

Cardiovascular-Kidney-Metabolic 症候群におけるフィネレノンの期待される役割

佐藤 直樹¹⁾ 芳尾 正悟²⁾ 石田 洋輔²⁾
山下 哲史²⁾ 新田 大介²⁾

要約

米国心臓協会により cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) 症候群という概念が提唱され、肥満や糖尿病による代謝異常、心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD)、慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) が相互に影響を及ぼしながら重症化することが明らかになっている。疫学研究から、アジア人または日本人と欧米人の CKM 症候群の実態は異なり、日本人は予後が悪化しやすい可能性が示唆されている。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 (mineralocorticoid receptor antagonist : MRA) であるフィネレノンは、2 型糖尿病合併 CKD 患者を対象とした FIGARO-DKD 試験および FIDELIO-DKD 試験において、レニン・アンジオテンシン系阻害薬 (renin-angiotensin system inhibitor : RASi) に追加投与することで、心血管および腎イベントリスクを有意に低下させた。左室駆出率が 40% 以上の心不全患者を対象とした FINEARTS-HF 試験では、フィネレノンは心血管死および心不全増悪イベントをプラセボと比較して有意に抑制した。フィネレノンのさらなるエビデンスの蓄積により、CKM 症候群の治療に新たな進展が期待される。

はじめに

Cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) 症候群は、米国心臓協会により提唱された概念で、肥満や糖尿病による代謝異常、心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD)、慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) に関連する健康障害と定義される¹⁾。CKM 症候群は病状の進行に応じてステージ 0 から 4 に分類されており、各ステージの概念を図 1 に示す。個々の疾患を個別に治療するのではなく、各疾患の相互作用を理解し、包括的な治療アプローチにより患者の転帰を改善できると考えられている²⁾。

フィネレノンは、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 (mineralocorticoid receptor antagonist : MRA) である。2 型糖尿病合併 CKD 患者を対象とした FIGARO-DKD 試験および FIDELIO-DKD 試験において、フィネレノンは心血管および腎保護効果が認められている^{3,4)}。左室駆出率が 40% 以上の心不全患者を対象とした FINEARTS-HF 試験では、フィネレノンは心血管死および心不全増悪イベントを有意に抑制した⁵⁾。これら 3 つの試験については、事前に規定された統合解析 FINE-HEART が実施され、CKM 症候群の観点からフィネレノンの有用性が検討されている⁶⁾。

Key words : フィネレノン, ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬, CKM 症候群

¹⁾かわぐち心臓呼吸器病院 循環器内科
ランス本部

²⁾バイエル薬品株式会社 メディカルアフェアーズ&ファーマコビジ



図1 CKM 症候群のステージ別の概念

CKM : cardiovascular-kidney-metabolic, CKD : chronic kidney disease, CVD : cardiovascular disease, ASCVD : atherosclerotic cardiovascular disease

本稿では、CKM 症候群の予後リスクや病態生理について、アジア人や日本人のデータを中心に紹介したうえで、フィネレノンの臨床成績と期待される役割について言及する。

I CKM 症候群による予後リスク

糖尿病は全世界で増加しており、わが国においても 2000 年には糖尿病患者数が 710 万人であったが、2024 年には 1080 万人に増加したと推計される。糖尿病患者の約 9 割が 2 型糖尿病である⁷⁾。

2 型糖尿病患者では、CVD のリスクが 2 倍以上になることが示されている⁸⁾。肥満と心不全も関連しており、米国の研究では、Body Mass Index (BMI) が 1 kg/m²増加するごとに、心不全のリスクが男性では 5%、女性では 7%増加すると報告されている⁹⁾。一方、アジアの心不全患者は、欧州などの他の地域とくらべて BMI が低いにもかかわらず、糖尿病の発症率が高い¹⁰⁾。また、BMI が低く腹囲身長比が高い患者は、BMI が高く腹囲身長比が低い患者と比較して、心不全による入院および全死亡のリスクが高いことが示されている¹¹⁾。

また、CKD 患者の約半数は 2 型糖尿病を合併していることが報告されている¹²⁾。日本人は CKD 患者が多いが、日本人のネフロン数は他国に比べて少なく、これが CKD の進行に寄与している可能性がある¹³⁾。CKD が進行する

ほど、CVD の発現が増加することは多数の疫学研究で示されている^{2,14,15)}。

このように、代謝疾患と CVD, CKD は相互に影響するが、アジア人または日本人と欧米人の CKM 症候群の実態は異なり、日本人は予後が悪化しやすい可能性が示唆されている。

II CKM 症候群の病態生理

肥満はインスリン抵抗性を引き起こし、糖尿病の進行を促進する。東アジア人では、内臓脂肪の増加と関連するリポジストロフィーの多遺伝子リスクが示唆されており、これが東アジア人の BMI が低いにもかかわらず 2 型糖尿病の発症率が高い要因の一つかもしれない¹⁶⁾。

糖尿病による臓器障害の機序として、酸化ストレス、炎症や線維化、筋肉や腎臓における局所的なレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (renin-angiotensin-aldosterone system : RAAS) の活性化を含む複数の機序が考えられている¹⁵⁾。

「心腎連関」という用語のとおり、心臓と腎臓には密接な関連がある。心不全や CVD における心拍出量または循環血液量の減少、血管収縮因子の増加は、腎臓の灌流を低下させ、CKD の進行へつなげる。CKD における水の貯留と慢性的な RAAS 活性化は、高血圧を悪化させ、心臓の前負荷と後負荷を増加させる。これらの血行動態の異常は CKD に伴う尿毒素の貯留や慢

性炎症とともに、心臓リモデリングを発症および進展させ、双方の臓器に損傷を与える^{15,17)}。

最近の研究では、CKD または CVD が糖尿病の新規発症を促進する機序も示されており、その根底には酸化ストレスや炎症、インスリン抵抗性、血管内皮障害などの共通の原因が存在する^{1,15)}。

Ⅲ CKM 症候群に対する治療介入

これらを踏まえると、CKM 症候群の治療には、代謝系、腎臓、心血管系の共通した機序に対する包括的なアプローチが必要である。おもな治療薬として、ナトリウム・グルコース共役輸送体 2 阻害薬 (sodium glucose co-transporter 2 inhibitor : SGLT2i) とグルカゴン様ペプチド-1 受容体作動薬 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist : GLP-1 RA) があげられる。両剤ともに糖尿病治療薬として開発されたが、CKM 症候群に関連する疾患に対して有用性が複数の臨床試験で認められている¹⁾。糖尿病に加えて、ダバグリフロジンとエンパグリフロジンは慢性腎臓病および慢性心不全に対して、カナグリフロジンは 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病に対して、セマグルチドとチルゼパチドは肥満症に対する適応を有している。

さらに、近年ではフィネレノンが腎臓や心血管系に対して有用性を示すエビデンスが集積されており、注目を集めている。

Ⅳ フィネレノンの薬理学的特性

ミネラルコルチコイド受容体 (mineralocorticoid receptor : MR) は、心臓や血管、腎臓などさまざまな組織に発現しているリガンド依存性転写因子であり、活性化されると特定の遺伝子の発現を促す。リガンドとしてアルドステロンやコルチゾールが知られているが、糖尿病や肥満、食塩の過剰摂取などにおいても、Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (Rac1) を介して MR が過剰に活性化される。MR の過剰活性化は炎症や線維化を促し、臓器障害を惹起するため、心不全や CKD では MR を抑制する

ことが重要である^{18,19)}。

フィネレノンは、非ステロイド型選択的 MRA であり、deoxycorticosterone acetate (DOCA)-食塩誘発高血圧モデルラットにおいて、収縮期血圧に影響を及ぼさない用量で、腎臓における炎症や線維化の遺伝子の発現を低下させた²⁰⁾。また、イソプロテレノールによる心筋線維化モデルマウスでは、心臓の炎症や線維化に関連するマクロファージ浸潤量およびコラーゲン含有量を低下させた²¹⁾。そのほか、フィネレノンは MR に対する選択性が高く、半減期が 2~3 時間と短く、心臓と腎臓に約 1 : 1 で分布することが特徴的である^{20,22)}。

Ⅴ フィネレノンの臨床試験と期待される役割

フィネレノンの臨床試験結果の概略を図 2 に示す。2 型糖尿病合併 CKD 患者に対するフィネレノンの有効性および安全性は、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験 FIGARO-DKD 試験と FIDELIO-DKD 試験にて評価された。FIGARO-DKD 試験は CKD ステージ 1-2 の患者や微量アルブミン尿の患者がそれぞれ約半数を占める比較的早期の患者を対象として心血管エンドポイントに関して、FIDELIO-DKD 試験はおもに顕性アルブミン尿を伴う CKD ステージ 3, 4 の患者を対象として腎エンドポイントに関して、レニン・アンジオテンシン系阻害薬 (renin-angiotensin system inhibitor : RASi) の標準治療に上乗せした際のフィネレノンの有効性および安全性を検討することを目的として実施された。両試験において、フィネレノンは主要評価項目を有意に抑制した^{3,4)}。これら 2 試験に関しては、事前に規定された統合解析 FIDELITY が実施されている²³⁾。

左室駆出率が 40% 以上の心不全患者に対するフィネレノンの有効性および安全性は、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験 FINEARTS-HF 試験にて評価され、フィネレノンは心血管死および心不全増悪イベントのリスクを有意に低下させた⁵⁾。FIGARO-DKD 試験と FIDELIO-DKD 試験、FINEARTS-HF 試験の 3 試験については、

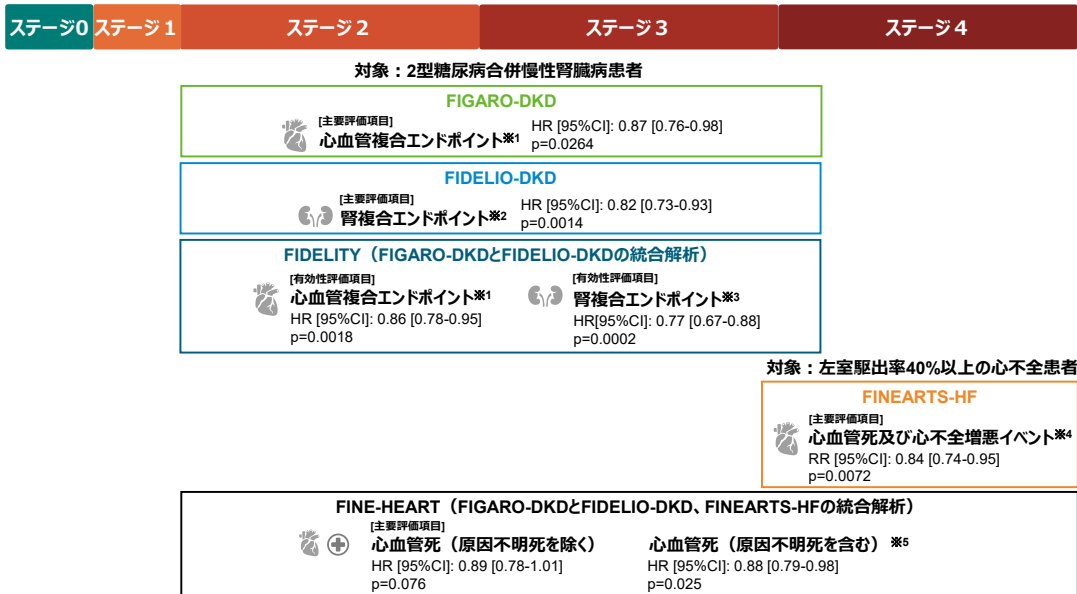


図2 フィネレノンの臨床試験結果の概略

- ※1：心血管死，非致死的心筋梗塞，非致死の脳卒中，心不全による入院の複合エンドポイント
 ※2：腎不全の発症，4週間以上持続するベースライン時点から40%以上の持続的なeGFR低下，腎臓死の複合エンドポイント
 ※3：腎不全の発症，4週間以上持続するベースライン時点から57%以上の持続的なeGFR低下，腎臓死の複合エンドポイント
 ※4：心血管死およびすべての（初回および再発）心不全イベント（心不全による入院，緊急受診）
 ※5：事前に規定された感度分析

HR：hazard ratio, CI：confidence interval, RR：rate ratio, eGFR：estimated glomerular filtration rate

CKM症候群を有する幅広い層の患者約18,991例を対象に統合解析FINE-HEARTを実施することが事前に規定されていた。主要評価項目である心血管死の発現率はフィネレノン群でプラセボ群より低かったものの，有意差は認められなかった。一方，事前に規定された感度分析において，原因不明の死亡を加えて心血管死を評価すると，フィネレノンは心血管死の発現リスクを有意に低下させた。部分集団解析では，ベースライン時における糖尿病，心不全，CKDの合併疾病数にかかわらず，プラセボに対する心血管死のハザード比は一貫して1を下回っており，CKM症候群全体にわたって幅広いベネフィットを有する可能性が示唆されている⁶⁾。

代謝異常に対するフィネレノンの機序の解明は十分ではないが，FIDELITYではインスリン

抵抗性によらず心血管または腎エンドポイントを抑制したこと，FINEARTS-HF試験ではプラセボと比較して糖尿病の新規発症を有意に抑制したことが報告されている^{24,25)}。CKM症候群はリスク因子が相互に関連する病態であるため，フィネレノンに期待される役割は大きい。

おわりに

2025年8月現在，フィネレノンの効能または効果は2型糖尿病を合併する慢性腎臓病であり，慢性心不全の保険適応を有していない。こうした状況のなかで，2025年3月に発出された「2025年改訂版心不全診療ガイドライン」では，左室駆出率の軽度低下および保持された症候性の心不全に対してフィネレノンを使用することがクラスⅡaで，2型糖尿病を合併する慢性腎臓

病に対して心不全発症予防のためにフィネレノンを使用することがクラス Ia で推奨された²⁶⁾。左室駆出率の低下した心不全に対しては、国際共同試験 (FINALITY-HF 試験) が実施中であり、その結果が待たれる。

さらに、2025 年 6 月に報告された CONFIDENCE 試験では、日本人を含む 2 型糖尿病合併 CKD 患者に対して、単独投与の有効性だけでなく、フィネレノンとエンパグリフロジンの同時併用の有用性が示されている²⁷⁾。

フィネレノンのさらなるエビデンスの蓄積により、CKM 症候群の治療に新たな進展が期待される。

【利益相反】 佐藤直樹はバイエル薬品株式会社から講演料を受け取っている。芳尾正悟、石田洋輔、山下哲史、新田大介はバイエル薬品株式会社の社員である。

【謝 辞】 FIDELIO-DKD 試験および FIGARO-DKD 試験、FINEARTS-HF 試験は Bayer AG が実施した臨床試験であり、ご協力いただきました医師の方々ならびに関係者の皆様、ご参加いただきました患者様に深謝いたします。

文 献

- 1) Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2023;148:1606-35.
- 2) Sebastian SA, Padda I, Johal G. Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: a state-of-the-art review. *Curr Probl Cardiol* 2024;49:102344.
- 3) Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:2252-63.
- 4) Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219-29.
- 5) Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2024;391:1475-85.
- 6) Vaduganathan M, Filippatos G, Claggett BL, Desai AS, Jhund PS, Henderson A, et al. Finerenone in heart failure and chronic kidney disease with type 2

diabetes: FINE-HEART pooled analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Nat Med* 2024;30:3758-64.

- 7) International Diabetes Federation. The Diabetes Atlas 11th edition. <https://diabetesatlas.org> (Accessed August 6, 2025)
- 8) Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
- 9) Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-13.
- 10) Tromp J, Bamadaj S, Cleland JGF, Angermann CE, Dahlstrom U, Ouwerkerk W, et al. Post-discharge prognosis of patients admitted to hospital for heart failure by world region, and national level of income and income disparity (REPORT-HF): a cohort study. *Lancet Glob Health* 2020;8:e411-22.
- 11) Chandramouli C, Tay WT, Bamadaj NS, Tromp J, Teng TK, Yap JLL, et al. Association of obesity with heart failure outcomes in 11 Asian regions: A cohort study. *PLoS Med* 2019;16:e1002916.
- 12) Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, et al. Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol* 2014;18:613-20.
- 13) Kanzaki G, Puelles VG, Cullen-McEwen LA, Hoy WE, Okabayashi Y, Tsuboi N, et al. New insights on glomerular hyperfiltration: a Japanese autopsy study. *JCI Insight* 2017;2:e94334.
- 14) Kadowaki T, Maegawa H, Watada H, Yabe D, Node K, Murohara T, et al. Interconnection between cardiovascular, renal and metabolic disorders: a narrative review with a focus on Japan. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:2283-96.
- 15) Marassi M, Fadini GP. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol* 2023;22:195.
- 16) Smith K, Deutsch AJ, McGrail C, Kim H, Hsu S, Huerta-Chagoya A, et al. Multi-ancestry polygenic mechanisms of type 2 diabetes. *Nat Med* 2024;30:1065-74.
- 17) Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005;26:11-7.
- 18) Savarese G, Lindberg F, Filippatos G, Butler J, Anker SD. Mineralocorticoid receptor overactivation: targeting systemic impact with non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists. *Diabetologia*

- 2024;67:246–62.
- 19) Nagase M, Fujita T. Role of Rac1–mineralocorticoid–receptor signalling in renal and cardiac disease. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:86–98.
 - 20) Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, Steinke W, Hartmann E, Bärfacker L, et al. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;64:69–78.
 - 21) Grune J, Beyhoff N, Smeir E, Chudek R, Blumrich A, Ban Z, et al. Selective mineralocorticoid receptor cofactor modulation as molecular basis for finerenone’s antifibrotic activity. *Hypertension* 2018; 71:599–608.
 - 22) Lentini S, Heinig R, Kimmeskamp–Kirschbaum N, Wensing G. Pharmacokinetics, safety and tolerability of the novel, selective mineralocorticoid receptor antagonist finerenone—results from first-in-man and relative bioavailability studies. *Fundam Clin Pharmacol* 2016;30:172–84.
 - 23) Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43:474–84.
 - 24) Ebert T, Anker SD, Ruilope LM, Fioretto P, Fonseca V, Umpierrez GE, et al. Outcomes with finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by baseline insulin resistance. *Diabetes Care* 2024;47:362–70.
 - 25) Butt JH, Jhund PS, Henderson AD, Claggett BL, Desai AS, Viswanathan P, et al. Finerenone and new-onset diabetes in heart failure: a prespecified analysis of the FINEARTS–HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025;13:107–18.
 - 26) 日本循環器学会, 日本心不全学会. 2025 年改訂版心不全診療ガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Kato.pdf (Accessed August 6, 2025)
 - 27) Agarwal R, Green JB, Heerspink HJL, Mann JFE, McGill JB, Mottl AK, et al. Finerenone with empagliflozin in chronic kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2025;393:533–43.

The Anticipated Role of Finerenone in CKM Syndrome

Naoki Sato¹⁾, Shogo Yoshio²⁾, Yosuke Ishida²⁾
Satoshi Yamashita²⁾ and Daisuke Nitta²⁾

¹⁾Department of Cardiovascular Medicine, Kawaguchi Cardiovascular and Respiratory Hospital

²⁾Medical Affairs & Pharmacovigilance, Bayer Yakuhin, Ltd.

The concept of cardiovascular–kidney–metabolic (CKM) syndrome has been proposed by the American Heart Association, highlighting the interactions among metabolic factors associated with obesity and diabetes, cardiovascular disease (CVD), and chronic kidney disease (CKD), which can exacerbate one another. Epidemiological studies indicate that the characteristics of CKM syndrome differ between Asian or Japanese populations and those in Western countries. Japanese individuals are at a higher risk for worse outcomes.

Finerenone is a non-steroidal selective mineralocorticoid receptor antagonist (MRA). In the FIGARO–DKD and FIDELIO–DKD trials, the addition of finerenone to renin–angiotensin system inhibitors (RASi) significantly lowered the risk of cardiovascular and kidney events in patients with CKD and type 2 diabetes. In the FINEARTS–HF trial, finerenone significantly reduced the incidence of cardiovascular death and worsening heart failure events compared to placebo in heart failure patients with a left ventricular ejection fraction of 40% or greater. As more evidence supporting finerenone accumulates, new advancements in the treatment of CKM syndrome are anticipated.

<2025 年 9 月 11 日 受稿>