRISステージ2



体重減少と腎機能マーカー（Cr、P、BUN）の低下が相関

全身削瘦は予後評価の指標となるか

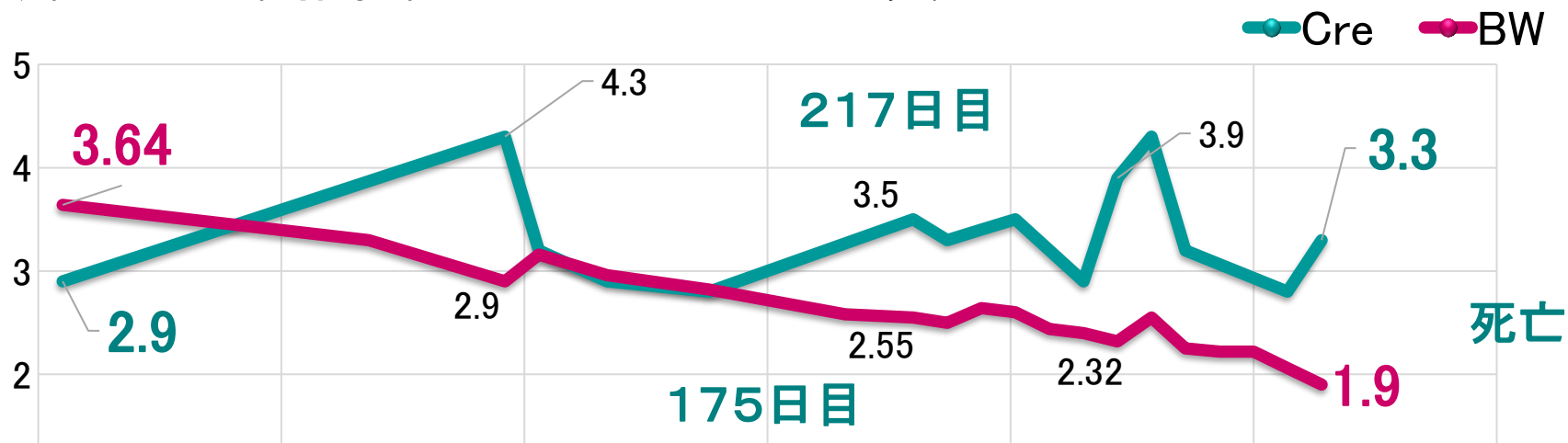


進行ステージでは全身削瘦がみられる

IRISガイドライン(2016年版)

- 嘔吐・食欲不振・体重減少⇒制吐剤、食欲刺激剤の使用
- タンパク質およびカロリー摂取不足に対する予防対策（経皮的胃瘻チューブの使用も考慮）

13歳, 避妊雌, 雑種, IRISステージ3 (写真とは異なる)



臨床的所感として体重減少と死亡は相関
腎機能マーカーだけでなく体重減少や削瘦度も合わせて確認すべき

先行研究:

CKDの猫では体重減少は生存に影響するリスクファクター

目的: CKDを発症した猫の生存期間に影響するリスクファクターの特定

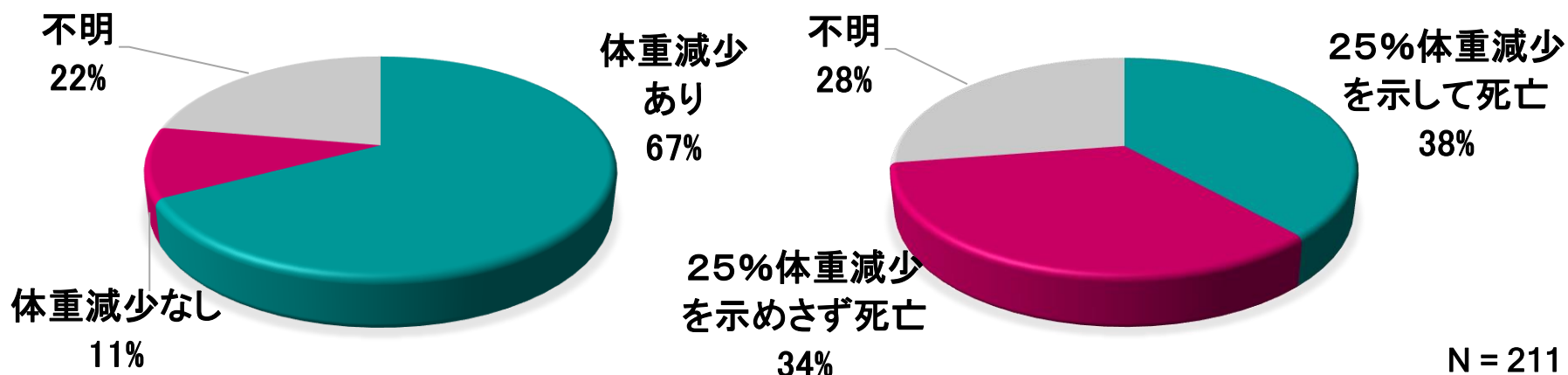
試験デザイン: 後向き観察研究

対象: 血清クレアチニン > 2.3 mg/dL

症例: 733頭のうち組入れ基準に合致した211頭を選択

原著をもとに作成

Boyd LM et al. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 1111-1117.



	頭数	中央生存期間	分布
体重減少あり	142	401日	233-601日
25%体重減少あり	81	83日	56-194日
IRIS2b (Cre2.3-2.8)	78	1151日	2-3107日
IRISステージ3 (Cre2.9-5.0)	69	778日	22-2100日
IRISステージ4 (Cre>5.0)	64	103日	1-1920日

CKDの猫における体重減少・削瘦の原因

体重減少・削瘦(除脂肪体重LBMの低下)の原因

1. エネルギー消費量の増加 (Increased Energy Requirements)
2. 栄養吸収の障害 (Decreased Nutrient Absorption)
3. エネルギー摂取量の減少 (Decreased Energy Intake)

著者	年	頭数(n)	CKDの猫における発生率	
食欲低下				
DiBartola et al	1987年	74	食欲不振 (Anorexia)	87.5%
Elliot et al	1998年	80	食欲低下 (Poor appetite)	43.6-92.3%
Goldstein et al	1999年	38	何らかの食欲低下	71%
			食欲低下 (Decreased appetite)	29%
			食欲不振 (Anorexia)	42%
King et al	2007年	190	食欲低下 (Decreased appetite)	41.4%
Greene et al	2014年	1230	食欲低下 (Decreased appetite)	20.9%
Markovich et al	2015年	1079	食欲異常 (Abnormal appetite)	43%

CKDの猫では食欲低下が体重減少・削瘦の原因となる

慢性腎臓病ネコにおけるRAAS阻害薬とベラプロストの 体重維持と生存率への効果の比較:後ろ向き観察研究

目的: RAAS阻害薬およびベラプロストの臨床効果を比較検討する

対象: 以下の条件を満たしていること

1. **選択基準:** 以下の項目に該当すること。

- (1) 2014年1月～2019年10月に苅谷動物病院グループ市川総合病院(電子カルテ導入、全症例データ登録済)を受診し、治療介入が必要な慢性腎臓病と診断される
- (2) RAAS阻害薬またはベラプロストを5ヶ月以上継続して投与されている
- (3) 治療開始時の血清クレアチニン値が2.0mg/dL以上、5.0mg/dL未満

2. **除外基準:** 以下の症例は対象としない

- (1) RAAS阻害薬とベラプロストを併用して投与されている
- (2) 治療開始時の年齢が6歳未満
- (3) 悪性腫瘍(例:リンパ腫、扁平上皮癌など)、内分泌疾患(例:糖尿病、甲状腺機能亢進症など)、急性肝炎(血清ALT値300IU/L以上)、急性膵炎(血清膵特異的リパーゼ値異常)および重度心不全(強心剤、βブロッカー使用)を合併している
- (4) 観察結果に影響を及ぼす腎泌尿器疾患(例:多発性嚢胞腎、腎結石など)が認められる
- (5) 食欲増進剤としてミルタザピンが継続投与されている

**血清クレアチニン値が2.0～5.0mg/dL、5ヶ月以上継続投与した症例を選択
若齢、観察結果に影響する併発疾患はすべて除外**

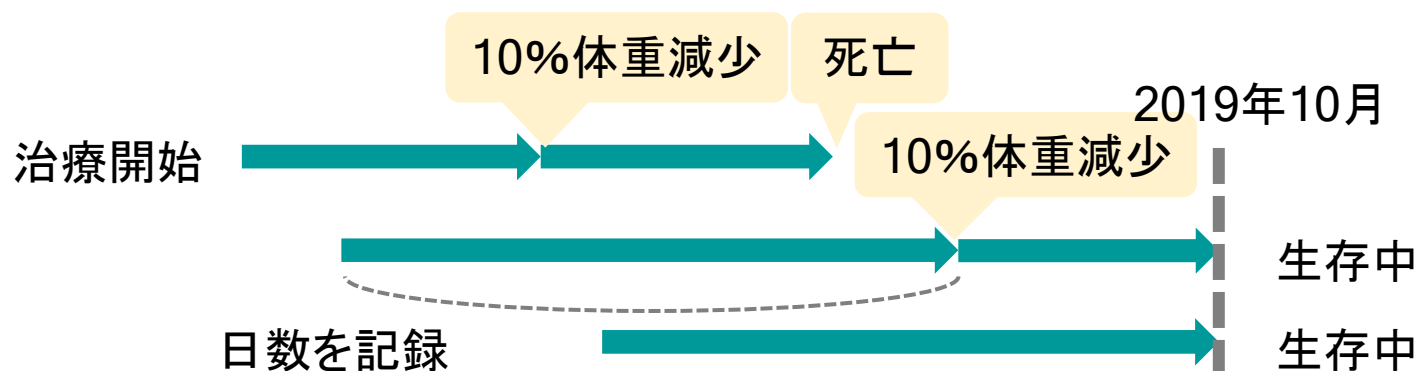
観察・評価項目

1. 背景要因

治療開始時の品種、年齢、性別、血清クレアチニン値、血清尿素窒素値、血清リン値、体重、尿比重、尿蛋白(尿スティック検査)および高血圧症に伴う臨床症状の有無を記録する
また、治療期間中の皮下輸液療法(週1回以上)、腎臓病用療法食、リン吸着剤および炭素系吸着剤の併用の有無を記録する

2. 評価項目

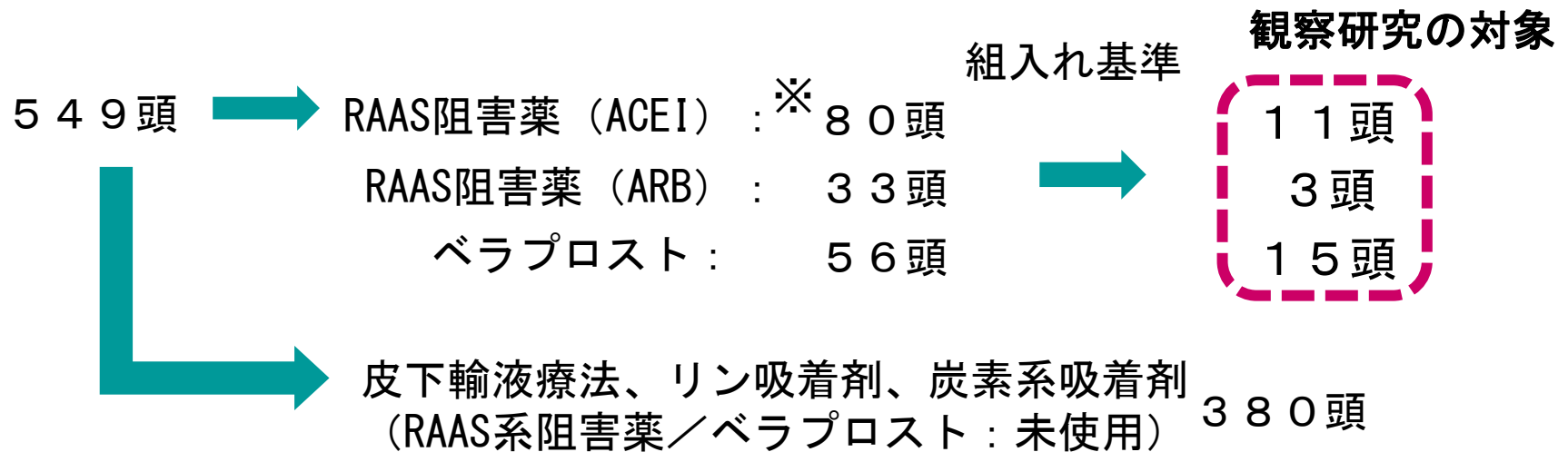
治療期間中の死亡日、体重を記録する。アウトカムを死亡と10%体重減少とし、アウトカムが観察された日数(治療開始日を起点とする)を記録する



RAAS阻害薬群とベラプロスト群の2群に割付け
背景要因の違い、生存率および体重維持効果について比較検討

結果：観察研究の対象

2014年1月～2019年10月に、当院を受診した3,563頭のうち、慢性腎臓病と診断されて治療を受けた猫（食事療法単独は除く）

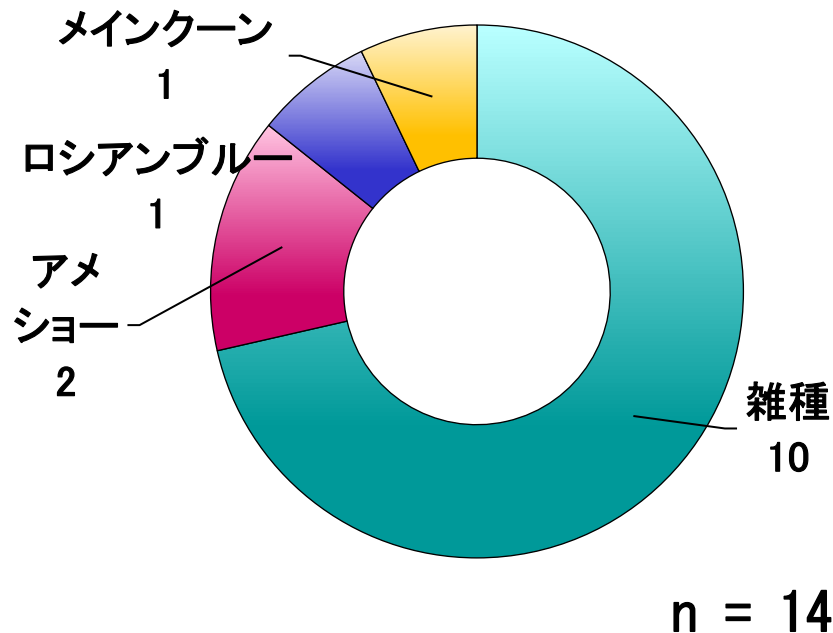


※1回でも処方記録があるとカウント（継続使用とは限らない）

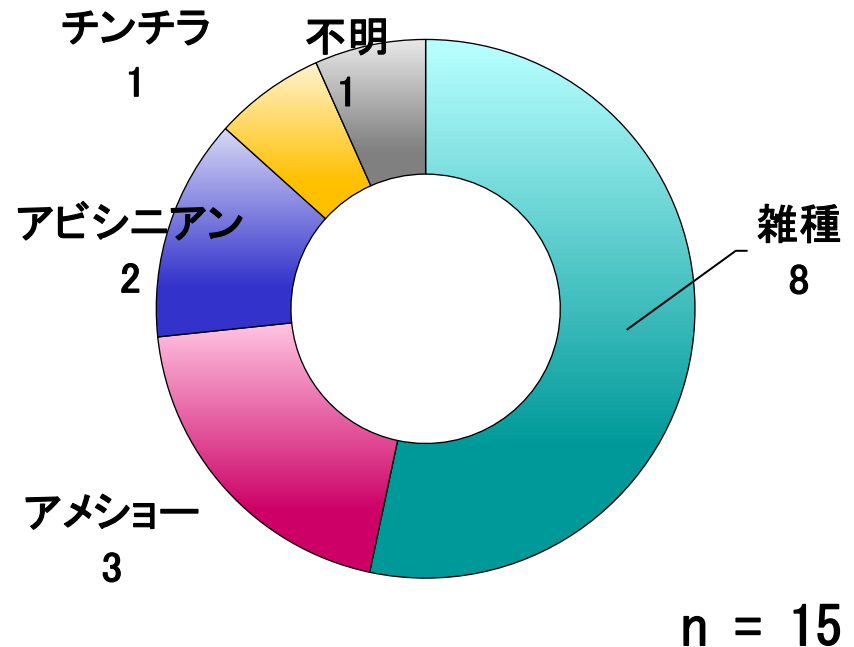
RAAS阻害薬群14頭とベラプロスト群15頭を対象とする

結果: 背景要因(治療開始時)の比較検討 品種

RAAS阻害薬群



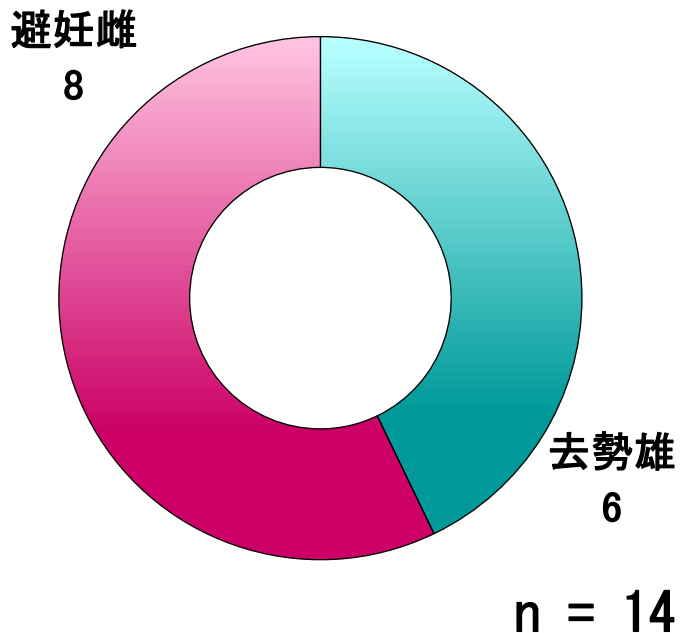
ベラプロスト群



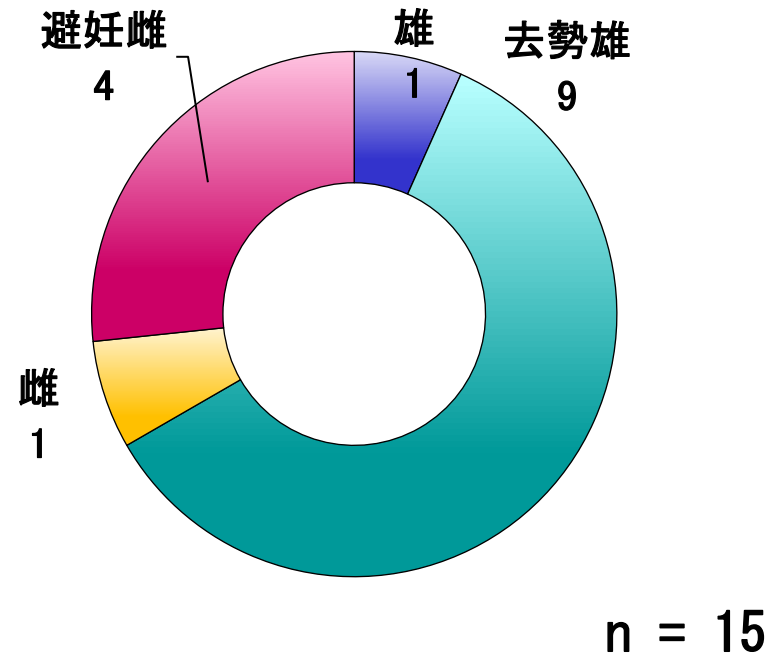
雑種は、RAAS阻害薬群で71.4%、ベラプロスト群で53.3%
選択バイアスなし(p=0.450、Fisher正確確率検定)

結果：背景要因（治療開始時）の比較検討 性別

RAAS阻害薬群



ベラプロスト群



雄は、RAAS阻害薬群で42.9%、ベラプロスト群で66.6%
選択バイアスなし ($p=0.272$ 、Fisher正確確率検定)

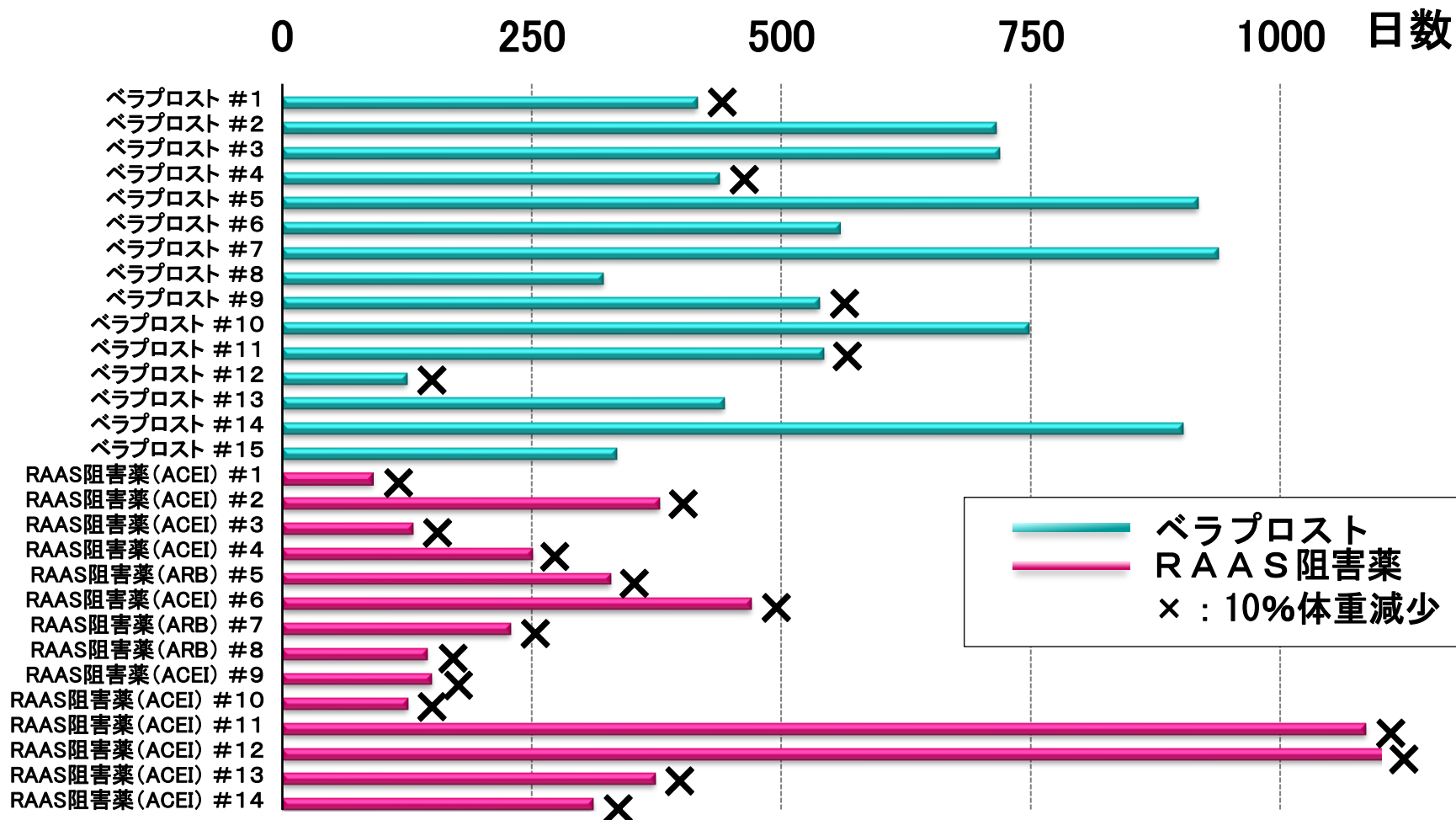
※ アニコム家庭どうぶつ白書2013によると、猫の平均寿命は雄14.3歳、雌15.2歳

結果：背景要因（治療開始時）の比較検討

	RAAS阻害薬群（14頭）	ベラプロスト群（15頭）	P値
年齢（年）	12.9（9.9－15.8）	12.9（9.1－16.7）	0.994
血清クレアチニン （mg/dL）	3.0（2.3－3.6）	3.1（2.4－3.8）	0.613
血中尿素窒素 （mg/dL）	42.2（28.1－56.3）	30.7（19.9－41.5）	0.020*
血清リン （mg/dL）	4.5（3.5－5.5）	4.3（3.7－4.9）	0.567
体重（kg）	3.9（2.3－5.5）	4.5（3.6－5.5）	0.180
尿比重	1.018（1.012－25）	1.020（1.012－29）	0.514
尿蛋白	15%（2/13）	17%（2/12）	0.226
高血圧	14%（2/14）	0%（0/15）	0.224
皮下輸液	50%（7/14）	47%（7/15）	0.858
腎臓食	71%（10/14）	73%（11/15）	>0.99
リン吸着剤	36%（5/14）	0%（0/15）	0.017*
炭素系吸着剤	21%（3/14）	13%（2/15）	0.650

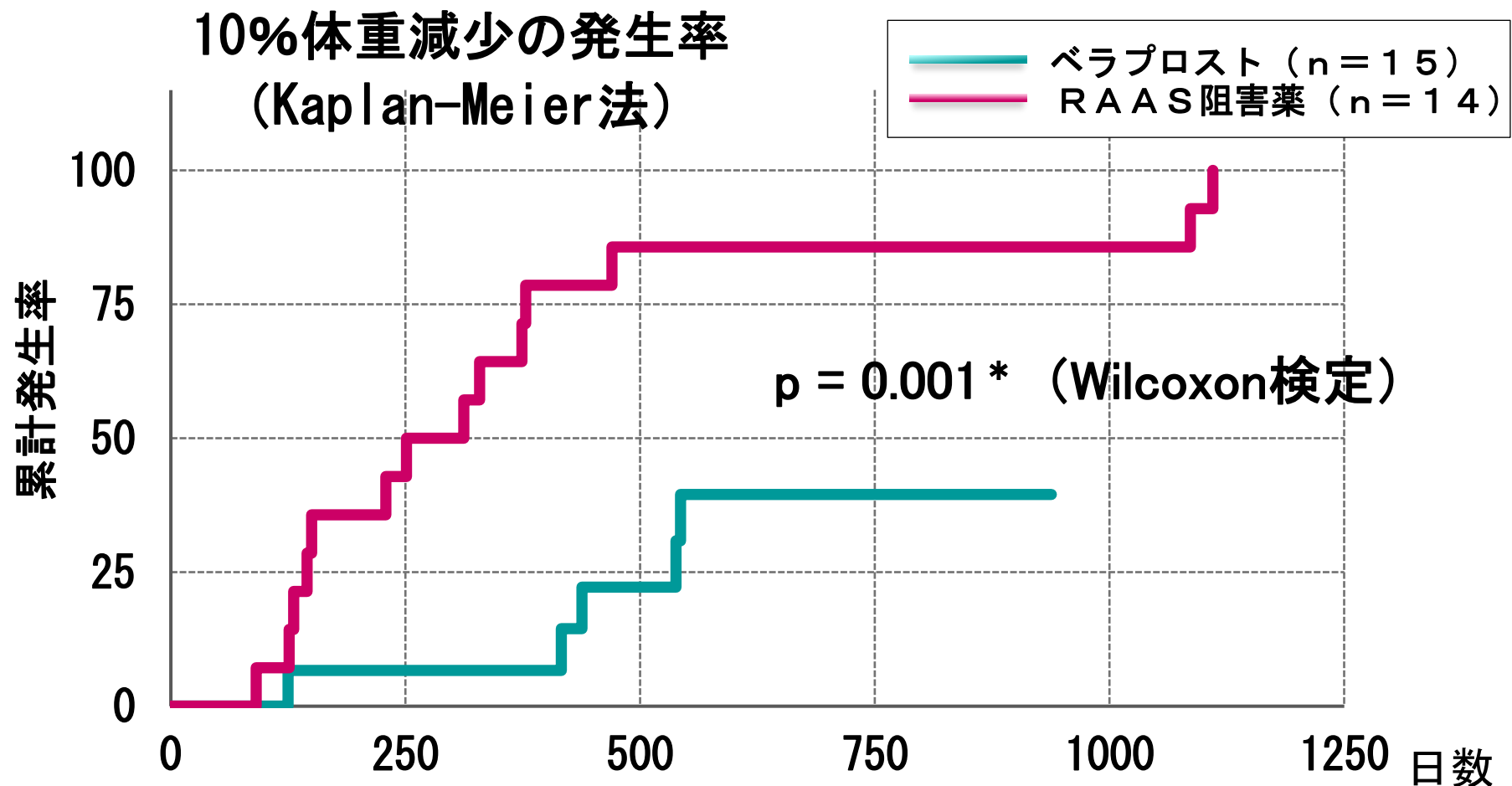
血中尿素窒素値、リン吸着剤の併用率以外、有意差（ $p < 0.05$ ）は認められず、背景要因は近似していた

結果：体重減少の発生リスクの比較検討



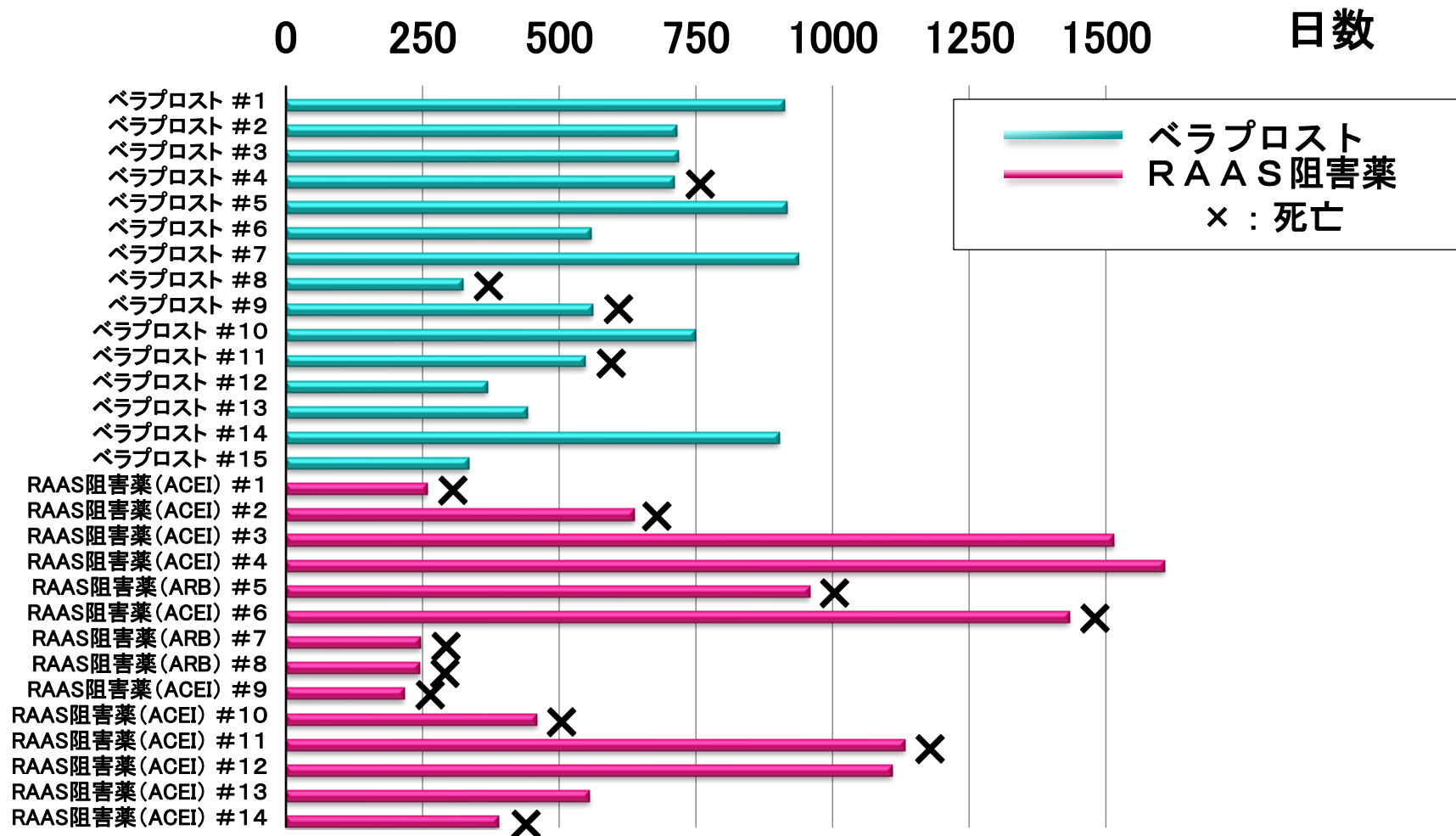
ベラプロスト群で5/15頭、RAAS阻害薬群で14/14頭に
10%体重減少が確認された

結果：体重減少の発生リスクの比較検討



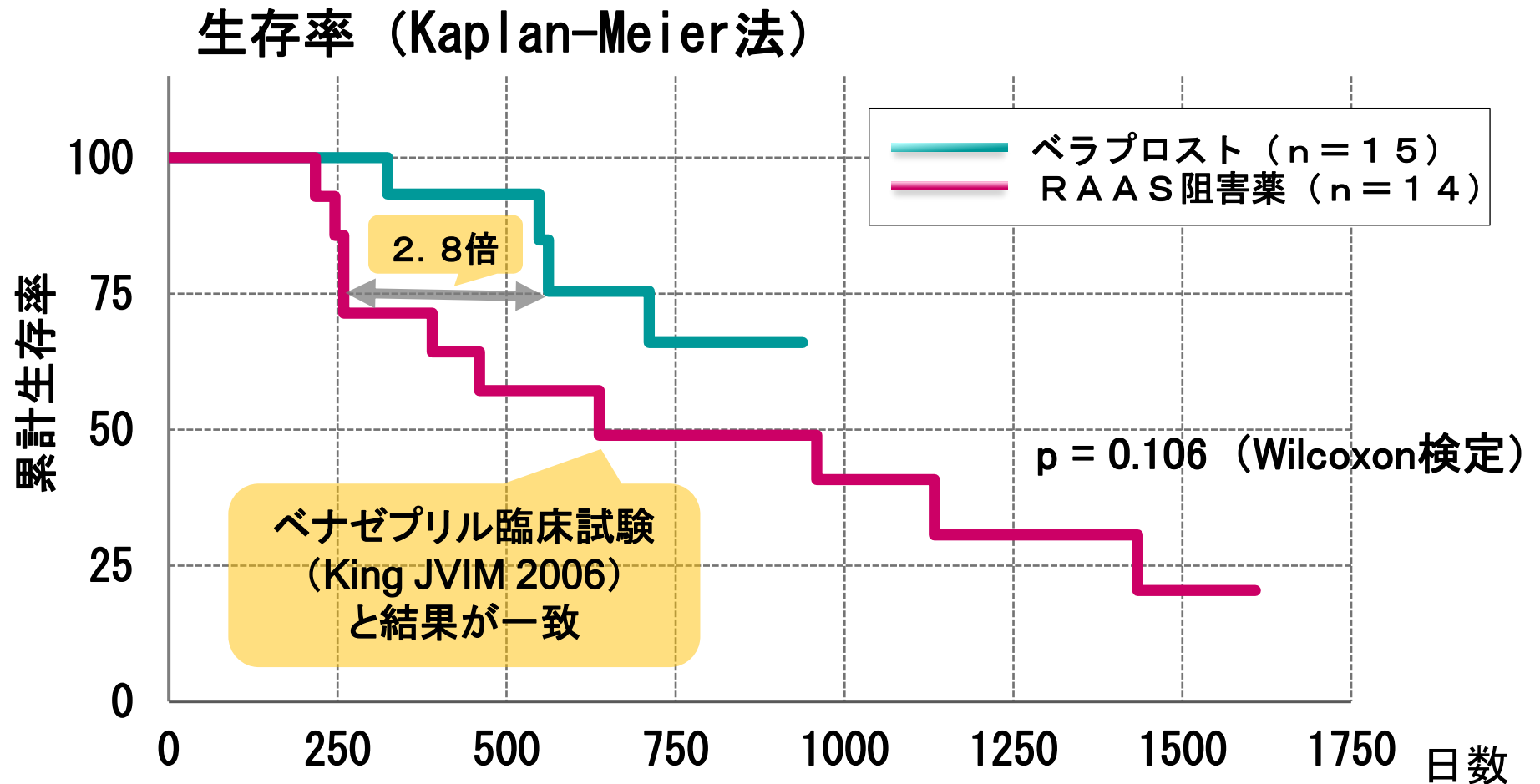
ベラプロスト群はRAAS阻害薬と比較して予後が良好だった

結果：生存率の比較検討



ベラプロスト群で4/15頭、RAAS阻害薬群で10/14頭に死亡が確認された

結果：生存率の比較検討



ベラプロスト群はRAAS阻害薬群と比較して予後が良好な傾向を示した
75%生存期間はRAAS阻害薬群が259日、ベラプロストが711日(群間の対比:2.8倍)

結論

猫のCKDに対するRAAS阻害薬およびベラプロストの臨床効果に関する後ろ向き観察研究

対象：背景要因が近似した猫CKD29頭

RAAS阻害薬またはベラプロストを長期間投与
(RAAS阻害薬：5ヶ月～4年間、ベラプロスト：6ヶ月～2年6ヶ月間)



↓

死亡日および体重推移の記録をもとに、
生存率や10%体重減少の発生リスクをKaplan-Meier法により比較検討

↓

RAAS阻害薬群よりベラプロスト群の方が
統計学的な有意差をもって体重の維持効果が高いことがわかった
また、生存率は良好な傾向を示した

本研究の限界 (Limitation)

1. 観察期間

RAAS阻害薬の最長投与期間は4年間であるのに対し、ベラプロストナトリウムは2年6ヶ月間と短く、最終的な結論を導くためには、今後、1年間以上の前向き観察研究が必要となる。

2. 薬剤選択の基準

ベラプロストナトリウムが使用可能となった2017年4月以降について、主治医による薬剤選択の基準が明確でない。

3. 尿タンパクおよび高血圧症の検査方法

背景要因のうち、尿タンパクについては、国際学会等が推奨する尿タンパク・クレアチニン比 (UPC) 検査による結果ではなく尿スティック検査によるものである。また、高血圧症については、血圧測定の結果ではなく、臨床症状や一般検査での異常所見の有無に基づき診断している。



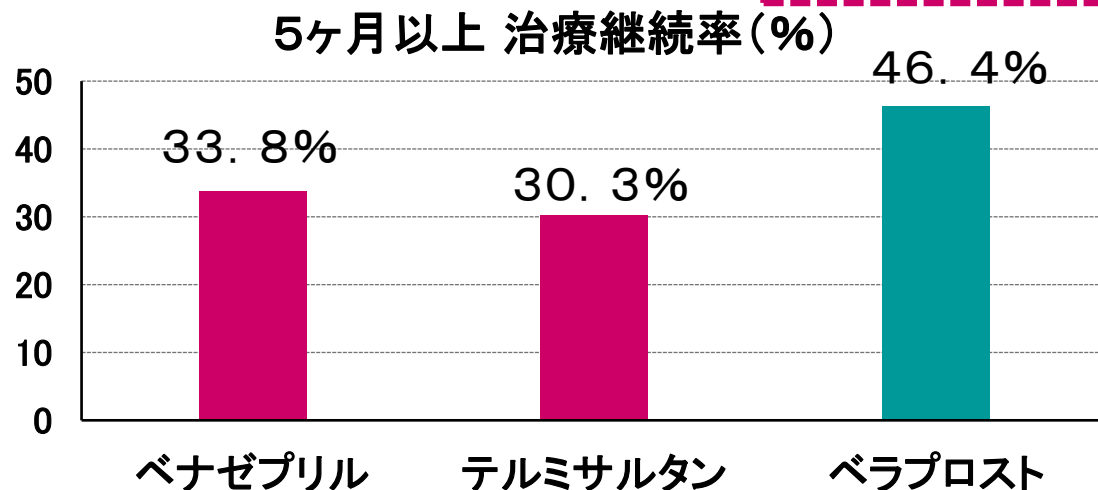
以上を踏まえた上で、結果を解釈すべき



参考：治療継続率の比較

入症基準を満たさない症例も含めてCKD猫169頭の治療継続率を比較

治療薬	頭数	剤形	用法	薬価	結果	
					5ヶ月以上治療継続	非継続
ベナゼプリル	80頭	フレーバー錠	1日1回	低	27頭	53頭
テルミサルタン	33頭	液剤	1日1回	中	10頭	23頭
ベラプロスト	56頭	普通錠	1日2回	高	26頭	30頭



剤形、用法、薬価の違いは治療継続率に影響しなかった

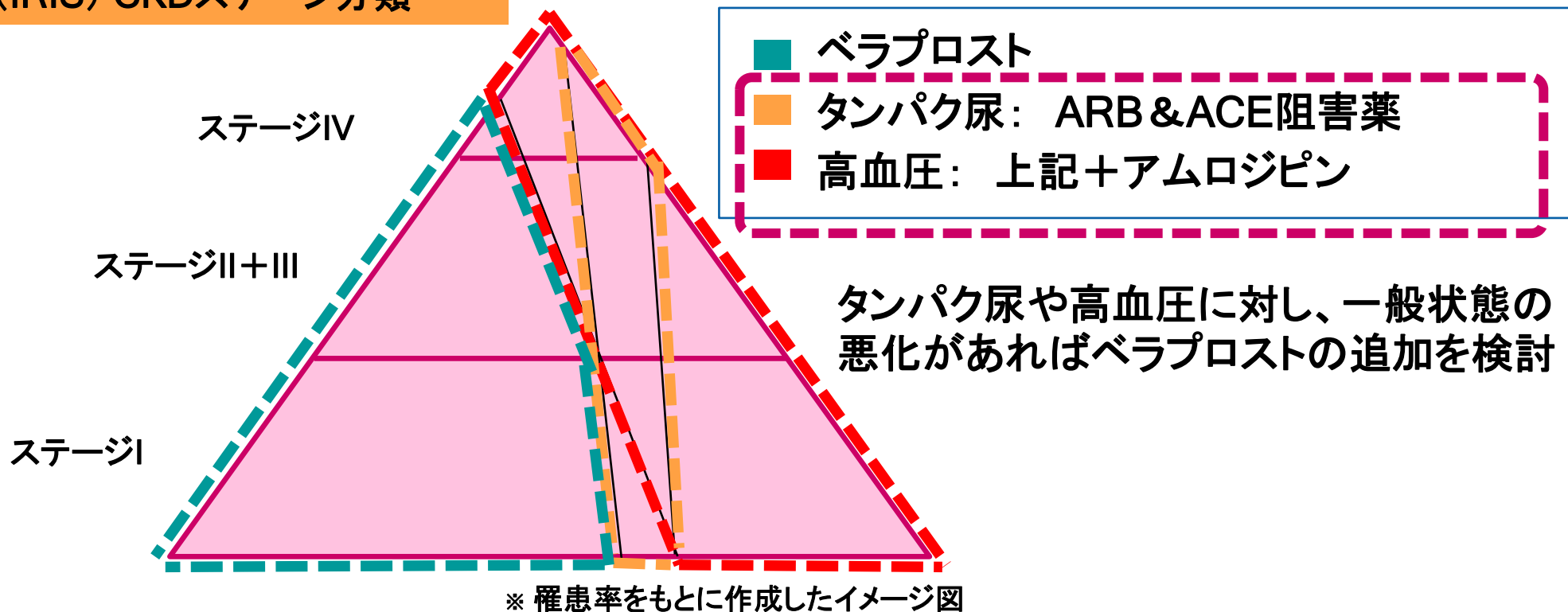
私の考える猫慢性腎臓病の薬剤選択

国際学会の指針によると、CKD猫(高窒素血症を伴う)では

- ・ タンパク尿は、UPCが0.4以上の場合には治療すべき
- ・ 高血圧症は、血圧160mmHg以上だと臓器障害を生じる

国際獣医腎臓病研究グループ
(IRIS) CKDステージ分類

食事療法や脱水補正は基本として

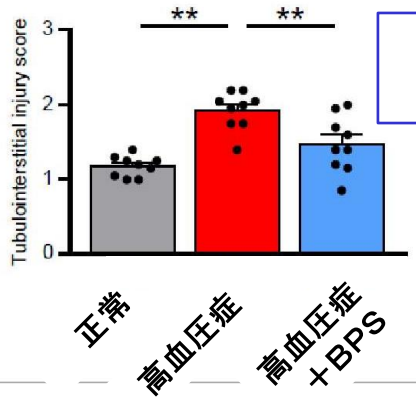
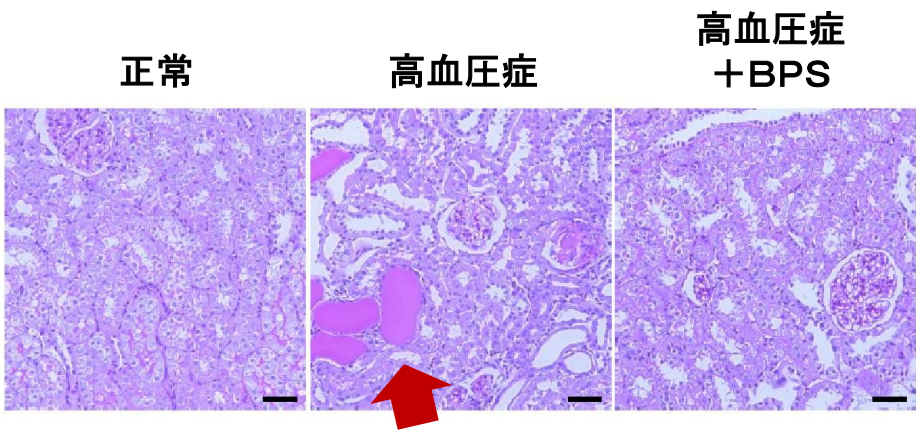
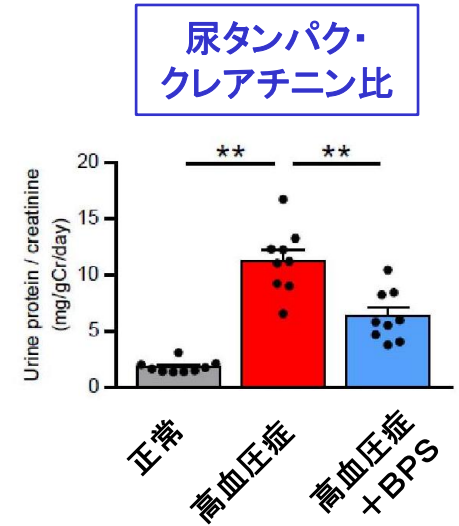
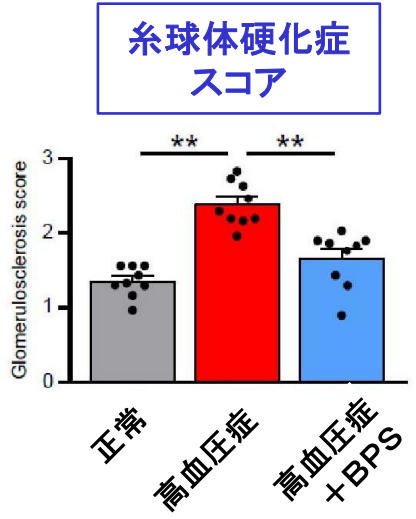
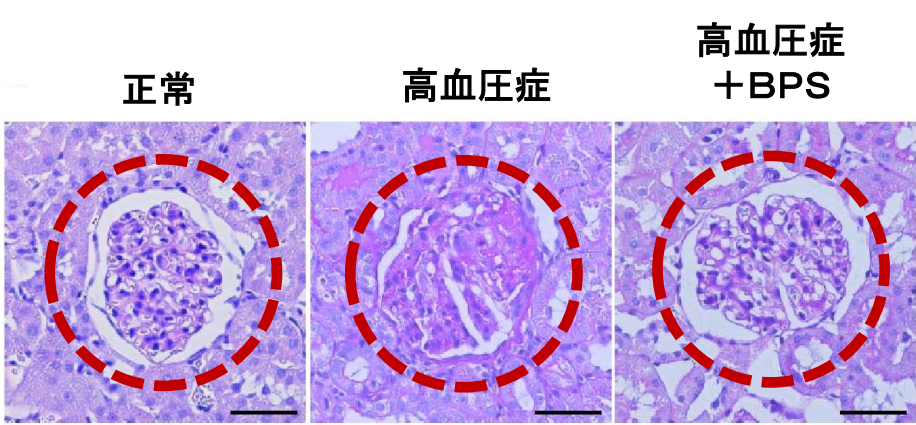


高血圧ラットにおけるBPSの腎保護効果

東京大学の先端科学技術センターからBPSに関する新たな論文が発表

Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 4433

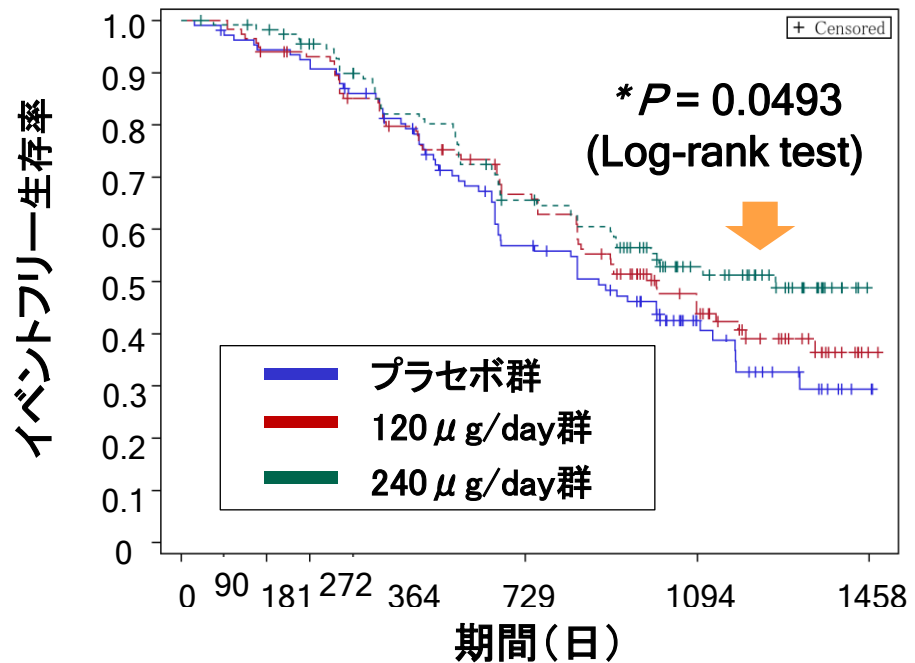
高血圧症ラット(食塩感受性)に対してBPSを3週間投与



医学：CKDにおけるBPS臨床試験（CASSIOPEIR試験）

Ther Apher Dial. 2020 Dec 19.

試験デザイン：プラセボ対照無作為二重盲検比較試験
 対象：非糖尿病性の原発性糸球体疾患または腎硬化症の日本人患者
 割付：プラセボ、BPS 120 μg/日、240 μg/日
 評価項目：透析導入、腎移植、SCr ≥ 6.0 mg/dLへの増加
 試験期間：2～4年間（延長あり）



プラセボ群	108	105	101	99	91	55	23	2
120μg/day群	116	116	108	105	95	70	34	1
240μg/day群	115	113	110	103	95	66	32	0

	Placebo	TRK-100STP 120 μg	TRK-100STP 240 μg
収縮期 0日目	128.7 (14.9)	128.0 (12.0)	130.0 (14.2)
収縮期 試験終了時	132.9 (17.2)	130.4 (16.5)	130.9 (16.6)
拡張期 0日目	76.5 (10.7)	75.7 (8.5)	75.8 (9.4)
拡張期 試験終了時	76.5 (10.6)	75.2 (10.0)	74.8 (11.4)

血圧に有意差なし

生存率が用量依存的に改善した

猫の尿管閉塞 外科的治療介入後にベラプロストを投与した症例 ▶

クリニックノート誌184号

外科的治療介入後にベラプロストを 長期投与した猫の尿管閉塞 3 症例



青木 大
あおき動物病院



著者: 青木 大先生
あおき動物病院院長、獣医腎泌尿器学会理事

海外の報告: 急性腎障害の猫は予後が悪い

血液透析を実施した急性腎障害の猫
(43%は尿路閉塞による)

退院後30日目の生存率48%

退院後365日目の生存率38%

中央生存期間7日(0~835日)

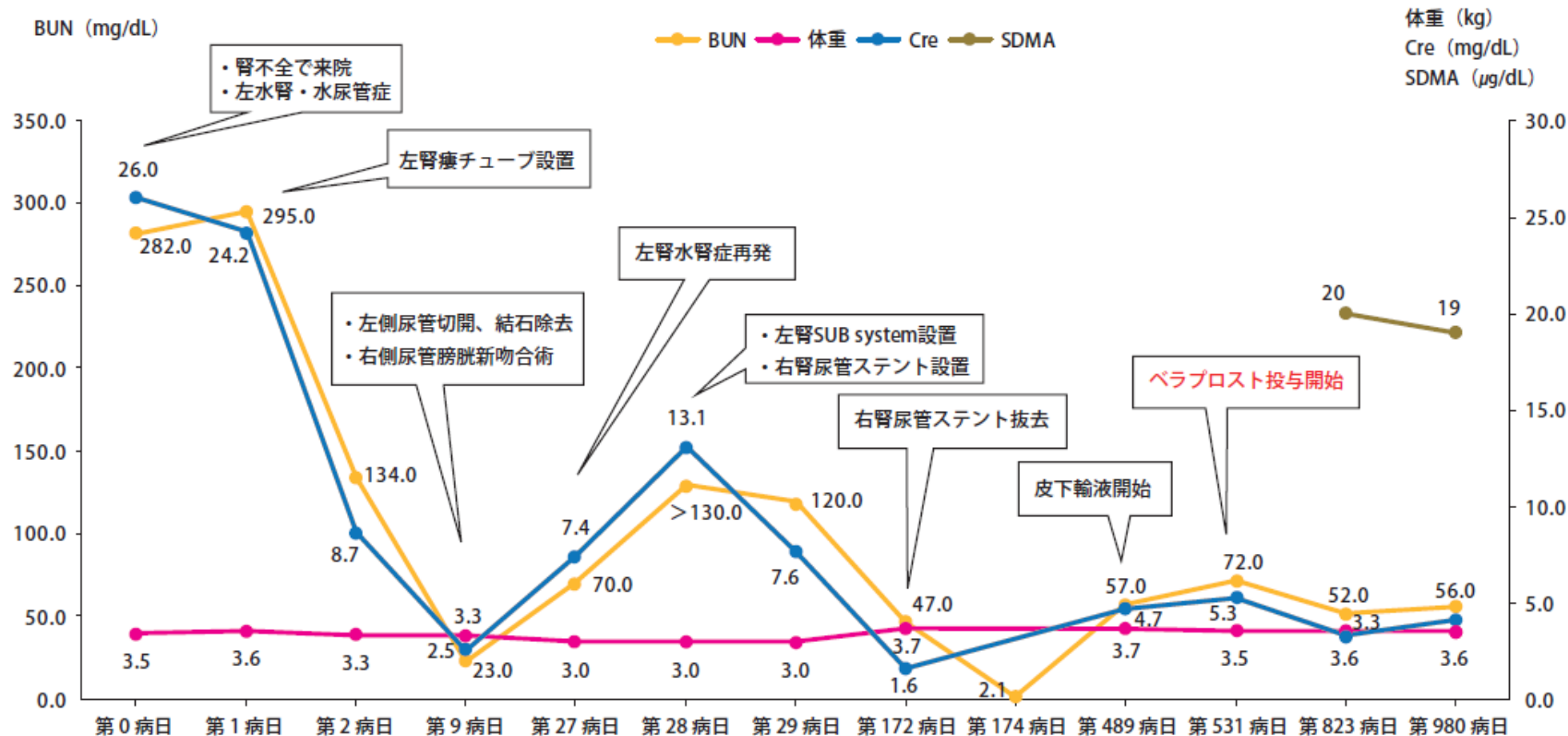
J Am Vet Med Assoc. 2012 Dec 1;241(11):1471-8.



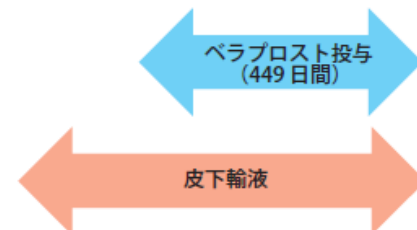
今回の検討ではこの報告を上回る長期生存が得られた

猫の尿管閉塞 外科的治療介入後にベラプロストを投与した症例▶

4歳、雑種、去勢雄



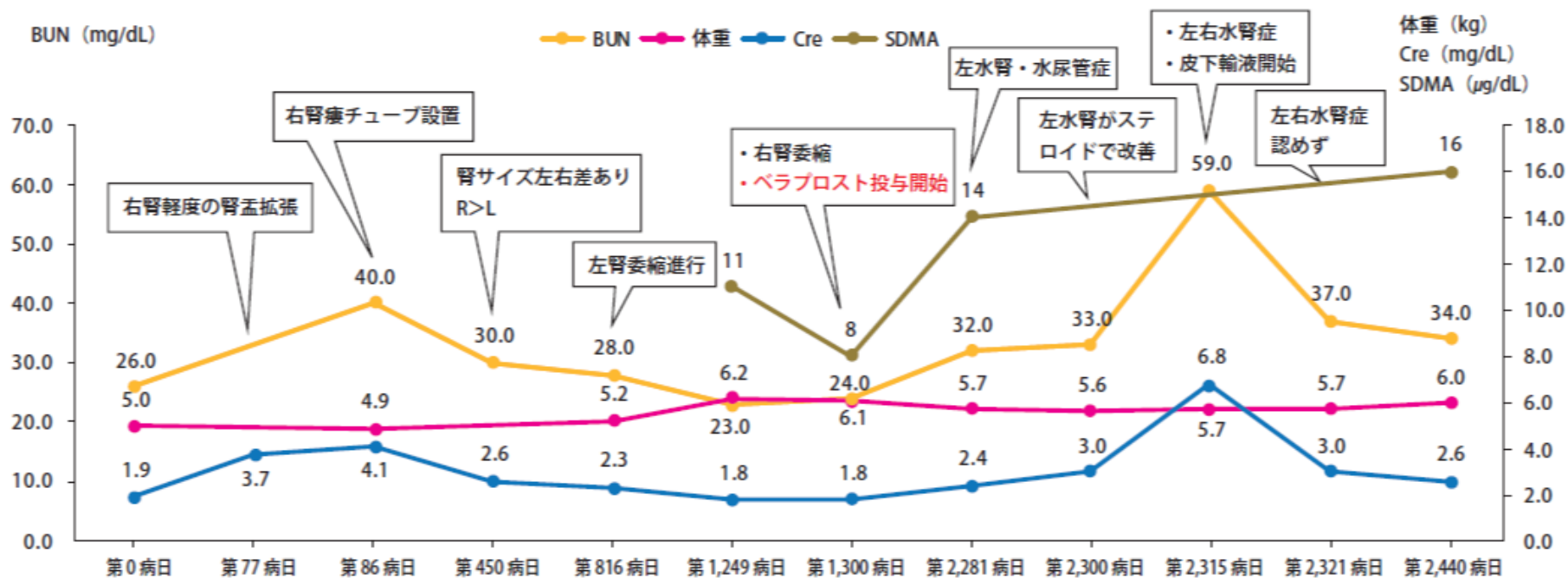
ベラプロスト投与開始449日現在
 食欲、腎機能マーカー安定
 生存期間990日



※SUB System=腎臓と膀胱をつなぐカテーテル

猫の尿管閉塞 外科的治療介入後にベラプロストを投与した症例 ▶

スコティッシュフォールド、去勢雄、3歳

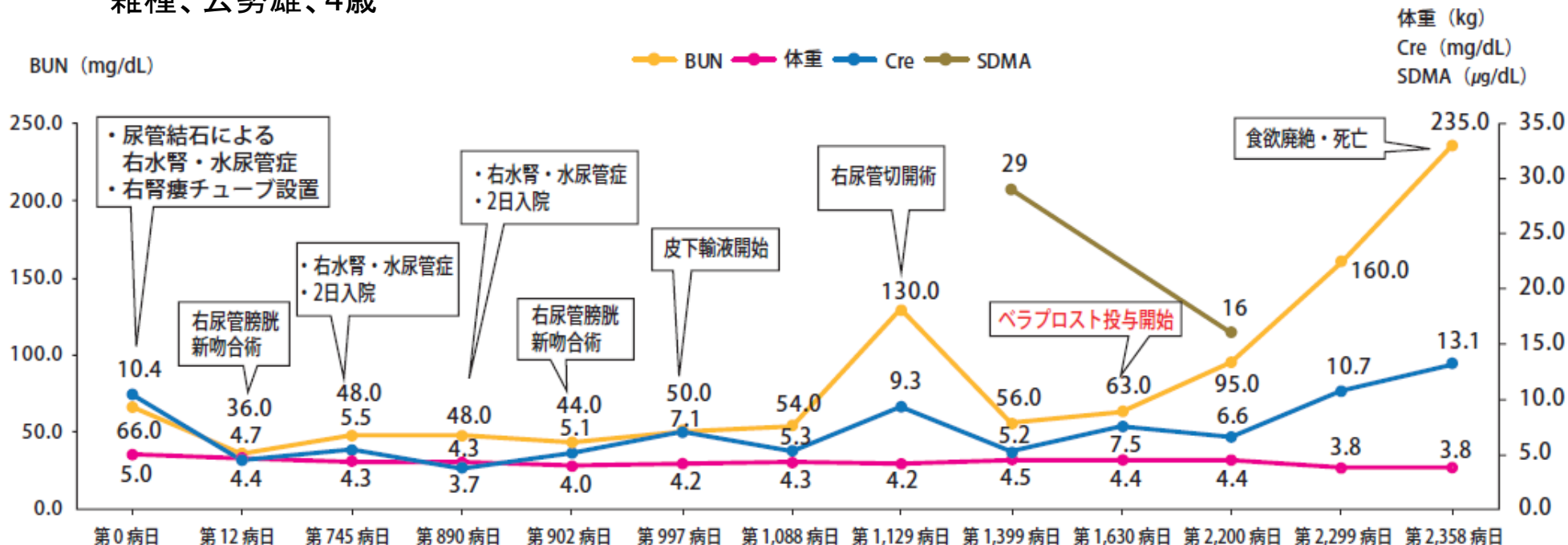


ベラプロスト投与開始981日現在
 一般状態良好
 生存期間2440日

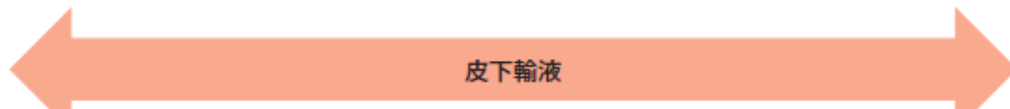
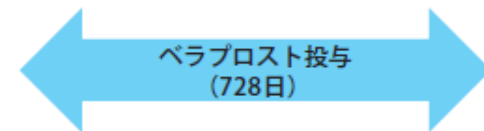


猫の尿管閉塞 外科的治療介入後にペラプロストを投与した症例 ▶

雑種、去勢雄、4歳



ペラプロスト投与開始728日目死亡
生存期間2309日



3例すべてが海外報告の生存期間を超えた

以上で終了です。ご協力ありがとうございました。
ラプロスに関しましてご不明な点がございましたらご連絡下さい。

TORAY

Innovation by Chemistry



←アンケートにご協力お願い致します。

