

腎疾患治療の Four Pillars（4 本柱）と新規分子標的薬

前嶋 明人*

近年，SGLT2（ナトリウム・グルコース共輸送体 2）阻害薬は 2 型糖尿病に加え，一部の薬剤では慢性心不全や慢性腎臓病に対する適応が拡大してきた。当初，SGLT2 阻害薬の腎保護作用は「糖尿病における糸球体過剰濾過の改善」や「尿細管細胞に対する糖毒性の解除」によるものと考えられていた。しかし，最近の DAPA-CKD 試験や EMPA-KIDNEY 試験では，非糖尿病性腎臓病においても同様の腎保護作用が示されており，血糖降下作用とは独立した効果（beyond glucose lowering effect）が示唆されている。また，SGLT2 を発現していない心筋細胞のミトコンドリア損傷の改善など，SGLT2 を介さない作用機序も示唆されている。最近，2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病に対して，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使用可能となった。糖尿病治療薬である GLP-1（グルカゴン様ペプチド-1）受容体作動薬セマグルチドも慢性腎臓病に対して有効性が示されている。海外では，RAS 阻害薬，SGLT2 阻害薬，MR 拮抗薬，GLP-1 受容体作動薬を組み合わせた「Four Pillars（4 本柱）」が糖尿病性腎臓病治療の基本的な治療戦略として提唱されており，今後，腎炎を含む慢性腎臓病への適応拡大が期待されている。

一方，膠原病関連腎疾患の治療にも新たな展開が見られる。従来，活動性ループス腎炎の治療にはシクロホスファ

* 埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科

ミド間欠大量静注療法が使用されてきたが、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) やタクロリムス (TAC)、抗 BlyS 抗体であるベリムマブなどが新たに加わった。また、MMF と TAC の併用療法の有効性も示されている。2023 年 8 月には、ループス腎炎に対するリツキシマブの薬事承認が公知申請により取得され、2024 年 11 月には新規カルシニューリン阻害薬ボクロスポリンが保険適応となり、治療選択肢は大きく広がった。免疫抑制薬や生物学的製剤の登場により、グルココルチコイドの初期投与量や減量スピードについても再考されている。また、2022 年 6 月には ANCA 関連血管炎に対する新規治療薬として選択的 C5a 受容体拮抗薬アバコバンが承認された。

さらに、IgA 腎症に対する治療薬の開発も進んでいる。海外では非免疫抑制性単分子デュアルエンドセリン・アンジオテンシン受容体拮抗薬 (スパルセンタン) が承認されており、IgA 腎症の発症と進行に重要な役割を果たすサイトカイン APRIL (A Proliferation Inducing Ligand) の作用を阻害する抗 APRIL 抗体の治験も進行中である。

このように、腎疾患に対する治療選択肢は着実に増えており、個々の症例に応じた目標達成に向けた治療 (T2T; Treat to Target) の時代が到来していると考えられる。