

# かえる倶楽部タイムズ

特 集

## 腎臓病領域の新規治療薬について

今回は、特集号としまして「腎臓病領域の新規治療薬について」を発行いたします。  
 本年4月に赴任しました腎臓内科部長 石井 輝のご挨拶、腎臓内科の活動を掲載しておりますので、別紙もご覧ください。

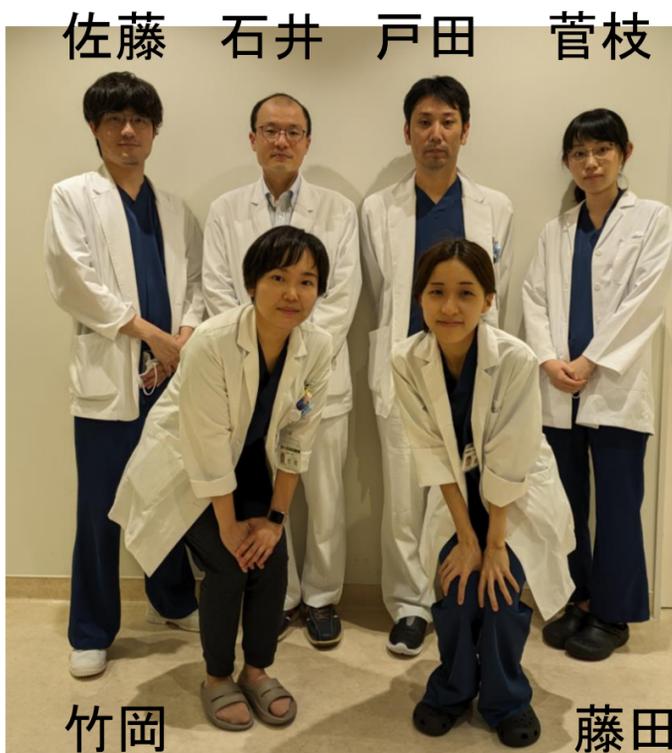
### 関西電力病院 腎臓内科



武曾



平島



佐藤 石井 戸田 菅枝

竹岡 藤田



### 【当科における診療領域】

- ・ 腎炎やネフローゼ症候群  
 (腎生検による正確な診断に基づく治療)
- ・ 糖尿病や高血圧による保存期腎不全の加療  
 (原因精査、多種職の介入による教育入院)
- ・ 腎代替療法  
 (腹膜透析、血液透析、生体腎移植の内科的管理)
- ・ シヤント手術、シヤントPTA
- ・ 腹膜透析カテーテル挿入
- ・ 稀少疾患の遺伝子診断など 幅広い診療を行っています

# 地域連携を充実させるため、当院地域連携室とともに

## CKD病診連携をすすめております

下記の症例に該当される方がおられましたら、ご紹介ください。

- ① 検尿異常の方
- ② 腎機能悪化が進んでいる(血清クレアチニン値が上昇している)が、原因が不明な方
- ③ 急性腎障害の方(前回と比べ血清クレアチニンが1.5倍以上上昇)
- ④ 糖尿病で、尿検査時で異常を認めてきた方
- ⑤ 腎疾患の教育入院が必要な方
- ⑥ 腎代替療法(血液透析、腹膜透析、腎移植)が将来的に必要なと思われる方

御紹介いただく際、よろしければ下記の診療情報をお知らせください。

ご紹介状はごく簡単なもので構いません。

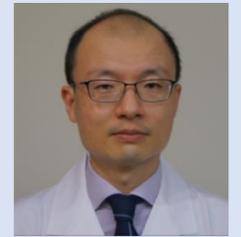
既往歴・併存症： 高血圧・糖尿病・心疾患・悪性腫瘍等

検査所見： Cre mg/dl、尿蛋白定性(- ± + 2+ 3+)、尿潜血定性(- ± + 2+ 3+)

※ 上記につきまして、外来にて診察させていただき、追加精査および腎生検等の適応について、当科にて検討を行った後、御紹介いただきました先生方へ引き続き継続的な診療をいただく等の病診連携を図って参りたいと存じます。

関西電力病院  
腎臓内科

部長 石井 輝



京都大学医学博士

日本内科学会 認定内科医・総合内科専門医・指導医

日本腎臓学会 専門医・指導医・評議員

日本透析医学会 専門医

日本糖尿病学会 専門医

日本内分泌学会 内分泌代謝・糖尿病内科領域研修指導医

日本抗加齢学会

日本糖尿病性腎症研究会、日本腎栄養代謝研究会

米国腎臓学会

関西電力病院 循環器ホットライン

# 050-7102-7414

24時間循環器内科医が対応します。  
緊急時はホットラインに御連絡下さい。

先生方からの御紹介を心よりお待ち申し上げます。  
どうぞよろしくお願いいたします。

【地域医療連携室】

平日 8:30~19:00、土曜日 8:30~12:00

TEL 06-7501-1406 FAX 06-6458-0347

お知らせ

## 「総合診断科」のご案内

関西電力病院では、患者さんにご紹介頂く先生方の利便性向上を目的として「総合診断科」を開設しております。診療科の特定が困難等、お困りの際は是非ご紹介下さい。

【ご紹介頂く対象となる患者様】

不明熱や、症状・病変が複数臓器にまたがる疾患等、診療科の特定が困難、あるいは複数の診療科への紹介が必要な患者さんをご紹介下さい。

当院特任院長が中心となって診療を担当し、診断結果に基づいて適切な専門診療科へ繋がります。

【診療日程】 火曜日(午前)

◎ご紹介頂く際は、地域医療連携室までお申し込み下さい。

Facebook

Facebook

<https://www.facebook.com/kanden.hospital/>



Twitter

Twitter

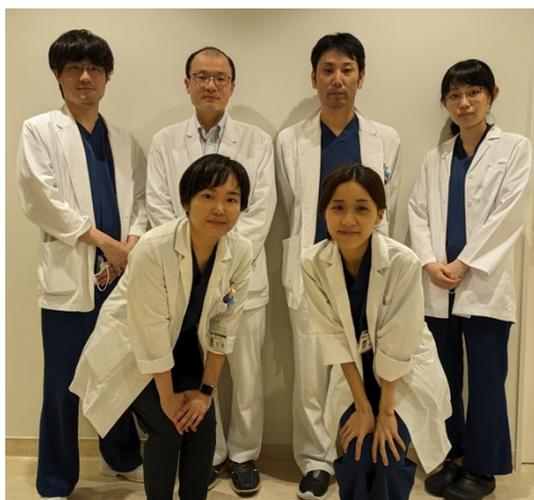
[https://twitter.com/kanden\\_hsp](https://twitter.com/kanden_hsp)



## 「腎臓病領域の新規治療薬について」

### 【赴任のご挨拶と腎臓内科の活動】

2023年4月1日より腎臓内科に赴任いたしました石井 輝と申します。天理よろづ相談所病院で初期研修を行い、幅広く総合診療のトレーニングを受けながら、腎疾患や膠原病、糖尿病などの専門診療についての研鑽を積みました。後期研修中にさまざまな全身の血管合併症をもつ患者さんを多く診察する中で、ホルモンやサイトカインを介した腎臓と他臓器との連関に興味を持ち、「腎臓を通して全身を診る」という視点に魅力をもつようになったことが腎臓内科を専攻する契機となりました。その後京都大学大学院に進学し、主として肥満や糖尿病、腎臓の線維化にかかわるにかかわる液性因子の腎臓病進展における意義について検討してまいりました。京都大学には14年間在籍し、コロナ禍では病棟医長として病棟運営にも携わってまいりました。その間、多種職参加型の慢性腎臓病（CKD）教育入院システムを導入し、こうしたCKD患者教育活動が患者さんのその後の生活や腎代替療法の選択にどのような効果をもたらすかについて検証する活動を進めております。



当院腎臓内科では、腎炎やネフローゼ症候群（腎生検による正確な診断に基づく治療）、糖尿病や高血圧による保存期腎不全の加療（教育入院を含む）、腎代替療法（腹膜透析、血液透析、生体腎移植の内科的管理）やシャント手術、シャントPTA、腹膜透析カテーテル挿入、他施設とも連携して稀少疾患

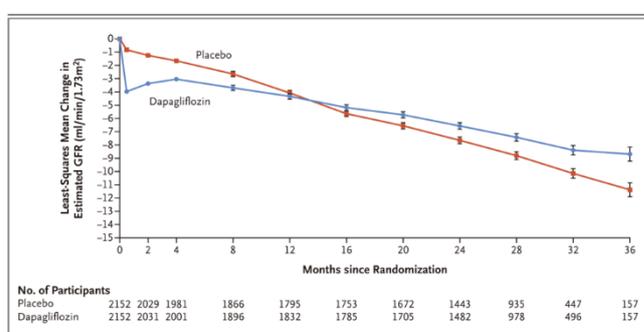
の遺伝子診断など幅広い診療分野をカバーしています。当科では、医師、看護師、管理栄養士、薬剤師、理学療法士など多種職による医療チームで毎週カンファレンスを行い、全入院CKD患者さんに対してCKD初期から末期腎不全に至るまで継続的な介入をおこなっています。また腎臓病栄養学の観点から個々の患者さんの病態に応じた栄養指導をおこなっています。腎代替療法では、特に腹膜透析患者数が多いことが特色で、腹膜透析カテーテル挿入術も自科でおこなっています。尿検査異常で抽出されるCKD初期から末期腎不全、透析導入に至るまで、CKD患者さんおひとりおひとりの病態、価値観、心理的状況や社会的背景等を十分に考慮しながら最適な腎臓病治療を提供できるよう取り組んでまいりたいと考えております。尿検査異常や腎機能低下を認める患者様がいらっしゃいましたら、是非ご紹介いただけますと幸いに存じます。今後ともどうぞよろしくお願い申し上げます。

## 【腎臓病領域の新規治療薬】

さて1990年代にRAS系阻害薬が糖尿病性腎症の進行を遅らせることが報告されて以来、長きにわたって腎臓病をターゲットとした治療薬の出現が途絶えていましたが、近年CKDに対する新規治療薬が続々と出てまいりました。今回はそのうち1) SGLT2阻害薬、2) HIF-PH阻害薬、3) ARNI（アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬）、4) MRA（ミネラルコルチコイド受容体阻害薬）について概説させていただきます。

### 1) SGLT2 (sodium glucose co-transporter 2) 阻害薬

SGLT2阻害薬は、ナトリウム-グルコース共輸送体であるSGLT2を尿細管側から阻害することで尿に糖を排泄する血糖降下薬であり、糖尿病患者の治療薬として開発されてきました。近年EMPA-REG試験やCANVAS試験、DECLARE-TIMI58試験など2型糖尿病患者を対象としたSGLT2阻害薬に関する複数の大規模臨床試験で、SGLT2阻害



図：ダパグリフロジンによるeGFR低下抑制効果(DAPA-CKD試験)：Heerspink H. et al. N Engl J Med 2020 より引用。

薬が心血管アウトカムのみならず、腎アウトカムも改善することが示されました。さらにDAPA-CKD試験（左図）では、SGLT2阻害薬がIgA腎症や巣状分節性糸球体硬化症など糖尿病非合併CKDにおいても腎複合エンドポイント（eGFRの低下、末期腎不全、心血管死、腎死）の到達リスクを優位に低下させることが示されました。以上の結果から、本年6月

に日本腎臓学会から上梓された「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023」においても、糖尿病非合併CKD患者に対する本薬剤の使用が推奨されました。ただしSGLT2阻害薬投与後にeGFRの低下（initial dip）を認める場合があり、投与開始後早期（2週間~2か月）のeGFRの評価と、開始後に過度にeGFR低下がみられる際には腎臓専門医への紹介を考慮することが推奨されています。

### 2) HIF-PH (hypoxia-inducible factor -prolyl hydroxylase)阻害薬

腎性貧血はCKD進行に伴い高頻度に出現する合併症です。腎性貧血が進行すると末期腎不全へのリスクが増大することや、腎性貧血合併により心不全リスクが増大することが知られており、多臓器における病態の悪循環【心腎貧血症候群(cardio-renal-anemia syndrome)】が形成されます。赤血球造血因子であるエリスロポエチン(EPO)は165個のアミノ酸から構成される糖蛋白であり、1977年に再生不良性貧血患者の尿より初めて単離されました。1990年ヒト組み換えEPO製剤が販売され、以降さまざまな赤血球造血刺激因子製剤(ESA)が開発され、腎性貧血の治療の利便性が向上しました。一方で組み換え注射製剤であることに伴うコストや侵襲性の問題やESA製剤治療にても目標ヘモグロビン値が達成できないESA低反応性という病態の存在が認識されるようになってきました。その主要な背景因子

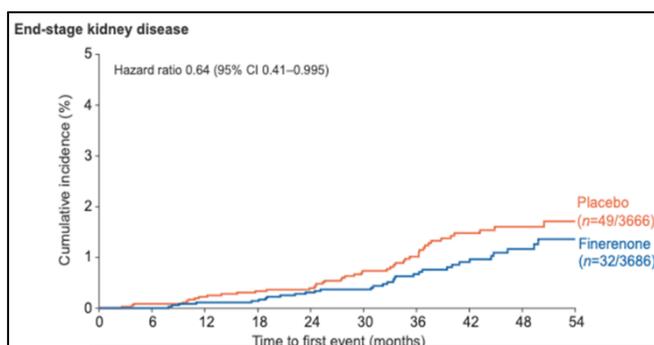
として、低栄養や慢性炎症に伴う鉄利用障害があります。近年従来の ESA とは作用機序の全く異なる新たな腎性貧血治療薬として HIF-PH 阻害薬が開発されました。生体は低酸素環境下において低酸素誘導因子 (HIF) によりその下流遺伝子である EPO の転写が誘導されます。通常酸素濃度下では転写因子 HIF は HIF-PH によるプロリン残基の水酸化によってその後プロテアソームにより分解されますが、本剤は HIF を安定化させることで EPO 産生増加を誘導する経口薬で、透析患者のみならず保存期 CKD 患者にも使用可能です。本剤は上述の EPO 低反応性を示す患者の貧血改善にも有用である可能性が期待される一方で、悪性腫瘍、糖尿病網膜症や加齢黄斑変性症、肝機能障害、血栓塞栓症、肺高血圧症などいくつか注意すべき点も挙げられています(日本腎臓学会 HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation)。

### 3) ARNI (アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬)

中性エンドペプチターゼ (NEP) であるネプリライシンは、血管拡張作用のある生理活性ペプチドやナトリウム利尿ペプチドを分解することが知られている。ARNI はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) とネプリライシン阻害薬を含有し、レニンアンジオテンシン系の抑制およびナトリウム利尿ペプチドの血中濃度を上昇させることで血管拡張、ナトリウム利尿、抗線維化など様々な薬理作用を示します。心不全治療薬、降圧剤として承認を受け、心腎関連の観点から注目されています。最近我々は、2 型糖尿病モデルマウスを用いた検討で、本剤が腎血漿流量 (RPF) の増加を介して尿細管間質障害ならびに線維化を抑制する可能性を報告しました (Nishio H, Ishii A, Yokoi H. et al, Nephrol Dial Transplant. 2023)。

### 4) MRA (ミネラルコルチコイド受容体阻害薬)

ミネラルコルチコイド受容体は腎臓のさまざまな細胞で活性化し炎症や線維化を惹起するため、その抑制は腎予後改善に重要であると考えられてきました。近年 2 型糖尿病合併 CKD 患者を対象とした FIDELIO-



図：フィネレノンによる末期腎不全移行の抑制効果 (FIGARO-DKD 試験) : Ruilope et al. Nephrol Dial Transplant. 2023 より転載。

DKD 試験や FIGARO-DKD 試験、および事前規定されたこれら 2 つの大規模臨床試験の統合解析 (FIDELIO-DKD 試験) において、新規非ステロイド選択性ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (フィネレノン) は心血管複合アウトカム (心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、心不全による入院) や腎複合アウトカム (eGFR の持続的低下、末期

腎不全、腎死) のリスクを優位に減少させました。これらの結果を受け、2022 年 3 月にフィネレノンは、2 型糖尿病合併 CKD の適応を持つ MR 拮抗薬として保険適用が承認されました。