

### 5. 腎疾患の治療の進歩

金沢大学大学院腎臓内科学

和田 隆志

**Key words** : 腎疾患, 糖尿病性腎臓病, 腎硬化症, アルブミン尿, 慢性腎臓病 (CKD), チーム医療

#### はじめに

超高齢社会に加えて、糖尿病、高血圧などの治療の進歩とともに、腎疾患の病態・病像は多様になっている。腎疾患の病態の理解とそれに立脚する診療は日常臨床においても重要な課題である。実際、腎疾患治療の新たなエビデンスも蓄積されてきている。これに基づき、新たな保険適用も加わり、治療法の選択肢が増えている。さらに、運動療法、食事療法などを含めた腎疾患のチーム医療の重要性も一層認識されてきた。本講演では、最近の腎疾患の治療の進歩について概説する。

#### 1. 腎疾患の現状とデータベース・AI・ICTを用いた新たな取り組み

日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現状」によると本邦の2021年末の慢性透析患者総数は349,700人であり、前年に比べて2,029人増であった。生活習慣の改善、腎臓病に対する薬の開発とその臨床応用、糖尿病、高血圧の治療の進歩などに伴い、近年では新規に導入される透析患者数は頭打ち傾向となっている。新規導入原疾患の第1位は40.2%をしめる糖尿病性腎臓病（糖尿病（性）腎症）であり、その割合は近年減少傾向である。腎硬化症が2019年に慢性

糸球体腎炎に代わり第2位となり、2021年の割合は18.2%であった。腎硬化症による新規導入の持続的な増加が見られることは大きな特徴である。血管病変、虚血を背景とする腎硬化症の臨床上的重要性も増している。なお、慢性糸球体腎炎は導入患者の原疾患として減少傾向である。

超高齢社会における腎疾患の病態、臨床像が多様になっているなか、その病態を理解する上でリアルワールドデータの重要性は論を俟たない。実際、電子カルテ情報を用いたデータベースの構築とその運用は臨床的に大きな意義がある。SS-MIX2を活用し、慢性腎臓病（chronic kidney disease : CKD）患者の臨床データを統合した全国規模の包括的慢性腎臓病データベース（J-CKD-DB）が充実し、運用されている<sup>1)</sup>。さらに、横断的な解析に加えて、経年的な縦断解析ができる第二世代データベース（J-CKD-DB-Ex）も解析が順次進んでいる。電子カルテ情報から処方、検査値なども含まれている。加えて、糖尿病例での大規模データベース、J-DREAMSも充実し、解析が進んでいる。これらにより、CKDの診療実態のリアルワールドデータが可視化でき、腎疾患の診療の向上に資することが期待される。

さらに、AI・ICTを活用した糖尿病性腎臓病（糖尿病（性）腎症）はじめ指定難病となっている腎疾患などに対し、疾患の成因分類と重症化予防、克服に向けた試みが進んでいる。さらに、

略歴は131頁に記載

AIシステムによる症例の解析により、腎疾患進行の予測モデルの構築と運用について報告されている。今後もAI・ICTを活用したさらなる展開が期待される。これらの進歩を背景に現在、日本腎臓学会ではCKD診療ガイドライン2023が改訂中である。

## 2. 糖尿病性腎臓病（糖尿病性腎症）と腎硬化症の病態

新規透析導入患者の原疾患の第1位は糖尿病性腎臓病（糖尿病（性）腎症）である。したがって、糖尿病性腎臓病の病態の理解、その予防と克服は重要な課題である。典型的な糖尿病による早期腎障害は、臨床的に微量アルブミン尿の出現をもって診断する。その進展過程としては、微量アルブミン尿から顕性アルブミン尿へと進展するとともに、徐々に腎機能が低下する経過をとる事が多い。現在、超高齢社会、糖尿病治療の進歩、レニン-アンジオテンシン系阻害薬を含めた集約的治療の影響の関与などにより、臨床像が多様になっている。また、正常アルブミン尿であってもGFRが低下している糖尿病例が増加していることも明らかになってきた。そのため、糖尿病性腎臓病（diabetic kidney disease：DKD）という概念が用いられるようになってきた<sup>2)</sup>。糖尿病性腎臓病は典型的な糖尿病（性）腎症を含む、糖尿病の病態が関与するCKD全般を包括した概念である。

超高齢社会において、糖尿病例を含めて腎硬化症に関連した生理学的、病理学的変化が腎疾患の病態形成に深く関与していることが推測される。特に、正常アルブミン尿期に腎機能が低下している糖尿病例において、腎硬化症と考えられる病理所見が見られることが一つの特徴である。加えて、古典的な糖尿病（性）腎症の病理学的変化が腎臓に生じることにより、臨床的にはアルブミン尿・蛋白尿、腎機能低下と密接に関連することが示唆される<sup>3)</sup>。

## 3. 腎疾患の治療の進歩

### 1) CKD

CKD進展の臨床的諸因子はRCT、治療はRCTもしくはRCTのメタ解析で有効性（関連性）を確認しえた内容を表に示す。近年になり、SGLT2（sodium-glucose cotransporter 2）阻害薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬などCKDや糖尿病性腎臓病（糖尿病（性）腎症）に対する影響が報告され注目されている<sup>4)</sup>。2型糖尿病を約67%含むCKD例に対して、主要評価項目を腎臓病変としたDAPA-CKD試験が2020年に報告された。その中で、SGLT2阻害薬を用いることにより、腎複合エンドポイントを39%低下させた。これまで2021年8月に一部のSGLT2阻害薬（ダバグリフロジン）では、CKD（ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く）に対して効能・効果が追加承認されている。その場合、eGFR 25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>未満の患者では腎保護作用が十分に得られない可能性があること、投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがあることから、投与の必要性を慎重に判断することと添付文書上記載されている。さらに、2022年には同様に糖尿病例を約46%含む慢性腎臓病例に対して、主要評価項目を腎複合イベントとしたEMPA-KIDNEY試験が報告された。本試験においても、腎複合イベントは28%低下した。症例のサブグループ解析では糖尿病の有無、腎機能の層別において有効性に差が見られなかった。尿アルブミン/尿クレアチニン比の高値群で、低値群に比して腎イベント低下が大きいことが示唆された。糖尿病例、非糖尿病例を対象としたSGLT2阻害薬を用いた13の大規模臨床試験のメタ解析がされ、SGLT2阻害薬の腎障害進展、急性腎障害（AKI）に対する有用性が糖尿病の有無にかかわらず見られることが報告された<sup>5)</sup>。なお、日本腎臓学会から「CKD治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関するrecommendation」が2022年11月に策定

表. CKD進展における臨床的因子と治療

		eGFR 低下		アルブミン尿・蛋白尿増加	
		CKD	DKD	CKD	DKD
疫学的因子	男性	●		●	
遺伝的要因	APOL1 遺伝子多型	●			
生活習慣	肥満	●		●	
	喫煙	●			●
臨床因子	高血圧	●			
	アルブミン尿・蛋白尿	●	●		
	長期糖尿病罹病期間				●
治療	中等度の運動	● <sup>1</sup>			
	血圧管理			●	
	塩分制限			●	●
	RA系阻害薬	●	●		●
	SGLT2 阻害薬	●	●		●
	GLP-1 受容体作動薬				●
	DPP-4 阻害薬				●
	MR拮抗薬		●	●	●
	フェノフィブラート			●	●

<sup>1</sup> メタ解析では有効性が確認されなかったが、その後発表されたRCTで有効性あり。

されている (<https://jsn.or.jp/medic/newstopics/formember/ckdsglt2recommendation.php>).

前述のように、腎硬化症例が増加し、その病態の理解は重要である。高血圧を伴う腎硬化症の治療においても、減塩など生活習慣の改善は重要である。ただし、高齢者は厳格な食塩制限・蛋白制限によるGFR低下やサルコペニア、フレイルのリスクもあるため、個々の病態に応じた総合的判断の下に指導を行う。特に蛋白尿A1区分では収縮期血圧 120 mmHg未滿への厳格な降圧は急性腎障害のリスクがあるため行わないように提案されている<sup>2)</sup>。降圧薬としては、蛋白尿A1区分ではACE阻害薬、ARB、Ca拮抗薬、サイアザイド系利尿薬、蛋白尿A2区分以上ではACE阻害薬、ARBが示されている。なお、75歳以上のCKDステージG4、5では脱水や虚血に対する脆弱性を考慮し、Ca拮抗薬を推奨するこ

とが記されている<sup>2)</sup>。さらにSGLT2 阻害薬による臨床試験のメタ解析<sup>5)</sup>では、腎疾患の成因ごにも解析がされており、虚血性あるいは高血圧性の腎疾患ではハザード比 0.70(95% CI 0.50~1.00)であった。

## 2) 糖尿病性腎臓病 (糖尿病 (性) 腎症)

糖尿病性腎臓病の治療を考える上で、予防がまず重要である。血糖・血圧・脂質などの管理、生活習慣改善を行う。ことに微量アルブミン尿が出現する早期腎症期の早期発見・早期治療介入が重要である。腎機能低下阻止、アルブミン尿減少のためにも、生活習慣改善、食事療法とともに、血糖・血圧・脂質コントロールなどの統合的多因子介入を考慮する (図)。実際、2型糖尿病例に対して、厳格な統合的多因子介入と生活習慣改善による糖尿病性腎臓病への効果がJ-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Integrated

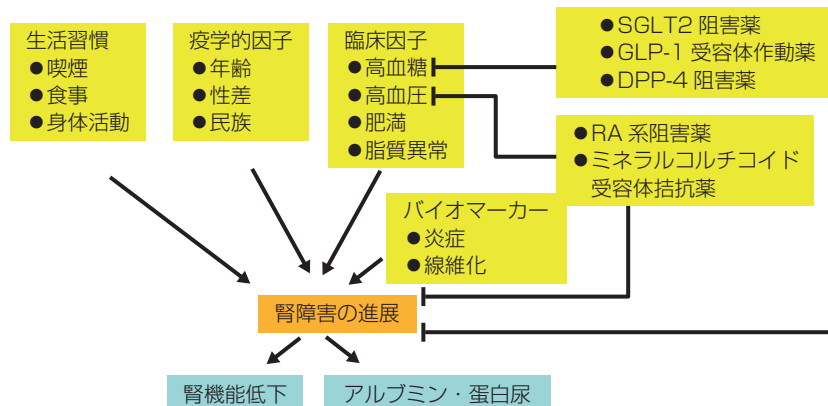


図. 糖尿病性腎臓病（糖尿病（性）腎症）の進展因子と治療  
（文献5を引用・改変）

Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases)にて報告されている。腎症を含めた血管合併症の発症・進行と総死亡率の抑制のために、1)適切な体重管理BMI 22, 運動, 禁煙, 塩分制限食, 2)血糖(HbA1c 7.0%未満), 3) 血圧(収縮期血圧 130 mmHg未満かつ拡張期血圧 80 mmHg未満), 4) 血清脂質(LDLコレステロール 120 mg/dl未満, HDLコレステロール 40 mg/dl以上, 中性脂肪 150 mg/dl未満(早朝空腹時))など, 現行ガイドラインで推奨されている上記の管理目標値を目指す多因子介入による集約的治療を推奨する, と記載されている<sup>2)</sup>。

SGLT2 阻害薬は血糖降下作用に加えて, 糖尿病例のアルブミン尿(微量アルブミン尿および顕性アルブミン尿)の減少効果, eGFR保持効果が大規模臨床試験で報告されている。2019年に報告されたCREDESCENCE試験が末期腎不全を含む複合エンドポイントを主要評価項目とした最初の大規模臨床試験である。レニン-アンジオテンシン系阻害薬に加えてSGLT2 阻害薬を服用し, 腎臓を中心とした複合エンドポイントを改善した。同様にSGLT2 阻害薬を用い, 腎臓を中心とした複合エンドポイントを副次評価項目とした大規模臨床試験も行われており, 有効性が示されている。2022年に日本糖尿病学会から「2型

糖尿病の薬物療法のアルゴリズム」が示され, additional benefitsを考慮すべき併存疾患として慢性腎臓病(特に顕性腎症)が取り上げられた<sup>6)</sup>。この中で, 採用したエビデンスのほとんどが海外からのものであることに注意は必要であるが, SGLT2 阻害薬およびGLP-1 受容体作動薬の有効性は妥当であると記載されている。J-CKD-DBを用い, 本邦の2型糖尿病例のSGLT2 阻害薬の腎保護効果が示されたりアルワールドデータが報告されている<sup>7)</sup>。

さらに, 2022年には非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(フィネレノン)が2型糖尿病を合併する慢性腎臓病(ただし, 末期腎不全又は透析施行中の患者を除く)に保険適用となった。これに先立ち, 2型糖尿病を合併する慢性腎臓病例に対して, 腎複合エンドポイントを主要評価項目としたFIDELIO-DKD試験が2020年に報告された。このミネラルコルチコイド受容体拮抗薬投与により腎複合エンドポイントの発現リスクを18%低下させた。2022年に報告されたROTATE-3試験ではSGLT2 阻害薬とミネラルコルチコイド受容体拮抗薬併用による尿アルブミン減少効果も報告されている。

様々な治療のエビデンスが蓄積される中, まだ腎機能低下抑制には残余リスクがある。今後

もさらなる予後改善，克服に向けて，腎疾患の新規治療法の開発と臨床応用に期待が持たれる。

#### 4. 腎疾患の多職種連携によるチーム医療

糖尿病性腎臓病（糖尿病（性）腎症）に代表される腎疾患では，多職種によるチーム医療が重要である。微量アルブミン尿を合併した2型糖尿病例に対するSteno-2研究において，医師・看護師・管理栄養士からなる多職種チームによる平均7.8年の長期介入を行った。その結果，早期腎症から顕性腎症への進展の相対リスクが61%低下した。さらに，治療開始から21年間の観察研究が続けられ，腎不全への進行抑制が示されたことも興味深い。本邦においても，J-DOIT3において，管理栄養士による指導に加えて，歩行数を評価するなど，重症化予防のための食事・運動療法を強化している。さらに，FROM-J(Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan)では，糖尿病性腎臓病，腎硬化症を含む慢性腎臓病患者2,379例を対象とし，多職種チーム医療によりeGFR低下速度への効果などが見られた。

近年，腎疾患とサルコペニア，フレイルとの関連も示されている。サルコペニア，フレイルに関しても食事療法と運動療法の併用によるエビデンスも蓄積されつつある。ChenらはCKDステージ3～5の6,363例(平均70歳)において，ウォーキング習慣は腎代替療法導入リスクを21%低下させた。最近，Shlipakらは70歳以上例の2年間の運動介入によりeGFR低下速度を遅らせることを報告した。今後も，腎疾患の多職種連

携によるチーム医療のエビデンスの蓄積が期待される。

#### おわりに

腎疾患は様々な観点から病態解明が進んできている。その病態や機序に立脚した治療法も選択肢が広がり，臨床に還元されている。個別化医療の解析も進みつつある。更なる病態の理解，治療の進歩により，腎疾患の予防とともに，克服につながることを期待したい。

#### 文 献

- 1) 柏原直樹，他：J-CKD-DB. 日腎会誌 63 (2) :198-206, 2021.
- 2) 日本腎臓学会編：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. 東京医学社, 2018.
- 3) Furuichi K, et al: Diabetic Nephropathy: A Comparison of the Clinical and Pathological Features between the CKD Risk Classification and the Classification of Diabetic Nephropathy 2014 in Japan. Intern Med 57 (23) :3345-3350, 2018 doi: 10.2169/internalmedicine.1132-18.
- 4) Oshima M, et al: Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. Nat Rev Nephrol (11) :740-750, 2021 doi: 10.1038/s41581-021-00462-y.
- 5) Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium: Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. Lancet 400 (10365) :1788-1801, 2022.
- 6) 坊内良太郎，他：2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム. 糖尿病 65 (8) :419-434, 2022.
- 7) Nagasu H, et al: Kidney Outcomes Associated With SGLT2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs in Real-world Clinical Practice: The Japan Chronic Kidney Disease Database. Diabetes Care 44 (11) :2542-2551, 2021 doi: 10.2337/dc21-1081.