

# 解きほぐす DKD 治療薬 〈現場での考え方と使い方〉



虎の門病院腎センター内科医長

## 山内真之

2004年京都府立医科大学医学部卒業。ハーバード大学公衆衛生大学院（公衆衛生学修士）、ジョスリン糖尿病センター研究員、金沢大学腎臓内科学（医学博士）を経て、2020年より現職。糖尿病関連腎臓病の診療・学術活動を行っている。

1 DKD 治療薬の変遷	p02
2 DKD 治療薬の実際の使用法	p03
3 DKD 治療薬導入の至適患者像、タイミング	p14
4 さいごに	p18

### アイコン説明

 注意事項/課題・問題点

 補足的事項/エッセンス

 お役立ち/スキルアップ



Link

関連情報へのリンク

### HTML版

スマホでも読みやすいブラウザ表示です。本コンテンツ購入後、無料会員登録することをご利用いただけます。

### 無料会員登録

無料会員登録の手順とシリアルナンバーによるHTML版の閲覧方法の解説です。

### オリジナルコンテンツ

日本医事新報社のオリジナル Web コンテンツの一覧をご覧ください。

### ご利用にあたって

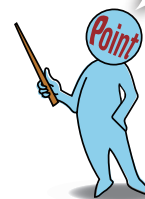
本コンテンツに記載されている事項に関しては、発行時点における最新の情報に基づき、正確を期するよう、著者・出版社は最善の努力を払っております。しかし、医学・医療は日進月歩であり、記載された内容が正確かつ完全であると保証するものではありません。したがって、実際、診断・治療等を行うにあたっては、読者ご自身で細心の注意を払われるようお願いいたします。

本コンテンツに記載されている事項が、その後の医学・医療の進歩により本コンテンツ発行後に変更された場合、その診断法・治療法・医薬品・検査法・疾患への適応等による不測の事故に対して、著者ならびに出版社は、その責を負いかねますのでご了承下さい。

## 私が伝えたいこと

- RAS 阻害薬の腎保護が報告されて以来、心腎保護を示す DKD 治療薬はなかったが、近年になり治療選択肢が一気に増えた。2001 年 RAS 阻害薬、2014 年 SGLT2 阻害薬、2020 年非ステロイド型選択的 MR 拮抗薬、2024 年 GLP-1 受容体作動薬。
- 心腎保護が報告されている DKD 治療薬は 4 つ（四本柱：Four Pillars）。RAS 阻害薬、SGLT2 阻害薬、非ステロイド型選択的 MR 拮抗薬、GLP-1 受容体作動薬。
- 四本柱治療後の追加アプローチとして、血糖・血圧・脂質・体液管理の強化を行う。
- DKD 治療薬導入には、ガイドラインに基づく治療アルゴリズムを活用しつつ、個々の患者の状態に応じた柔軟なアプローチをする。

薬剤の選択肢が増えたことによる治療戦略の複雑化にどう対応するか！が今回のテーマです。



## 1 DKD 治療薬の変遷

2001 年に RENAAL 試験<sup>1)</sup> や IDNT 試験<sup>2)</sup> によって、2 型糖尿病患者におけるレニン・アンジオテンシン系 (renin-angiotensin system : RAS) 阻害薬の腎イベント抑制効果が証明された。しかし、それ以降、治療の進展がなく、糖尿病関連腎臓病 (diabetic kidney disease : DKD) の治療は、RAS 阻害薬と血圧および血糖の管理に限定されていた。SGLT2 (sodium glucose co-transporter 2) 阻害薬が登場し、2015 年に EMPA-REG OUTCOME 試験<sup>3)</sup> のサブ解析でエンパグリフロジンの心腎イベント抑制効果が実証されると、治療の進展が一気に加速した。2019 年には CREDENCE 試験<sup>4)</sup> において、カナグリフロジンが DKD 患者の心腎イベントを抑制する効果が確認された。これにより、SGLT2 阻害薬は DKD 治療の重要な選択肢として位置づけられるようになった。また、非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体 (mineralocorticoid receptor : MR) 拮抗薬に関しては、2020 年の FIDELIO-DKD 試験<sup>5)</sup> および 2021 年の FIGARO-DKD 試験<sup>6)</sup> が行われ、その統合解析 FIDELITY<sup>7)</sup> において、RAS 阻害薬に加え、フィネレノンが心腎イベントの抑制に有効であることが示された。さらに、GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬に関しては、2024 年の FLOW 試験<sup>8)</sup> において、セマグルチドが DKD 患者における心腎イベントのリスクを低減させることが報告された。このように、腎保護効果を持つ薬剤が次々と開発され、治療の選択肢が広がっている (図 1)。

現在、これらの新しい薬剤の登場により、DKD の治療戦略は複雑化している。多くの治療薬が存在する中で、それらをどのように組み合わせ、どの順番で使用するかが治療の成否をわける重要なポイントとなっている。



Link <Web 医事新報掲載記事>

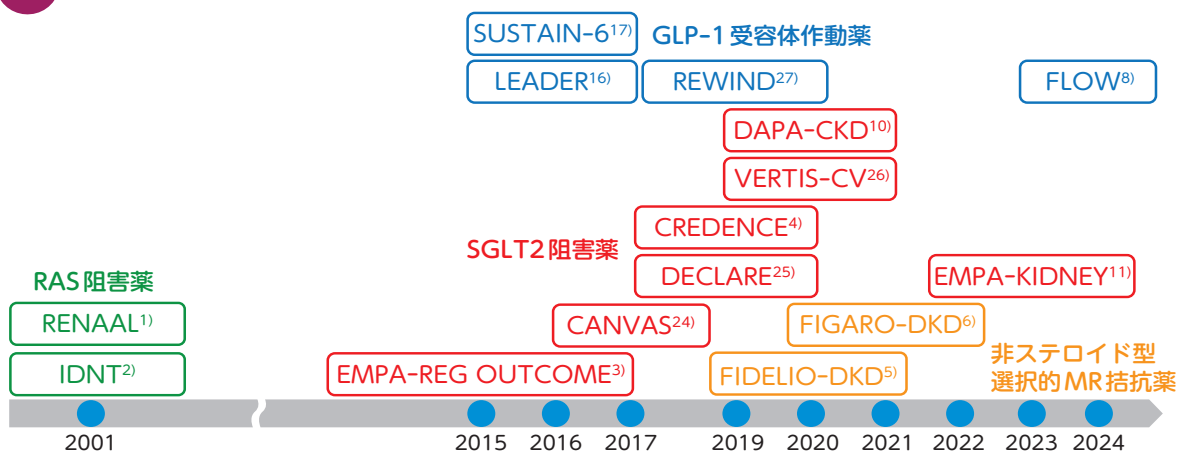
糖尿病関連腎臓病 (DKD) [私の治療]



国内外のガイドラインを参照すれば、現段階のアルゴリズムを把握することは可能であるが、実臨床の現場で、具体的にどの薬剤をどのタイミングで選択するかについては、まだ明確に記載されていない。

本稿では、エビデンスを重視しつつも、筆者の独断と偏見を交えた治療戦略を提案する。患者の個別の状態に応じて、適切な薬剤を選択し、最適な順序で治療を進めることで、DKDの進行を最大限に遅らせ、透析や心血管イベントのリスクをさらに低減することをめざしたい。

## 図1 DKD治療薬の変遷



## 2 DKD治療薬の実際の使用法

### 1 Four Pillarsを根幹としたDKD治療

心不全治療で主要な4つの薬剤が「Fantastic Four」として知られるように、DKD治療でも「Four Pillars (四本柱)」(図2)や「Fantastic Four for Kidneys」と呼ばれる4つの薬剤が提唱されている<sup>9)</sup>。これらの薬剤は、異なる作用機序を持ちながら相互に補完し合い、腎機能保護と心血管リスク低減を実現する。早期に適切に導入することで、心腎イベントの抑制が期待される。

### 図2 四本柱：Four Pillars



## ① RAS阻害薬

### ▶ エビデンス

2001年に実施されたRENAAL試験<sup>1)</sup>とIDNT試験<sup>2)</sup>により、アルブミン尿を伴う2型糖尿病患者において、ロサルタンとイルベサルタンが腎症の進行を遅らせることが証明された。これらの試験において、血清クレアチニン値が倍増するまでの期間、末期腎不全(end-stage kidney disease: ESKD)または全死亡までの期間が主要なエンドポイントとして設定されていた。結果として、RENAAL試験では16%、IDNT試験では19%のリスク低減が確認された。また、両試験とも、これらの薬剤が心不全による入院のリスクを低減させることも示された。

RENAAL試験 <sup>1)</sup> (2001年)	
対象患者	アルブミン尿を伴う2型糖尿病患者
有効性	プラセボ群と比較してロサルタン群は、腎イベント(ESKD, eGFRの50%以上の低下, 全死亡)のリスクを16%低減した。また、心不全による入院のリスクも低減した。

IDNT試験 <sup>2)</sup> (2001年)	
対象患者	アルブミン尿を伴う2型糖尿病患者
有効性	プラセボ群と比較してイルベサルタン群は、腎イベント(ESKD, eGFRの50%以上の低下, 全死亡)のリスクを19%低減した。また、同程度血圧を下げたアムロジピン群と比較しても、これらのリスクを低減していた。

### ▶ 作用機序

- **アンジオテンシンⅡの生成阻害(ACE阻害薬)**: アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme: ACE)を阻害することで、アンジオテンシンIからアンジオテンシンⅡへの変換を抑制し、血管収縮を防ぐ。また、ブラジキニンの分解を抑制することで血管拡張を促進し、血圧を低下させる。
- **アンジオテンシンⅡ受容体遮断(ARB)**: アンジオテンシンⅡがAT<sub>1</sub>受容体に結合するのをブロックし、血管収縮を防ぐことで血圧を低下させる。
- **糸球体内圧の低下**: アンジオテンシンⅡは腎臓の輸出細動脈を収縮させ、糸球体内圧を上昇させるが、RAS阻害薬はこれを抑制することで、糸球体内圧を低下させる。これにより、腎臓への過剰な負担(濾過)を軽減し、腎機能の保護に寄与する。
- **心筋リモデリングの抑制**: アンジオテンシンⅡは心筋のリモデリングを促進するが、RAS阻害薬はこのプロセスを抑制することで、心不全の進行を遅らせ、心機能の低下を防ぐ。

## ▶ 処方例

筆者は血圧が非常に高い患者には、オルメサルタンやアジルサルタンなど、降圧効果の高いアンジオテンシンII受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker: ARB)を使用することがあるが、可能な限り最大忍容量を投与し、最大の効果を狙いたいと考えている。

●**エナラプリルマレイン酸塩**：腎障害を伴う場合は2.5mgを1日1回から開始し、維持量は5~10mgを1日1回とする。用量依存的に降圧作用や糸球体内圧低下作用を示すため、可能な限り最大忍容量まで投与量を増やすことをめざす(多くの臨床試験では、最大忍容量のRAS阻害薬をエントリー基準やプロトコールにしている)。

●**カンデサルタン**：腎障害を伴う場合は2mgを1日1回から開始し、維持量は4~12mgを1日1回とする。エナラプリルマレイン酸塩と同様に、可能な限り最大忍容量をめざす。

## ▶ 注意点

- eGFR initial drop**：導入初期には「eGFR initial drop」と呼ばれる推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate: eGFR)の一時的な低下が認められることがある。糸球体内圧低下に伴う糸球体濾過量の低下によるもので、本質的な腎機能障害によるものではなく、基本的には問題とならない。投与3カ月まで、ベースラインのeGFRから30%までの低下であれば、そのまま継続する。筆者は、このeGFR initial dropを、糸球体内圧が低下し腎保護が得られた証ととらえており、むしろ喜ばしいものと考えている。しかしながら、重度の腎動脈狭窄患者では、RAS阻害薬導入後に急激に腎機能の悪化がみられることがあり、導入前にエコーやCT検査で腎動脈の高度石灰化や狭窄がないか確認している。特に高齢のDKD患者では、定期的な腎機能とカリウム値のモニタリングが必要である。
- 高カリウム血症のリスク**：高度な腎機能低下例では高カリウム血症に注意が必要である。また、カリウム保持性利尿薬との併用に注意し、相互作用による過度の血圧低下や高カリウム血症に注意を払う。
- ACE阻害薬による空咳**：ブラジキニンの影響で咳嗽を発症することがある。軽快する場合も多いが、症状が強い場合はARBへの変更を検討する。腎臓に関するエビデンスでは、ACE阻害薬とARBは同等の腎イベント抑制効果があるとの報告が多い。しかし、心臓に関するエビデンスでは、ACE阻害薬よりも有効性が確認されたARBはないため、心イベント抑制に重点を置く場合は、ACE阻害薬の導入を検討する。



Link <Web医事新報掲載記事>

咳・痰 [私の治療]

