

特集：腎と脂質

脂質異常と CKD の疫学

Epidemiology of dyslipidemia in CKD

井関 邦敏

Kunitoshi ISEKI

はじめに

脂質異常症は古くより動脈硬化性疾患の危険因子として広く認められている。しかし、CKD との関連においてはエビデンスが少なく、種々のガイドラインにおいても多少相違が認められる。性、年齢、人種、生活習慣の影響も無視できない。2008 年度より実施されている特定健診(いわゆるメタボ健診)における高脂血症の頻度は 15.8%であった¹⁾。

CKD の発症

トリグリセリドが高いほど蛋白尿発症が多く認められ²⁾、メタボリック症候群では非メタボリック症候群に比し CKD の発症が約 2 倍増加する(図 1)^{3,4)}。脂質異常症が

あると CKD が発症しやすくなると考えられる⁵⁾。われわれは沖縄県内の住民健診受診者を対象に脂質代謝異常の有無別に透析導入率を検討した(図 2)⁶⁾。蛋白尿の有無によって透析導入率は大きく異なり、脂質代謝異常を有する例では若干危険度が高くなる程度であった(有意差なし)。

SHARP 研究(図 3)⁷⁾

2011 年に発表された大規模介入試験。シンバスタチン 20 mg/日 + ゼチーア 10 mg/日 (n=4,650) とプラセボ群 (n=4,620) を平均 4.9 年追跡。主要動脈硬化イベントはプラセボ群の 13.4% に比し併用群割り付けでは 11.3% と有意に減少した。重症 CKD 患者でも安全に動脈硬化イベントを減少させることが示された。しかし、腎イベント(透析導入、血清クレアチニンの倍化)については有意差が認めら

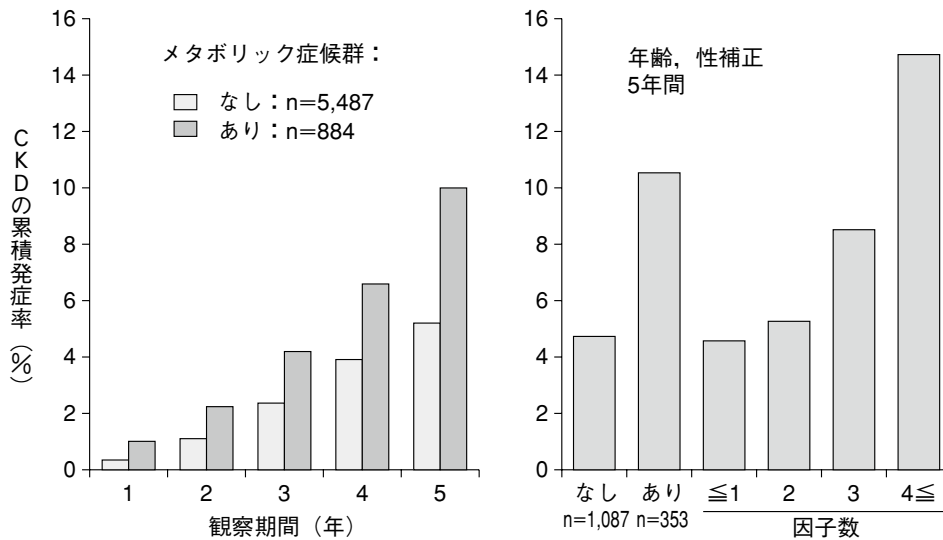
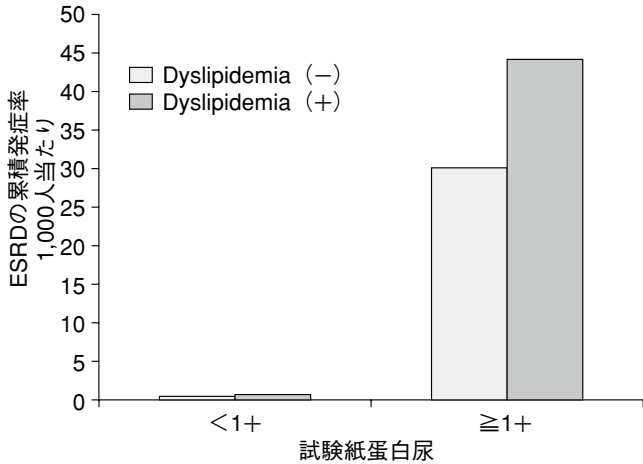


図 1 メタボリック症候群と CKD 発症リスク (文献 3, 4 より引用)



ESRD developed 234 during the study period.
 Dyslipidemia : TC≥220 mg/dL or TG ≥150mg/dL
 Study period 1993~2000, OGHMA screening (n=143,948)

図 2 脂質代謝異常と透析導入率(文献 6 より引用)

れなかった。

透析患者における介入研究(図 4)

アトルバスタチン(4D 研究)⁸⁾, ロスバスタチン(AURORA 研究)⁹⁾, いずれも主要イベントの抑制効果が認められなかった。しかし, 脂質代謝異常が高度なサブグループでは有意差が認められることが報告されている。

CKD 診療ガイド 2012

「CKD 診療ガイド 2012」では脂質異常症の治療により蛋白尿の減少と腎機能低下抑制が期待される。CKD における脂質管理目標として, LDL-C<120 mg/dL または non-HDL-

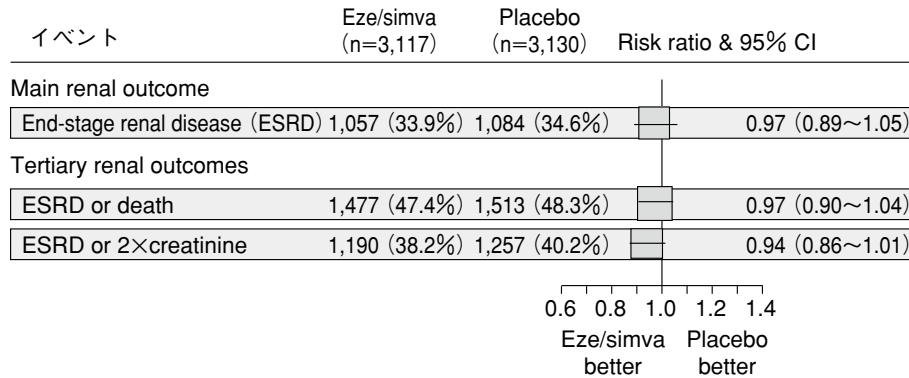
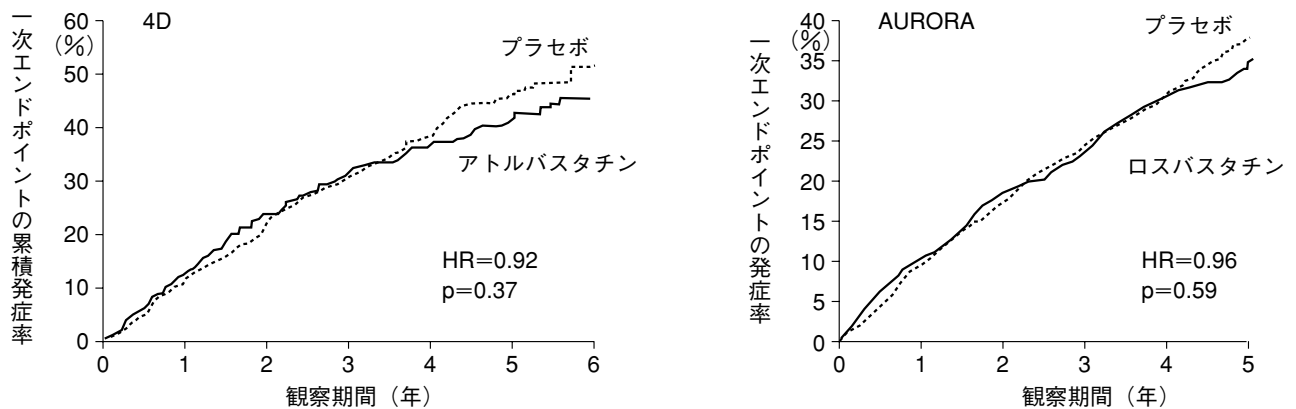


図 3 SHARP 研究の結果: 腎アウトカム(文献 7 より引用)
 Eze/simba : シンバスタチン 20 mg/日+ゼチーア 10 mg/日



	4D							AURORA						
	No.	at	Risk					No.	at	Risk				
プラセボ	636	532	383	252	136	51	19	プラセボ	1,384	1,163	952	809	534	153
アトルバスタチン	619	515	378	252	136	58	29	ロスバスタチン	1,390	1,152	962	829	551	148

図 4 透析患者における脂質低下療法の効果(文献 8, 9 より引用)

AURORA : A study to evaluate the use of rosuvastatin in subjects on regular hemodialysis : an assessment of survival and cardiovascular events, 4D : Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie

表 脂質代謝異常の程度の ESRD 発症率および GFR 低下速度

	総コレステロール, 4分位(mg/dL)					p for trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
ESRD(%)	33.4	30.3	27.7	34.2	38.4	0.0530
Rapid(%)	21.8	19.9	20.7	22.6	32.9	<0.0001

- Integrated CKD care program Kaoshiung
- CKD stage 3~5 patients (n=3,303), 2.8 years F/U
- Q1 (<155), Q2 (155~179), Q3 (180~200), Q4 (201~229), Q5 (220~)
- Rapid renal progression : < -6 mL/min/1.73 m²/yr
(文献 11 より引用)

C<150 mg/dL を推奨している。フィブラートはステージ G3 以降の CKD において横紋筋融解の危険があるため、推奨していない。スタチンは CKD でも用量調節は必要ないが、横紋筋融解症の危険が高まるので、自覚症状および CK のチェックが必要である。また、急性腎障害 (AKI) の発症が使用開始後 120 日以内に起こりやすいことが報告されている¹⁰⁾。スタチンによる脂質低下療法によって CKD の尿蛋白が減少することは、メタ解析を含む多くの結果が支持しており、行うように強く勧められる。スタチン投与により eGFR の改善が認められる報告でも、eGFR 30 mL/min/1.73 m²程度の群での検討では差がみられない。CKD のステージが進んだ例ではスタチンの腎機能の保護効果は小さい可能性がある。

最近の台湾からの報告では、総コレステロールレベルと透析導入率および腎機能低下速度がよく相関している(表)¹¹⁾。CKD では脂質代謝異常を含む古典的危険因子(いわゆる Framingham Score)の有用性には疑問が呈されている¹²⁾。

ASUCA 研究¹³⁾

わが国で実施中の前向き介入研究であり、2013 年 3 月に観察終了となっている。スタチンによる腎保護効果(eGFR の変化度, アルブミン尿の変化)の証明と、治療目標値の設定を目標にしている。結果の公表が待たれる。CKD の進展様式には不明な点が多く、必ずしも直線的には低下しないことが明らかとなっている¹⁴⁾。eGFR の変化度としては、血清クレアチニンの倍化(eGFR として 57%低下)が従来用いられてきた。腎機能低下の指標として、ほかに%低下度、スロープの傾きなどが考えられ評価法が定まっていない。

おわりに

最近相次いで発表された大規模メタ解析、レビューによると、脂質低下治療により動脈硬化性疾患(特に心血管病)は低下するのは確かである^{15,16)}。しかし、CKD が進行するほど、特に透析患者では効果が認められない。腎移植患者での効果に関しては依然として不明である。CKD では症例ごとにベネフィットとリスクを慎重に考慮する必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Iseki K, Asahi K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, et al. Risk factor profiles based on eGFR and dipstick proteinuria : Analysis of the participants of the Specific Health Check and Guidance System in Japan 2008. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 244-244.
2. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Oshiro S, Ikemiya Y, Takishita S. Triglyceride, but not total cholesterol or low-density lipoprotein cholesterol, levels predicts development of proteinuria. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 1743-1749.
3. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Tanizaki Y, Doi Y, Hirakata H, Iida M. Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population : the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48 : 383-391.
4. Tozawa M, Iseki C, Tokashiki K, Chinen S, Kohagura K, Kinjo K, Takishita S, Iseki K. Metabolic syndrome and risk of developing chronic kidney disease in Japanese adults. *Hypertens Res* 2007 ; 30 : 937-943.
5. Appel GB, Radhakrishnan J, Avram MM, DeFronzo RA, Escobar-Jimenez F, Campos MM, Burgess E, Hille DA, Dickson TZ, Shahinfar S, Brenner BM ; RENAAL Study. Analysis of metabolic parameters as predictors of risk in the RENAAL study. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1402-1407.
6. Iseki K, Tozawa M, Ikemiya Y, Kinjo K, Iseki C, Takishita S. Relationship between dyslipidemia and the risk of developing end-stage renal disease in a screened cohort. *Clin Exp Nephrol* 2005 ; 9 : 46-52.
7. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R ; SHARP Investigators. The

- effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection) : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011 ; 377 : 2181-2192.
8. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E ; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 238-248.
 9. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F ; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1395-1407.
 10. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, LaFrance JP, Levy A, Garg AX, Ernst P ; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury : multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ* 2013 ; 346 : f880. doi : 10.1136/bmj.f880.
 11. Szu-Chia Chen, Chi-Chih Hung, Mei-Chuan Kuo, Jia-Jung Lee, Yi-Wen Chiu, Jer-Ming Chang, et al. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease. *Plos one* 2013 ; 8(2) : e55643.
 12. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 50 : 217-224.
 13. Ueshima K, Kasahara M, Koya D, Babazono T, Sato T, Imamoto M, Yasuno S, Fujimoto A, Tanaka S, Kimura G, Nakao K. Effects of atorvastatin on renal function in patients with dyslipidemia and chronic kidney disease : rationale and design of the ASsessment of clinical Usefulness in CKD patients with Atorvastatin (ASUCA) trial. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 211-217.
 14. Li L, Astor BC, Lewis J, Hu B, Appel LJ, Lipkowitz MS, Toto RD, Wang X, Wright JT Jr, Greene TH. Longitudinal progression trajectory of GFR among patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 59 : 504-512.
 15. Upadhyay A, Earley A, Lamont JL, Haynes S, Wanner C, Balk EM. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012 ; 157 : 251-262.
 16. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012 ; 157 : 263-275.