

腎疾患患者の高脂血症に対するアトルバスタチン投与の効果

川本進也*** 川村哲也* 宮崎陽一 細谷龍男

Effects of atorvastatin on hyperlipidemia in kidney disease patients

Shinya KAWAMOTO***, Tetsuya KAWAMURA*, Yoichi MIYAZAKI,
and Tatsuo HOSOYA

*Department of Nephrology and Hypertension, Jikei University, School of Medicine, Tokyo,

**Department of Internal Medicine, Nihonkoukan Hospital, Kanagawa, Japan

要 旨

背景・目的：近年、糸球体硬化と動脈硬化の類似性が指摘され、高脂血症の悪化により腎炎の進展が促進されるとする lipid nephrotoxicity 仮説を支持する報告が相次いでいる。しかし、現在広く使用されているスタチンは腎障害患者には慎重投与すべきであるとの指針も出されている。そこで、肝・胆汁排泄性、脂溶性であるアトルバスタチンが慢性腎疾患患者において安全かつ有効に使用できるかどうか、さらには腎疾患に及ぼす影響について検討した。

対象・方法：東京慈恵会医科大学第三病院腎臓・高血圧内科に外来通院中の高脂血症合併腎疾患患者でアトルバスタチンを新規もしくは他剤からの切り替えで開始した 84 例。平均年齢は 57.1 歳で男性 30 例、女性 54 例であった。腎機能別に 3 群(腎機能正常群 37 例、中等度腎機能障害群 34 例、高度腎機能障害群 13 例)に分けてアトルバスタチン開始前、開始後 3、6、12 カ月で脂質、肝機能、CK、腎機能を測定し有効性、安全性について検討した。また、投与開始前および 12 カ月後の尿蛋白排泄量、腎機能(Ccr)を比較検討し腎機能に及ぼす影響を評価した。

結 果：腎機能別の各群において TC、LDL-C は 3 カ月後に有意に低下し 12 カ月後まで持続した。TG も低下傾向を認めたが有意ではなかった。一方、各群とも肝機能や CK 値、腎機能はほとんど変化がなかった。蛋白尿は新規投与群で有意な減少を認めたが、切替群では有意ではなかった。また、RAS 抑制薬併用群で有意な蛋白尿減少を認めたが、非投与群では有意ではなかった。尿蛋白減少量と TC の低下率との間に有意な正の相関を認めた。

結 論：Cr 3 mg/dL 以上の腎不全を含めて、高脂血症合併腎疾患患者においても定期的にモニタリングを行うことでアトルバスタチンは安全かつ効果的に外来継続投与できる。また、尿蛋白減少効果、さらには RAS 抑制薬との併用によって相加的な尿蛋白減少効果も期待できる可能性が示唆された。

Background : It has been suggested that hyperlipidemia contributes to the progression of kidney disease and there are some experimental reports that support the hypothesis of lipid nephrotoxicity. The treatment of hyperlipidemia in patients with renal disease has two purposes: to prevent the development of cardiovascular disease and to prevent the progression of renal disease. However, statins, which are widely used to treat hyperlipidemia, should be used very carefully in patients with renal disease, especially in those whose serum creatinine level is more than 3 mg/dL. Atorvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor,

is completely metabolized in the liver. Thus, we thought that atorvastatin could be used safely in hyperlipidemic patients with chronic renal disease.

Patients and methods : Atorvastatin was administered to 84 hyperlipidemic patients with chronic renal disease (including dialysis patients) for 12 months. TC, TG, LDL-C, AST, ALT, CK, BUN, and Cr were measured at 3, 6, and 12 months during treatment. Blood pressure and renal function, as indicated by urinary protein excretion and creatinine clearance measured at 0 and 12 months during treatment, were also monitored.

Results : TC and LDL-C were decreased at every determination point regardless of the kidney function, which was not affected by atorvastatin. Urinary protein excretion (UP) decreased significantly during the study period in patients who had not taken any anti-hyperlipidemic drug before treatment with atorvastatin. This decrease in UP was not associated with significant Ccr change. However, the decrease in UP was not statistically significant in all the patients. The decrease in UP showed a significant positive correlation with the decrease in TC and of the mean BP.

Conclusion : Atorvastatin can be used safely in hyperlipidemic patients with chronic renal disease including dialysis patients under periodical monitoring.

Atorvastatin could contribute to prevent the progression of renal disease.

Jpn J Nephrol 2007 ; 49 : 41-48.

Key words : hyperlipidemia, lipid nephrotoxicity, statins, renal function

背景・目的

近年、糸球体硬化と動脈硬化の類似性が指摘され、高脂血症の悪化により腎炎の進展が促進されるとする lipid nephrotoxicity 仮説¹⁾を支持する報告^{2~4)}が相次いでいる。また、透析患者の約 40%が脳・心血管系合併症で死亡しており、保存期からの脂質代謝異常の改善が透析患者の動脈硬化進展を抑制するかどうかという問題は、腎不全患者の予後を改善させるうえで重要である。そこで腎疾患における高脂血症の治療には、1) 動脈硬化を基盤とした心血管系合併症の予防、2) 腎疾患進行の抑制、という2つの意義がある。しかし現在広く使用されているスタチンは、腎障害患者には慎重投与すべきで Cr 3 mg/dL 以上では投与は控えるべきとの指針も出されている。そこで、肝・胆汁排泄性脂溶性スタチンであるアトルバスタチンが慢性腎疾患患者において安全かつ有効に使用できるかどうか、さらには腎疾患に及ぼす影響について検討した。

対 象

東京慈恵会医科大学第三病院腎臓・高血圧内科外来通院中の高脂血症合併の腎疾患患者で、2001年5月から2004年3月までに新規にアトルバスタチン投与開始になった患者、および他の高脂血症治療薬からの切り替えでアトルバスタチン投与開始となった患者91例を対象とした。なお他の高脂血症治療薬からの切り替え基準として、脂質コントロールが不良もしくは高用量でどうにかコントロールはついているものの薬剤の節減効果を狙っての変更とした。

また、併用薬で脂質代謝に影響を与える可能性のある活性炭吸着剤やインスリンは観察期間中に増減のない患者のみを対象とした。また、ステロイドは原疾患が安定しプレドニゾロンで 10 mg/日以下の患者のみを対象とした。

方 法

アトルバスタチン投与開始前、投与後3、6、12カ月時点で AST, ALT, CK, UN, Cr, UA および脂質(総コレステロール, 中性脂肪, LDL コレステロール)を測定し比較検討した。採血条件は外来診察前もしくは透析前の随時とし、以後経時的にも同条件での採血とした。また、尿蛋白が陽性で蓄尿が可能であった54例において、投与開始前および投与12カ月後の尿蛋白排泄量、腎機能(Ccr)を比較検討し腎機能に及ぼす影響を評価した。さらに保存期腎不全患者では、投与開始前後の6カ月における1/Crの傾きの変化を検討した。結果はすべて mean ± SEM で示し、2群間の差は Student t 検定、2変数の相関は単回帰分析にて解析した。

対象症例として91例にアトルバスタチンの投与が開始されたが、途中で7例が脱落し84例が12カ月間追跡しえた。脱落原因は、脂質が正常化し本人の強い希望で中止が3例、透析を希望せず腎不全で死亡が1例、HBキアラーで肝機能の悪化で中止が1例、CK上昇は許容範囲内ながら筋肉痛の訴え強く本人の中止希望が1例、透析導入となり透析クリニックへの転院で追跡不能が1例であった。解析対象全84例の臨床的背景(Table 1)は、平均年齢57.1歳(23~85歳)で男性30例、女性54例であった。腎

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Number (Male/Female) : 30/54
Age (Years) : 57.1 ± 13.1 (23~85)
Co-existing renal disease :
Glomerulonephritis : 41
(IgAN 10, MGN 5, FGS 2, ANCA-related GN 2, Others 22)
Nephrosclerosis : 11
Diabetic nephropathy : 15
Collagen disease : 5
Polycystic kidney disease : 3
Others and unknown : 9
Treatment of hyperlipidemia before atorvastatin administration :
No treatment : 39
Change from other anti hyperlipidemic treatment : 45
Pravastatin : 9 (High dose 5)
Simvastatin : 23 (High dose 13)
Fluvastatin : 11 (High dose 6)
Others : 2
Blood pressure : 129 ± 19/76 ± 12 mmHg
ACEI/ARB : (+) : 59, (-) : 25

Table 2. Laboratory findings on atorvastatin administration and group classification regarding serum creatinine level

	mean ± SD (range)	
AST	23 ± 11 (10~73) IU/L	
ALT	25 ± 18 (3~121) IU/L	
CK	124 ± 98 (10~430) IU/L	
UN	26 ± 16 (6~78) mg/dL	
Cr	1.8 ± 1.6 (0.4~9.5) mg/dL	
UA	7.3 ± 1.6 (4~12.1) mg/dL	
UP	2.0 ± 2.3 (0.05~11.6) g/day	
TC	267 ± 47 (170~600) mg/dL	
TG	210 ± 129 (51~981) mg/dL	
LDL-C	162 ± 38 (54~380) mg/dL	
Group		n
1	Cr ≤ 1.0 mg/dL	37
2	1.0 < Cr ≤ 3.0	34
3	3.0 mg/dL ≤ Cr	13

疾患は慢性糸球体腎炎 41 例 (IgA 腎症 10 例, 膜性腎症 5 例, 巣状糸球体硬化症 2 例, ANCA 関連腎炎 2 例, 不詳 22 例), 高血圧性腎障害 (腎硬化症) 11 例, 糖尿病性腎症 15 例, 膠原病性腎症 5 例, 多発性嚢胞腎 3 例, その他・不詳 9 例であった。

アトルバスタチン投与前の高脂血症治療の内訳は, 無治療で新規にアトルバスタチン開始が 39 例, 他の高脂血症治療薬からの変更が 45 例であった。先行高脂血症治療薬の内訳は, プラバスタチン 9 例 (うち高用量 5 例), シンバスタチン 23 例 (うち高用量 13 例), フルバスタチン 11 例 (うち高用量 6 例), その他が 2 例で, 多くが他のスタチンを高用量で内服していたためアトルバスタチン常用量への変更であった。また, アトルバスタチン開始時の血圧は 129 ± 19/76 ± 12 mmHg で 59 例に renin angiotensin aldosterone 系 (RAS) 抑制薬が投与されていた。

アトルバスタチン開始時検査所見 (Table 2) では AST 23 ± 11 IU/L, ALT 25 ± 18 IU/L と肝機能は正常で, CK 124 ± 98 IU/L も正常範囲内であった。また UN 26 ± 16 mg/dL, Cr 1.8 ± 1.6 mg/dL, UA 7.3 ± 1.6 mg/dL, UP 2.0 ± 2.3 g/day と腎機能障害, 蛋白尿を認めた。一方, Cr 値別で層別分析すると, 1.0 mg/dL 以下の腎機能正常群 (Group 1) 37 例, 1.0~3.0 mg/dL の中等度腎機能障害群 34 例, 3.0 mg/dL 以上の高度腎機能障害群 13 例であった。

結 果

全 84 例を腎機能別に 3 群に分けての総コレステロール (TC) 値の推移を Fig. 1 に示す。各群とも投与開始 3 カ月後には有意に低下し 12 カ月後まで持続した。

次に中性脂肪 (TG) 値の推移を Fig. 2 示す。TG は Group 1 の 6, 12 カ月後と Group 2 の 12 カ月後で有意な低下を認めたが, Group 3 では低下傾向は認められたものの個人差が大きいため有意ではなかった。

LDL コレステロール (LDL-C) 値の推移を Fig. 3 に示す。TC 同様に各群とも 3 カ月で有意に低下し 12 カ月後まで持続した。

以上, アトルバスタチンの脂質低下作用は腎機能に関係なく安定して認められた。

次に安全性についても腎機能別に 3 群に分けて検討した。Fig. 4 に肝機能の指標である ALT 値の推移を示す。いずれのグループにおいても大きく逸脱することなく推移し, 腎機能別の肝障害の出現頻度に差は認めなかった。

Fig. 5 に横紋筋融解症の指標となる CK の推移を示す。いずれのグループにおいても大きく逸脱することなく推移し, 腎機能別の CK 上昇の出現頻度に差は認めなかった。

Fig. 6 に腎機能障害の指標となる血清 creatinine (Cr) 値の推移を示す。各グループにおいてそれぞれ 1 例急速に Cr 値の上昇を呈した症例を認めたが, これは原疾患 (アミロイドーシスや糖尿病性腎症) による急速な増悪と考えら

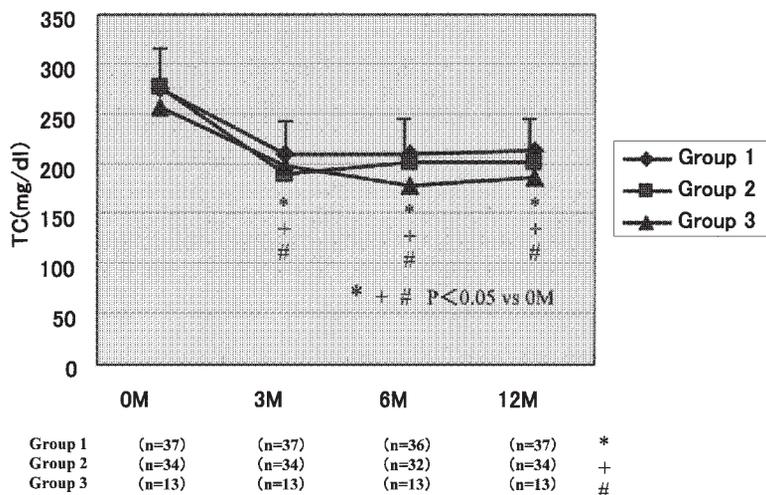


Fig. 1. Changes in serum TC before and after atorvastatin administration in each group

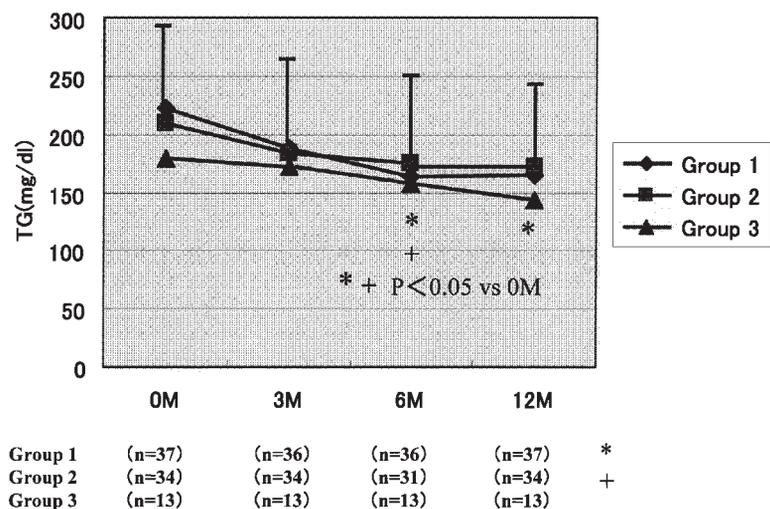


Fig. 2. Changes in serum TG before and after atorvastatin administration in each group

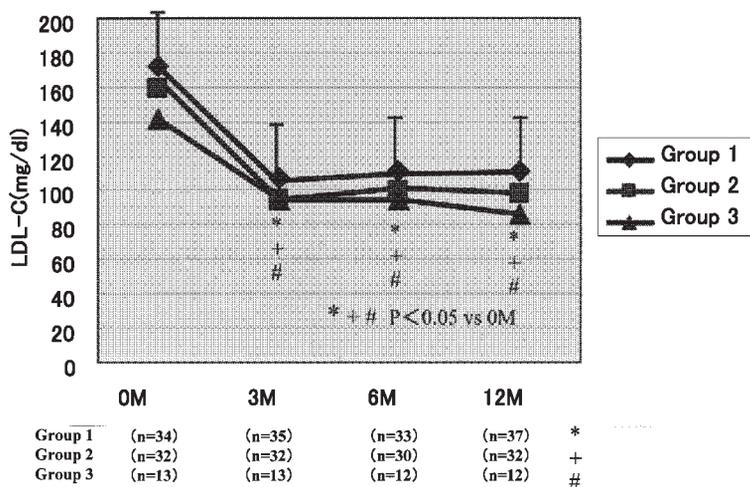


Fig. 3. Changes in serum LDL-C before and after atorvastatin administration in each group

れ、アトルバスタチンによる影響の可能性は低いと考えられた。この3例を除外すると、各群ともCr値の推移に大きな逸脱はなく、腎機能別のCr値上昇に対するアトルバスタチンによる影響は認められなかった。

以上、これまで懸念されていた腎機能低下例での肝障害やCK値の上昇、腎機能障害の急速な進行はわれわれの検討からは否定的であった。

次に尿蛋白に及ぼす影響を全84例においてみたところ、尿蛋白はアトルバスタチン投与前後で減少傾向は認めるものの有意差は認められなかった。さらに、腎機能別に3群に分けて尿蛋白とCcr値の推移をFig. 7に示す。上段左にアトルバスタチン新規投与開始群、下段左に他の高脂血症治療薬からの変更群を示す。蛋白尿は新規投与開始群で2.59 g/日から1.58 g/日へと有意な低下を認めた。一方、他剤からの変更群では変化を認めなかった。またCcr値は両群とも有意な変化は認めなかった。

さらにRAS抑制薬の併用が蛋白尿、血圧に及ぼす影響をFig. 8に示す。蛋白尿はRAS抑制薬併用、非併用群いずれも減少を示したが、RAS抑制薬併用群では1.79 g/日から1.3 g/日へと有意な減少を認めたのに対し、非併用群では有意ではなかった。一方、mean BPで比較した血圧は両群とも投与後に低下する傾向を示したが、有意差は認めなかった。

蛋白尿変化量とTCの変化率、mBPの変化率をFig. 9に示す。いずれも有意な正相関を認めた。図には示さないがLDL-Cとは有意な相関にまでは至らなかった。

Cr値2 mg/dL以上の腎障害例でのアトルバスタチン投与前後での1/Crの推移をFig. 10に示す。傾き(1/Cr/月)が投与後急峻に低下する例は認められず、むしろ平均値でみれば投与前の-0.01258から-0.00209と有意差は認めないものの緩やかになっている傾向を認めた。

考 察

透析患者を含めた高脂血症合併腎疾患患者においても非腎疾患患者同様アトルバスタチンの

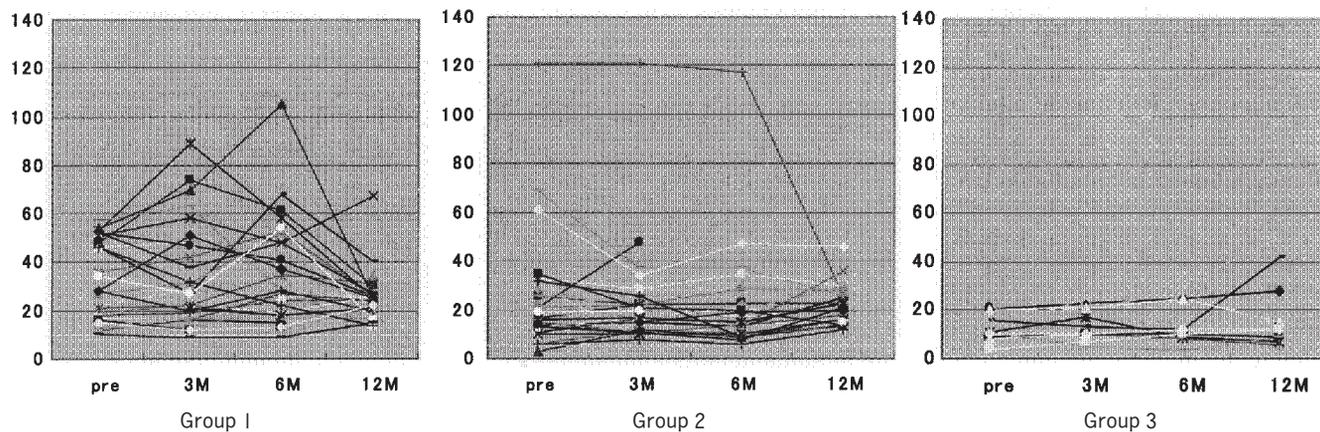


Fig. 4. Changes in ALT before and after atorvastatin administration in each group

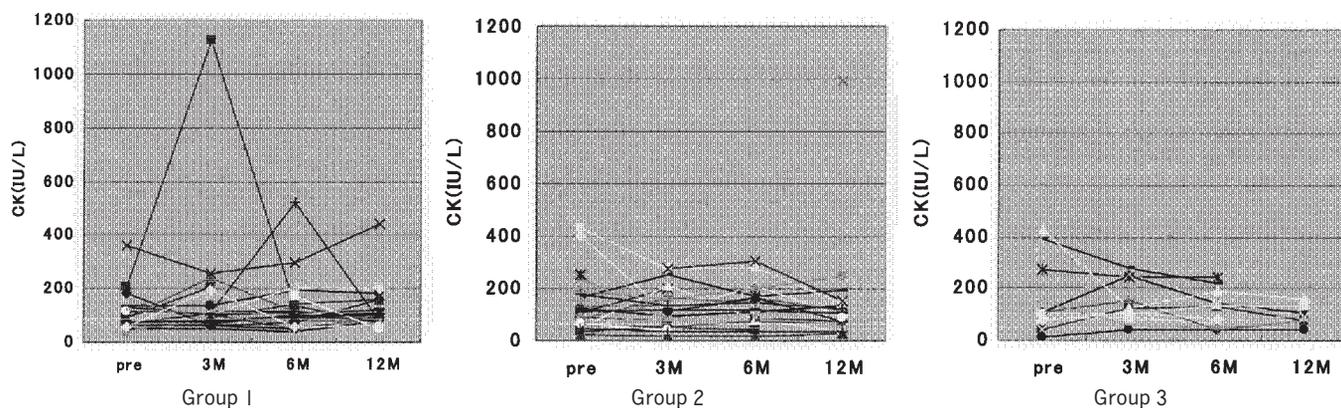


Fig. 5. Changes in CK before and after atorvastatin administration in each group

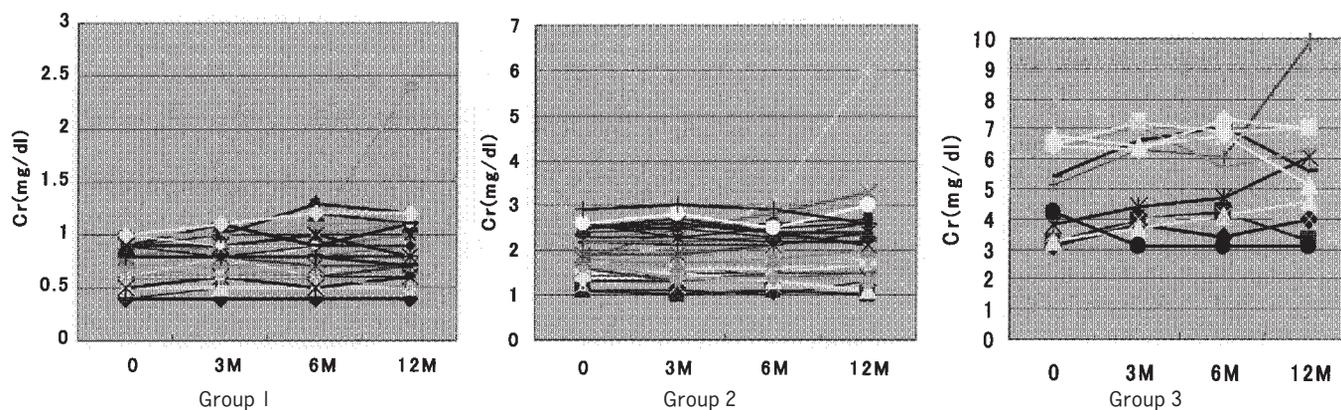


Fig. 6. Changes in Cr before and after atorvastatin administration in each group

脂質低下作用は認められた。また、慎重投与や禁忌といわれてきた高度腎機能障害患者でも、懸念された腎機能の急速な増悪や CK 値の上昇、横紋筋融解症などは認めず、アトルバスタチンは安全に使用でき十分な効果が期待できることが示され、これまでフルバスタチンなどで報告⁵⁻⁷⁾

されているのと同様、心血管イベントのリスクの上昇する透析患者をはじめとする高度腎機能障害患者への適応が可能と考えられた。

次に、腎疾患患者において高脂血症の是正に伴い尿蛋白の減少や腎機能の保持・改善を認めたという小～中規模の

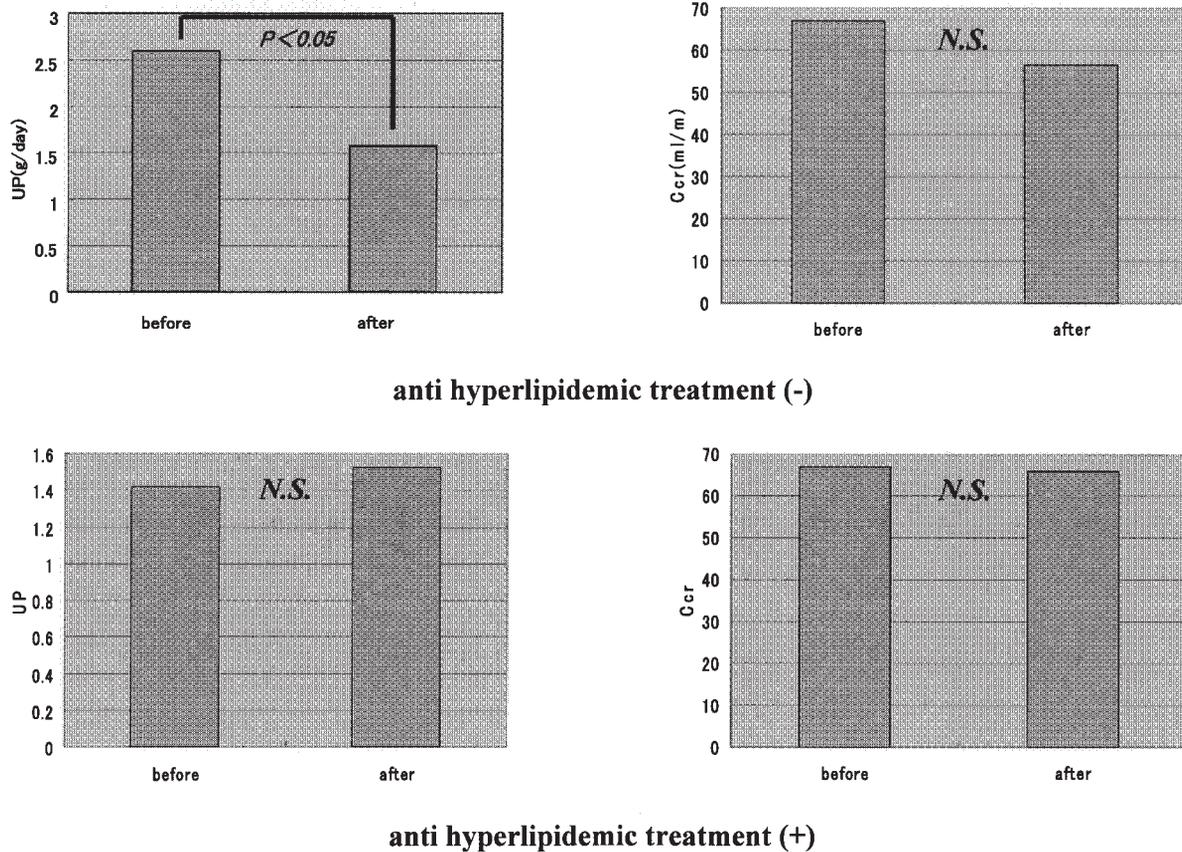


Fig. 7. Changes in urinary protein excretion (UP) and creatinine clearance (Ccr) after atorvastatin administration comparison of anti hyperlipidemic treatment before atorvastatin administration

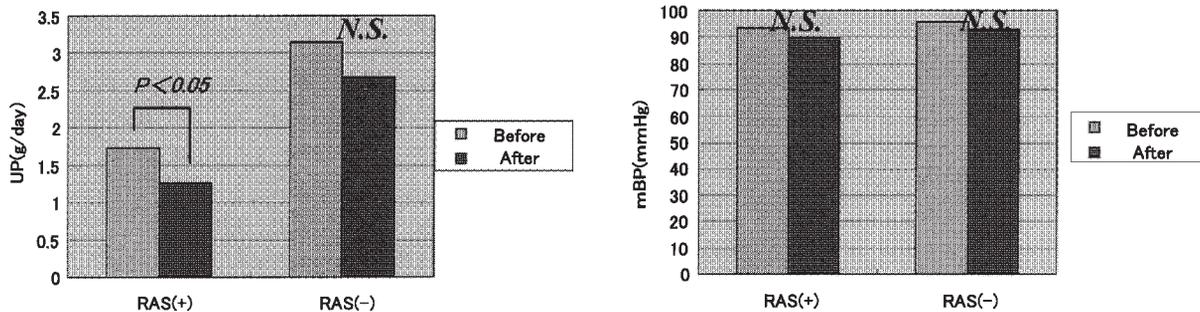


Fig. 8. Changes in urinary protein excretion (UP) and mean blood pressure (mBP) after atorvastatin administration comparison of RAS treatment

研究⁷⁻⁹⁾はいくつかあるが、心血管イベントの発症をエンドポイントとしたような大規模研究はなされていない。そのなかでいくつかの小～中規模研究をメタアナリシスした報告¹⁰⁾はあり、その有用性が示唆されている。今回の検討では、全 84 例で尿蛋白の減少傾向は認めたものの有意ではなかった。さらにサブ解析したところ、アトルバスタチン新規投与開始 39 例では有意な蛋白尿減少を認めたが他の高脂血症治療薬からの変更例 45 例では認めなかった。

このことから、スタチンなど先発高脂血症治療薬が投与されていることで、すでにある程度蛋白尿が抑制された状態にあり、高脂血症治療薬の変更では有意な減少効果を認めなかった可能性もある。このことは、アトルバスタチンに限らずスタチンのもつ脂質低下作用とは独立した腎保護作用、すなわち抗炎症効果により腎臓での NF- κ B の活性化を抑制した、また、ICAM-1 の発現やマクロファージ浸潤の抑制などにより腎障害の進展を抑制したという報告な

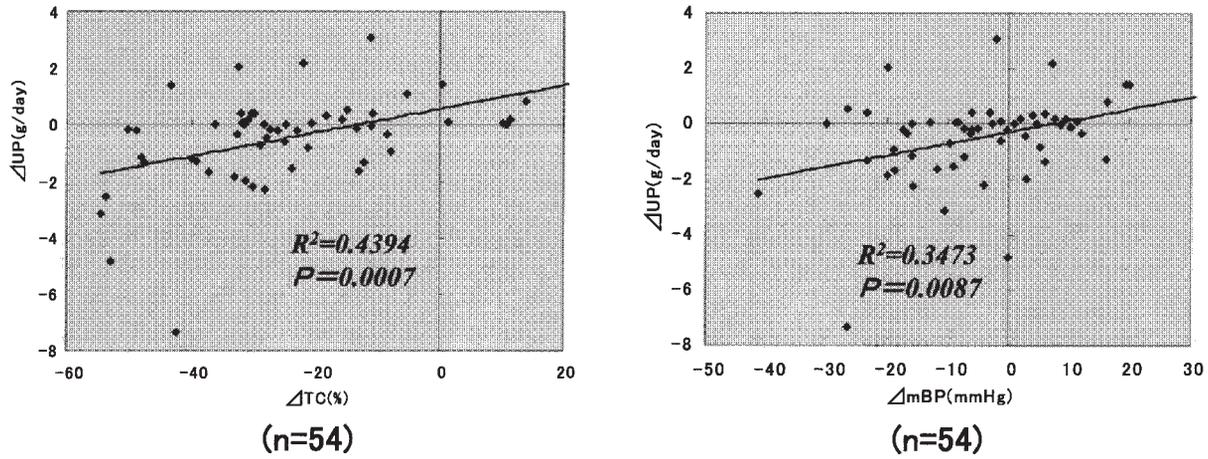
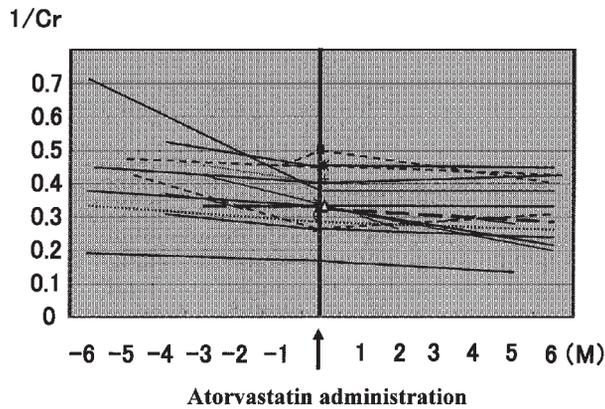


Fig. 9. Correlation between changes in urinary protein excretion and changes in TC, in mBP



1/Cr/Month: (-0.01258 → -0.00209) N.S.

Fig. 10. Effect of atorvastatin on the decline of 1/Cr/month in chronic renal failure patients whose serum Cr was more than 2 mg/dL

どを支持する結果かもしれない。ただ、新規投与例では平均血圧値も有意に低下しており、蛋白尿減少には血圧の低下が関与していた可能性も考えられる。尿蛋白変化量とTC変化率および平均血圧変化率との相関をみたところ、いずれも有意な正相関を認めたが、TC変化率のほうが相関は強かった。このことから、アトルバスタチン新規投与例における尿蛋白減少効果にはTCの減少と血圧の低下が関与した可能性が考えられた。また、RAS抑制薬の併用の有無による腎機能(尿蛋白, Ccr)への影響では、RAS抑制薬併用群で非併用群に比し尿蛋白がアトルバスタチンにより有意に低下したが、非併用群では有意ではなかった。StefanoらはアトルバスタチンにRAS抑制薬を併用することで尿蛋白減少効果の増強を認めたと報告¹¹⁾しており、今回これを支持する結果であった。またLeeらも、AT1受容体拮抗薬にプラバスタチンを併用することで更なる蛋

白尿減少効果を認め、プラバスタチンを中止することでその効果は消失したと報告¹³⁾しており、その機序の一つとして、プラバスタチンによるエンドセリン1の尿中排泄抑制の可能性をあげている。

一方腎機能の保持については、原疾患による進行性の低下をアトルバスタチンによってどれだけ保持できたかという評価は、非投与コントロール群との比較ができていないので何とも言えないが、少なくとも急速な腎機能の悪化はみられなかった。Athyrosらは、冠動脈疾患患者におけるGREACE studyで腎機能に及ぼす影響をサブ解析したところ、アトルバスタチンによりCcrの低下を有意に改善したと報告¹²⁾しており、今後、コントロール群を設定してこのことを検証していく必要がある。また、血清Cr値が2 mg/dL以上の腎不全例では、腎機能悪化速度の指標の一つである1/Crの傾きは投与前と投与後では有意な変化は認められなかった。このことから、腎機能障害時にも慎重に経過観察さえすれば積極的に試みても安全性の高い薬物であると考えられた。

結 論

Cr 3 mg/dL以上の腎不全を含めて、高脂血症合併腎疾患患者においても定期的にモニタリングを行うことでアトルバスタチンは安全かつ効果的に外来継続投与できる。

アトルバスタチンは、脂質低下作用以外に腎機能に及ぼす影響は、これまでの報告同様、尿蛋白減少効果、さらにはRAS抑制薬との併用によって相加的な尿蛋白減少効果も期待できる有用な薬剤である可能性が示唆された。

文 献

1. Moorhead JF, Chan MK, El Nahas AM, et al. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 1982 ; 2 : 1309-1312.
2. Kasiske BL, O'Donnel MP, Garvis WJ, et al. Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int* 1988 ; 33 : 667-672.
3. Haris PKG, Pukerson ML, Yates J, et al. Lovastatin ameliorates the development of glomerulosclerosis and uremia in experimental nephritic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1990 ; 15 : 16-23.
4. Afzali B, Haydar A, Vinen K, Goldsmith DJA. Beneficial effect of statins on the kidney : the evidence moves from mouse to man. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19(5) : 1032-1036.
5. 田中元子, 伊藤和子, 松下和彦, 北村健一郎, 野々口博史, 富田公夫. 慢性維持透析患者の高脂血症に対する Fluvastatin 投与の効果. *日腎会誌* 2002 ; 44(4) : 402-408.
6. Yasuda G, Kuji T, Hasegawa K, Ogawa N, Shimura G, Ando D, Umehara S. Safety and efficacy of fluvastatin in hyperlipidemic patients with chronic renal disease. *Renal Failure* 2004 ; 4 : 411-418.
7. Buemi M, Allegra A, Corica F, Aloisi C, Giacobbe M, Pettinato G, Corsonello A, Senatore M, Frisina N. Effect of fluvastatin on proteinuria in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Pharmacol Ther* 2000 ; 67(4) : 427-431.
8. 金井英俊, 谷口正智, 古賀祐子, 升谷耕介, 平川 亮, 鶴屋和彦, 福田恭一, 平方秀樹, 飯田三雄. 高脂血症を有する慢性糸球体腎炎 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の効果. *Therap Res* 2002 ; 23(7) : 1324-1326.
9. Chan PCK, Robinson JD, Yeung WC, Cheng IKP, Yeung HWD, Tsang MTS. Lovastatin in glomerulonephritis patients with hyperlipidemia and heavy proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 1992 ; 7(2) : 93-99.
10. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease : A metaanalysis. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 260-269.
11. Stefano B, Roberto B, Alberto C, Vito MC. A controlled, prospective study of the effect atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 565-570.
12. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, Elisaf M. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol* 2004 ; 57 : 728-734.
13. Lee TM, Lin MS, Tsai CH, Chang NC. Add-on and withdrawal effect of pravastatin on proteinuria in hypertensive patients treated with AT₁ receptor blockers. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 779-787.