

第5章 脂質異常症・高尿酸血症

前文

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

CQ 5-1

保存期CKD患者に尿酸低下療法は推奨されるか？

【推奨】 高尿酸血症を有するCKD患者に対する尿酸低下療法は腎機能悪化を抑制する可能性があり、行うよう提案する【C2】。

【前文】

本ガイドラインでは痛風患者を含むCKD患者を対象とし、尿酸降下薬の効果を検討したRCT¹⁻¹⁵に基づいて、アウトカムごとに治療介入の効果を記載する。「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版」^aにおいて、腎障害合併例の高尿酸血症には原則として尿酸生成抑制薬を用いることが推奨されている。実際、本CQにおけるSRで該当した15編すべてでアロプリノール、フェブキソスタット、トピロキソスタットのいずれかの尿酸生成抑制薬が用いられており、1編11のみフェブキソスタットとベリヌラドの併用であった。一方、近年、新規の選択的尿酸再吸収阻害薬であるドチヌラドが使用可能となっているが、腎機能への影響を検討したRCTはない。そのため、尿酸再吸収阻害薬についてはエビデンスがなく、本項では記載しなかった。

CKD患者に尿酸生成抑制薬を投与するにあたり、アロプリノールはそれ自体、あるいはその代謝物の排泄が遅延し高い血中濃度が持続するため重篤な副作用を生じやすく、腎機能に応じて投与量の減量や投与間隔の延長が必要である。一方、フェブキソスタット、トピロキソスタットは腎排泄に加え胆汁からの排泄経路があるため、CKD患者でも比較的安全に使用できると考えられる。

【解説】

1. 全死亡/CVD抑制効果

尿酸低下療法による全死亡抑制効果を評価したRCT 5編¹⁻⁵はいずれも効果を認めず、メタ解析でもRR 2.02(95%CI 0.89～4.56)と有意な死亡抑制効果を認めなかった。CVD抑制効果を評価したRCT 5編^{1,2,6-8}中1編²に有意な効果を認めたが、この1編も症例数が少なく結果の解釈には注意が必要である。メタ解析ではRR 0.83(95%CI 0.45～1.53)と有意な

CVD抑制効果を認めなかった。

薬剤別では、アロプリノールによる全死亡抑制効果を評価したRCT 4編^{1,2,4,5}はいずれも効果を認めなかった。CVD抑制効果を評価したRCT 3編^{1,2,8}中1編²に有意な効果を認めた。非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害薬(フェブキソスタット、トピロキソスタット)による全死亡抑制効果を評価したRCTは1編³、CVD抑制効果を評価したRCTは2編^{6,7}あるが、いずれも抑制効果を認めなかった。

2. ESKD/腎機能障害の進展抑制効果

ESKD進展の抑制効果を評価したRCT 4編^{1,2,4,8}中1編⁴で効果を認めたが、4編のメタ解析^{1,2,4,8}ではRR 0.78(0.28～2.16)と有意差を認めなかった。腎機能障害進展抑制効果を評価したRCT 13編^{1-4,7-15}中5編^{2-4,12,13}で効果を認めたが、データを使用できた4編^{1,3,4,8}のメタ解析ではRR 0.84(0.53～1.32)と有意差を認めなかった。腎機能低下率(eGFRもしくはCCr低下速度)のデータを使用できた9編^{1-3,7,8,10,12-14}によるメタ解析では、eGFR変化量の差は2.85(95%CI 1.01～4.68)と有意な抑制効果を認めたが、強い異質性を認めた。

薬剤別では、アロプリノールによるESKD進展抑制効果を評価したRCT 4編^{1,2,4,8}中1編¹で効果を認めたが、メタ解析では有意差を認めなかった。腎機能障害進展抑制効果を評価したRCT 7編^{1,2,4,8-10,13}中3編^{2,4,13}で効果を認めた。腎機能低下率(eGFRもしくはCCr低下速度)データを使用できた5編^{1,2,8,10,13}によるメタ解析では、eGFR変化量の差は2.16(95%CI -0.48～4.80)と有意ではなかった。非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害薬(フェブキソスタット、トピロキソスタット)によるESKD進展抑制効果を評価したRCTはなかったが、腎機能障

害進展抑制効果を評価したRCT 5編^{3, 7, 12, 14, 15}中2編^{3, 12}で効果を認めた。腎機能低下率(eGFRもしくはCCr低下速度)データを使用できた4編^{3, 7, 12, 14}によるメタ解析では、フェブキソスタットでeGFR変化量の差3.75(95%CI -2.97 ~ 10.46)、トピロキソスタットでeGFR変化量の差1.97(95%CI -0.50 ~ 4.45)といずれも抑制効果は有意ではなかった。しかし、いずれの研究も試験期間が6か月から2年程度と短く、eGFR、腎機能低下に対する評価には、さらに長期の観察が必要かもしれない。

3. 尿酸低下療法で使用する薬剤間の比較

CVD既往の痛風患者を対象にフェブキソスタットのアロプリノールに対する非劣性を検証したCARES研究では、アロプリノール群と比較してフェブキソスタット群で主要評価項目である複合CVDイベントには有意差がなかったが、全死亡、CVD死亡の有意な増加がみられた^b。この研究では離脱が多く、両薬剤群ともに薬剤中止後CVD死亡の著明な上昇がみられたため、その結果の解釈について議論があった^c。その後、CVDリスクが高い痛風患者を対象にフェブキソスタットのアロプリノールに対する非劣性を検証したFAST研究では離脱率が低く、主要評価項目であるCVDイベントに差を認めなかった^d。これらの研究の対象は痛風患者であり、CKD患者ではなく、さらにアロプリノールとの相対的なリスク比を示したもので、フェブキソスタット自体がCVDイベントを増加させるか検証したものではない。わが国で行われたFREED研究はCKDを含むCVDリスクを有する65歳以上の高尿酸血症患者を対象に、フェブキソスタット群と非フェブキソスタット群を比較したRCTで、フェブキソスタット群で主要評価項目である複合CVDイベントの増加は認められなかった^e。しかし、非フェブキソスタット群でのアロプリノール服用は27.2%であることから、結果の解釈に注意が必要な点が多い。近年、わが国のレセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)の解析結果からアロプリノールに対してフェブキソスタットまたはトピロキソスタットでCVDイベント発現リスクの上昇は認められなかつ

たことが報告されている(医薬品等安全報告部会)。

まとめ

高尿酸血症を有するCKD患者に対し、尿酸降下薬による治療は広く行われているが、無症候性高尿酸血症に対しては、欧米のレビューではエビデンスがないとされ推奨されていない^f。最近のメタ解析の結果から腎機能障害の進展抑制効果が示されるものの、観察期間やアウトカムの設定に研究間でばらつきがあり、エビデンスレベルは高くないのが現状である^{g-h}。今回は、前述の解析結果をもとにGRADEグリッド法で推奨度を決定した。無症候性高尿酸血症を有するCKD患者に対し尿酸降下薬を使用すべきかについては、より多くのRCTによる質の高いエビデンスが必要である。

尿酸値の管理目標に関しては、目標値の設定に関するRCTが存在しておらず、エビデンスが不十分であり、本ガイドラインでは明確な推奨は行わない。「CKDステージG3b~5患者のための腎障害進展予防とスムーズな腎代替療法への移行に向けた診療ガイドライン2015」^kや「高尿酸血症・痛風の診療ガイドライン 第3版」^aで推奨されている「血清尿酸値8.0 mg/dL以上で薬物治療を開始、6.0 mg/dL以下を目標とする」に現時点では準拠してもよいと考えられる。

文献検索

データベース：PubMed

期間：2017年1月~2021年12月

検索式：「(("Hyperuricemia"[MH] OR hyperuricemia*[TIAB] OR hyperuricaemia*[TIAB] OR hyperuricemic*[TIAB] OR hyperuricaemic*[TIAB] OR "Gout"[MH] OR gout[TIAB] OR gouty[TIAB]) AND (renal damage*[TIAB] OR renal insufficiency*[TIAB] OR renal failure*[TIAB] OR chronic kidney disease*[TIAB] OR end stage renal disease*[TIAB] OR renal protection*[TIAB] OR kidney protection*[TIAB] OR renal outcome*[TIAB] OR kidney outcome*[TIAB] OR renal function*[TIAB] OR kidney function*[TIAB]) AND (antigoutagent*[TIAB] OR antihyperuricemic*[TIAB] OR uricosuric drug*[TIAB] OR uricosuric agent*[TIAB] OR uricosuric medicine*[TIAB] OR urate lowering therapy*[TIAB] OR urate lowering drug*[TIAB] OR urate lowering agent*[TIAB] OR urate lowering medicine*[TIAB] OR

xanthine oxidase inhibitor*[TIAB] OR gout suppressant*[TIAB] OR allopurinol*[TIAB] OR apazone*[TIAB] OR benzbromarone*[TIAB] OR benziadarone*[TIAB] OR colchicine*[TIAB] OR febuxostat*[TIAB] OR halofenate*[TIAB] OR indacrinone*[TIAB] OR indomethacin*[TIAB] OR lesinurad*[TIAB] OR MK 473*[TIAB] OR naproxen*[TIAB] OR probenecid*[TIAB] OR pyranoprofen*[TIAB] OR sulfinpyrazone*[TIAB] OR ticrynafen*[TIAB] OR tisopurine*[TIAB] OR traxanox*[TIAB] OR zoxazolamine*[TIAB] OR topiroxostat*[TIAB] OR dotinurad*[TIAB])) NOT (animals[TIAB] OR mice[TIAB] OR mouse[TIAB] OR rat[TIAB])」

参考文献

- a. 新a：日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会. 2019年改訂 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第3版, 診断と治療社, 2019.
- b. White WB, et al. N Engl J Med 2018 ; 378 : 1200–10.
- c. Johnson TA, et al. Arthritis Rheumatol 2019 ; 71 : 1966–7.
- d. Mackenzie IS, et al. Lancet 2020 ; 396 : 1745–57.
- e. Kojima S, et al. Eur Heart J 2019 ; 40 : 1778–86.
- f. Sampson AL, et al. Cochrane Database Syst Rev 2017 : ● : CD ●●●●●●●●
- g. Sapankaew T, et al. BMC Nephrol 2022 ; 23 : 223.

- h. Tsukamoto S, et al. Clin Rheumatol 2022 ; 41 : 911–9.
- i. Chen Q, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2020 ; 15 : 1576–86.
- j. Chewcharat A, et al. Intern Med J 2021 ; 51 : 752–62.
- k. 山縣邦弘. CKDステージG3b～5患者のための腎障害進展予防とスムーズな腎代替療法への移行に向けた診療ガイドライン2015, 2015.

引用文献

1. Badve SV, et al. N Engl J Med 2020 ; 82 : 2504–13.
2. Goicoechea M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 1388–93.
3. Sircar D, et al. Am J Kidney Dis 2015 ; 66 : 945–50.
4. Siu YP, et al. Am J Kidney Dis 2006 ; 47 : 51–9.
5. Shi Y, et al. Kidney Blood Press Res 2012 ; 35 : 153–60.
6. Mukri MNA, et al. EXCLI J 2018 ; 17 : 563–75.
7. Kimura K, et al. Am J Kidney Dis 2018 ; 72 : 798–810.
8. Doria A, et al. N Engl J Med 2020 ; 25 : 2493–503.
9. Golmohammadi S, et al. Iran J Kidney Dis 2017 ; 11 : 286–93.
10. Perrenoud L, et al. Kidney Med 2020 ; 26 : 155–61.
11. Stack AG, et al. Am J Kidney Dis 2021 ; 77 : 481–9.
12. Wada T, et al. Clin Exp Nephrol 2018 ; 22 : 860–70.
13. Liu P, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2015 ; 83 : 475–82.
14. Hosoya T, et al. Clin Exp Nephrol 2014 ; 18 : 876–84.
15. Saag KG, et al. Arthritis Rheumatol 2016 ; 68 : 2035–43.

* * *

CQ 5-2

保存期CKD患者に脂質低下療法は推奨されるか？

【推奨】 脂質異常症を有するCKD患者に対するスタチンおよびスタチンとエゼチミブ併用による脂質低下療法は、CVDイベント発症を抑制し、腎機能悪化を抑制する可能性があり、行うよう提案する**【B2】**。

脂質異常症を有するCKD患者に対するフィブラート系薬による脂質低下療法は、CVDイベント発症の抑制において有用な可能性はあるが、中～高度腎障害患者では慎重投与、もしくは禁忌であり注意を要する**【D】**。

【前文】

本ガイドラインでは、CKD患者を対象とした脂質低下療法の効果を検討したRCT^{1~20}に基づいて、アウトカムごとにその治療効果を記載する。おもにスタチン、エゼチミブおよびフィブラート系薬について記載しているが、PCSK9阻害薬に関してはRCTが1編²⁰のみであり、推奨度を結論づけるには不十分であった。また、PPAR α モジュレーターやEPA製剤に関するRCTはなく、現時点でCKD患者に対する明確な推奨はできない。

【解説】

1. スタチン、エゼチミブ

抽出されたRCTはスタチン単独が大半であり、スタチン+エゼチミブ併用が1編、エゼチミブ単独のRCTはなかった。スタチンまたはスタチンとエゼチミブ併用の全死亡抑制効果は9編^{1~9}中2編^{7,9}で認められたが、メタ解析では有意差を認めなかった。CVD発症抑制効果は10編^{1,3~11}中7編^{5~11}で認め、メタ解析でもRR 0.72(95%CI 0.63~0.82)と有意差を認めた。ESKD進展抑制効果は3編^{2~4}中いずれも有意差を認めなかった。尿蛋白減少や腎機能変化(Cr>2 mg/dL、ベースラインeGFRより25%もしくは50%低下)で定義したCKD進行抑制効果は9編^{1~4,10,12~14,16}中4編^{12~15}で有意差を認めた。5編^{2,4,10,13,14}中1編¹⁴で認められたが、データの使用できた3編^{2,10,14}でのメタ解析では有意差を認めなかった。腎機能低下率(eGFRもしくはCCr低下速度)の抑制効果は7編^{1~3,5,12,13,15}中3編^{12,13,15}で認め、データの使用できた5編^{1~3,5,15}でのメタ解析でも1.03(95%CI 0.18~1.89)と有意差

を認めた。

2. フィブラート系薬

フィブラート系薬の効果を検討したRCTは2研究(3編)あり、CVD発症抑制効果を評価したRCT 2編^{17,19}中1編¹⁹で有効性を認めた。この2つの研究を統合した989名でのメタ解析では、0.73(0.59~0.90)とCVD発症抑制効果を認めた。全死亡抑制を評価した2編^{18,19}では、いずれも有効性を認めなかった。この2研究において腎アウトカムにおいても評価されており、腎機能低下率を検討した1編¹⁸およびESKD発症抑制を検討した1編¹⁹いずれにおいても有効性を認めなかった。一方、CKD患者においてフィブラート系薬の使用は腎障害のリスク因子となる可能性があること、添付文書上で慎重投与もしくは禁忌となっていることから、フィブラート系薬の適応は慎重に考慮すべきである。

まとめ

LDLコレステロール低下薬であるスタチン、エゼチミブのCKD患者に対する有効性はCVD抑制効果としては確立しているが、全死亡に対する効果は明確ではない。また、腎アウトカムに関してはESKDやCKD進展抑制によるハードアウトカムでの有効性は示されていないものの、腎機能低下率の抑制効果は示されている。また、PCSK9阻害薬に関しては今回のガイドラインでは明確な推奨はできなかったが、今後のエビデンス集積が期待される。

トリグリセリド低下薬であるフィブラート系薬に

関するエビデンスについては、前回のガイドラインからの新しいエビデンスによる更新はなく、CVD抑制効果は示されているものの、CKD患者での使用は慎重に検討されるべきである。一方で、肝代謝である新規PPAR α モジュレーター(ペマフィブラート)は、血清Cr値<2.5 mg/dLまで使用が可能であるがCKD患者でのエビデンスはまだ十分ではない。

文献検索

データベース：PubMed

期間：2017年1月～2021年12月

検索式：「((hyperlipidemia*[TIAB] OR dyslipidemia*[TIAB] OR hyperlipidemic*[TIAB] OR hypertriglyceridemia*[TIAB] OR hypercholesterolemia*[TIAB] OR hypercholesterolemic*[TIAB]) AND (renal damage*[TIAB] OR renal insufficiency*[TIAB] OR renal failure*[TIAB] OR chronic kidney disease*[TIAB] OR end stage renal disease*[TIAB] OR renal protection*[TIAB] OR kidney protection*[TIAB] OR renal outcome*[TIAB] OR kidney outcome*[TIAB] OR renal function*[TIAB] OR kidney function*[TIAB]) AND (antilipidemic agent*[TIAB] OR antihyperlipidemic*[TIAB] OR lipid lowering therapy*[TIAB] OR lipid lowering drug*[TIAB] OR lipid lowering agent*[TIAB] OR lipid lowering medicine*[TIAB] OR statin*[TIAB] OR fibrate*[TIAB] OR atorvastatin*[TIAB] OR simvastatin*[TIAB] OR pitavastatin*[TIAB] OR fluvastatin*[TIAB] OR lovastatin*[TIAB] OR rosuvastatin*[TIAB] OR pravastatin*[TIAB] OR clofibrate*[TIAB] OR

fenofibrate*[TIAB] OR bezafibrate*[TIAB] OR pemafibrate*[TIAB] OR colestimide*[TIAB] OR cholestyramine*[TIAB] OR eicosapentaenoic acid*[TIAB] OR ezetimibe*[TIAB] OR omega-3 fatty acids*[TIAB] OR probucol*[TIAB] OR tocopherol nicotinate*[TIAB] OR niceritrol*[TIAB] OR lomitapide*[TIAB] OR evolocumab*[TIAB])) NOT (animals[TIAB] OR mice[TIAB] OR mouse[TIAB] OR rat[TIAB])」

引用文献

1. Kimura G, et al. Clin Exp Nephrol 2017 ; 21 : 417-24.
2. Haynes R, et al. J Am Soc Nephrol 2014 ; 25 : 1825-33.
3. Fassett RG, et al. Atherosclerosis 2010 ; 213 : 218-24.
4. Rahman M, et al. Am J Kidney Dis 2008 ; 52 : 412-24.
5. Koren MJ, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 53 : 741-50.
6. Lemos PA, et al. Am J Cardiol 2005 ; 95 : 445-51.
7. Nakamura H, et al.: Atherosclerosis, 206: 512-7, 2009.
8. Colhoun HM, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 54 : 810-9.
9. Ridker PM, et al. J Am Coll Cardiol 2010 ; 55 : 1266-73.
10. Kendrick J, et al. Am J Kidney Dis 2010 ; 55 : 42-9.
11. Baigent C, et al. Lancet 2011 ; 377 : 2181-92.
12. Bianchi S, et al. Am J Kidney Dis 2003 ; 41 : 565-70.
13. Tonelli M, et al. Circulation 2005 ; 112 : 171-8.
14. Huskey J, et al. Atherosclerosis 2009 ; 205 : 202-6.
15. Amarenco P, et al. Stroke 2014 ; 45 : 2974-82.
16. Ohsawa M, et al. Lipids Health Dis 2015 ; 14 : 161.
17. Tonelli M, et al. Kidney Int 2004 ; 66 : 1123-30.
18. Tonelli M, et al. Am J Kidney Dis 2004 ; 44 : 832-9.
19. Ting RD, et al. Diabetes Care 2012 ; 35 : 218-25.
20. Charytan DM, et al. J Am Coll Cardiol 2019 ; 73 : 2961-70.

* * *