特集:腎と脂質

慢性腎臓病における脂質異常症管理ガイドライン

Clinical practice guidelines for the management of dyslipidemia in chronic kidney disease

庄司哲雄 Tetsuo SHOJI

要旨

CKD は心血管疾患(CVD)の高リスク病態であり、脂質 異常症の管理は CVD のうち粥状動脈硬化に基づく疾患の 予防に重要な位置を占める。CKD に伴う脂質異常症では、 LDL のみならず TG-rich リポ蛋白の増加が特徴であり、 LDL-C を含む Non-HDL-C を指標にすることが重要であ る。観察研究や脂質低下薬を用いた介入試験、およびその サブグループ解析に基づき、CKD における脂質管理に関す る診療ガイドラインが複数発表されており、CVD 予防のみ ならず、CKD の進展抑制にも期待が寄せられている。

はじめに

血管病変に基づく心臓、脳、末梢動脈の病変は心血管疾患 (cardiovascular disease: CVD) と呼ばれる。CVD リスクが高まる高リスク病態の一つとして、慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) への関心がますます高まっている。CKD 診療においては、末期腎臓病 (end-stage kidney disease: ESKD) への進展予防とともに、CVD 予防が重要となっている。本稿では、CVD の重要な危険因子の一つである脂質異常症について、CKD における脂質異常症、動脈硬化との関係、CVD との関連をみた観察研究や介入試験を振り返り、これまでに発表された診療ガイドラインを整理する。また、CKD における脂質診療における新たな動きについて、いくつか取り上げる。



■蛋白尿の影響

肝臓からのVLDL産生亢進⇒VLDL・LDL増加

■GFR低下の影響

末梢組織での異化障害

LPL作用低下

⇒VLDL増加,HDL低下

HTGLレベル低下 ⇒IDL増加、LDL低下

■糖尿病の影響

肝臓からのVLDL産生亢進

LPL作用の低下

⇒VLDL増加,HDL低下

図 1 CKD における脂質異常症

CKD における脂質異常症

CKD の重症度分類と同様に、CKD の脂質異常症は蛋白尿の影響と糸球体濾過率(GFR)の低下の二軸で考えるとわかりやすい¹⁾(図1)。

蛋白尿で高脂血症を生じることは、ネフローゼ症候群でよく知られている。蛋白尿の結果、低アルブミン血症となると、肝臓では代償的に蛋白合成が非特異的に亢進する。その結果、肝臓から超低比重リポ蛋白(VLDL)の分泌が増加する。VLDL はリポ蛋白リパーゼ(LPL)により異化され中間比重リポ蛋白(IDL)となり、さらに肝性トリグリセライドリパーゼ(HTGL)により低比重リポ蛋白(LDL)になるが、これらの異化に障害がなければ、過剰産生されたVLDLの1粒子はほぼ1粒子のLDLに代謝されるため、IIa型高脂血症を呈する。GFRが低下するとHTGLレベルの低下が生じるが、GFRが保たれている症例で、LPL作用が低下していれば、LDL増加にVLDL増加を伴ったIIb型、場合によってはVLDLのみが増加するIV型を呈する場合がある。ネフローゼ症候群の高脂血症表現型の頻度は、

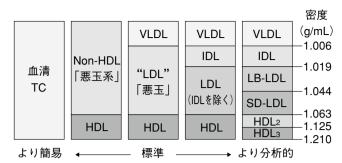


図 2 総コレステロールの内訳と Non-HDL-C

II a型 12%, II b型 53%, IV型 35%との報告²⁾もある。

一方, GFR 低下症例, その代表として慢性腎不全では, 肝臓からのリポ蛋白産生は正常であるが、末梢での異化障 害が中心のリポ蛋白代謝異常を呈する。血液透析患者にお いて、生体内でのLPL作用の低下が示されているが、ヘパ リン静注後血漿の LPL 活性や蛋白量は有意な低下がな い^{3,4)}との報告が多い。一つの説明として、LPL 作用低下の 主因はリポ蛋白側にあり、LPL 作用活性化因子であるアポ C-Ⅱに比して LPL 作用阻害因子であるアポ C-Ⅲ増加が 相対的に過剰になっている5)とされている。アポ C-Ⅲの増 加は保存期腎不全から認められている。非糖尿病患者にお いて,血液透析患者ではⅢ型 23 %, IV型 31 %, 正常型 46%, 腹膜透析患者では II a 型 9%, II b 型 17%, Ⅲ型 11%, IV型 30%, 正常型 33%との報告⁴⁾がある。腹膜透析 では、腹膜透析液への血清蛋白の漏出と腹膜透析液からの ブドウ糖の吸収が肝臓からの VLDL 産生を増やすと考え られる。

このように、CKD における脂質異常症は LDL 分画の増減のみならず、それ以外のトリグリセライド(TG)を多く含む VLDL や IDL 分画の増加を伴うものであり、メタボリックシンドロームや2型糖尿病と類似している。このような TG-rich リポ蛋白の増加する病態では、LDL と TG-rich リポ蛋白の持つコレステロールの合計、すなわち血清総コレステロールから HDL コレステロール(HDL-C)を差し引いた、Non-HDL コレステロール(Non-HDL-C)が動脈硬化リスクを表わす重要な指標になるのと、筆者は考えている(図 2)。

CKD における脂質異常の臓器障害性

1. 観察研究(横断的研究)

われわれは、CKD における脂質異常症と動脈壁肥厚や動脈壁硬化との関連について、横断的な観察研究を行ってきた。形態学的な動脈壁肥厚の指標として頸動脈内膜中膜肥厚度 (IMT)、機能的な動脈壁硬化の指標として大動脈脈波伝搬速度 (PWV) を計測し、これらの値を動脈壁変化のサロゲートマーカーとした。年齢、性別、血圧、喫煙、糖尿病などの影響を調整した重回帰分析モデルにおいて、LDL-Cのみならず VLDL-C や IDL-C は大動脈 PWV と独立した正の関連を示した⁷⁾。すなわち、LDL のみならず、TG-richリポ蛋白の量的変化も動脈壁硬化に関連を示ことが明らかにされた。これらの合計である Non-HDL-C の高値は頸動脈 IMT 高値や大動脈 PWV 高値と独立した関連を示す(表 1)。

A 1 CIE 1000 Cing Chin Line Min Line Color				
報告	対象	動脈評価	Non-HDL-C と	
報告 1 (JASN 1998)	非糖尿病透析+健常対照 (合計 n=389)	大動脈 PWV	正の関連	
報告 3 (JASN 2001)	糖尿病透析+非糖尿病透析 (合計 n=265)	大動脈 PWV	正の関連	
報告 2 (KI 2004)	非糖尿病腎不全(透析症例除 外)+健常対照(合計 n=355)	大動脈 PWV	正の関連	
報告 4 (JASN 2006)	糖尿病性腎症(透析症例除外)+健常対照(合計 n=626)	大動脈 PWV	正の関連	
報告 5 (Atherosclerosis 2000)	糖尿病透析+非糖尿病透析患 者+腎症のない糖尿病+健常 対照(合計 n=897)	頸動脈 IMT	正の関連	
報告 6 (KI 2002)	透析前腎不全+維持透析+健 常対照(合計 n=757, 非糖尿 病)	頸動脈 IMT	正の関連	

表 1 CKD における脂質と動脈壁肥厚・動脈壁硬化との関連



図 3 CVD 死亡リスクを規定する 2 つのリスク 透析患者では CVD 発症高リスクと発症後の致死の高リスク が相乗的に作用して心血管死亡リスクを高めている。

2. エンドポイントとしての CVD 発症と CVD 死亡の 違い

CVD 死亡のリスクを考えると、まず CVD 発症というできごとがあり、発症した患者においては死に至る場合と助かる場合がある。すなわち、CVD 死亡のリスクは、CVD 発症リスクと発症後の致死リスクの 2 つの積になっている^{8,9)}(図 3)。透析患者の CVD 死亡リスクは一般住民の10~30 倍高率であるといわれるが、発症リスクも発症後の致死リスクも数倍高値であり、その掛け算としての結果、著しい高リスク病態となっているのである。

透析していない患者の心筋梗塞後の生存曲線をみると、GFR の低い群ほど死亡率が高く、すなわち致死率が高い¹⁰⁾ (図 4)。機序はさておき、進んだステージの CKD は致死率が高いことで特徴づけられる。

フラミンガム研究などの一般住民における疫学研究の多くは、CVD 発症レベルをエンドポイントとして取り扱っており、それらから得られた「古典的危険因子」は CVD 発症の予測因子である。一方、CKD 患者、特に透析患者を対象としたコホート研究では、総死亡をエンドポイントとしているものが大部分である。CKD で危険因子プロフィールが一般住民と異なるかどうかという議論をする場合、エンドポイントの確認が重要である。

CKD における脂質異常と CVD に関するコホート 研究

CKD を対象とし、エンドポイントを総死亡とした観察コホート研究はいくつかあり、透析患者ではコレステロール低値で総死亡リスクが高いというリバース・エピデミオロジーが示されており、"コレステロールパラドックス"とも呼ばれてきた。しかし、CKD を対象とした観察コホート研究で、脂質と CVD 発症の関連を検討したものは非常に限られている。

1982 年に報告されたフランスの透析患者の観察コホート研究¹¹⁾では、総コレステロール低値群で総死亡も CVD 死亡もリスクが高く、透析における"コレステロールパラ

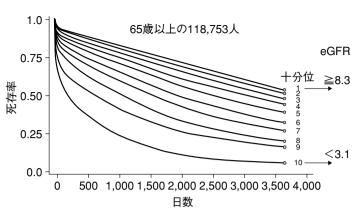


図 4 腎機能と心筋梗塞発症後の生存率

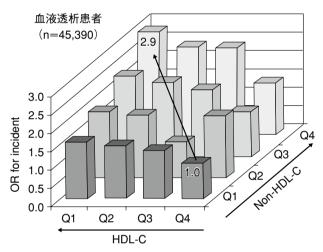


図 5 透析患者における脂質異常と心筋梗塞発症リスク 調整因子:年齢,性別,糖尿病,透析年数,BMI,血清ア ルブミン,CRP

ドックス"の最初の報告となった。1990年に報告された米国の研究¹²⁾では、総コレステロール低値で総死亡リスクが高いことが確認された。しかし、これらの報告には多変量で調節したとの記載がなく、低栄養・炎症、あるいはprotein-energy wasting(PEW)の交絡が除外できない。

2004年に報告された米国の透析患者のデータ¹³⁾では、総コレステロール低値で総死亡リスクが高いことが示されており、さらに対象を低栄養・炎症の有無で2群に分けたところ、低栄養・炎症のある群ではパラドックスが生じているが、低栄養・炎症のない群では、総コレステロールと死亡リスクは正の関連が認められている。すなわち、コレステロールパラドックスには低栄養・炎症が関与していることが示された。

同じく 2004 年に報告された米国の透析患者データ¹⁴⁾では, 急性心筋梗塞発症後の生存曲線が BMI により異なるこ

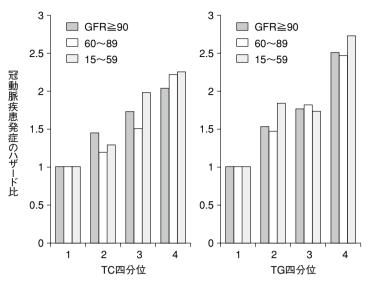


図 6 脂質と冠動脈性心疾患発症リスクと GFR による影響(ARIC 研究)

表 2 CKD における脂質低下療法による CVD 抑制の介入試験

CKD ステージ	介入試験・サブ解析	薬剤
1~3	HPS サブ解析 (2002)	シンバスタチン
	ASCOT-LLA サブ解析(2003) PPP サブ解析(2004)	アトルバスタチン プラバスタチン
	フルバスタチン・プール解析 (2007)	フルバスタチン
	CARDS サブ解析(2009)	アトルバスタチン
	MEGA サブ解析(2009)	プラバスタチン
	JUPITER サブ解析(2010)	ロスバスタチン
3∼5 +5D	SHARP(2011)	シンバスタチン+ エゼチミブ併用
5D (透析期)	4D(2005, サブ解析 2011) AURORA (2009, サブ解析 2011)	アトルバスタチン ロスバスタチン

とが示されており、BMI 低値群で致死率が高いことが示された。しかし、脂質レベルの関与については解析されていなかった。

2011年に報告された日本の透析患者のデータ¹⁵⁾では、Non-HDL-C 高値、HDL-C 低値は、ともに心筋梗塞発症の独立した予測因子であることが示された(図 5)。心筋梗塞、脳梗塞、脳出血を併せて CVD とすると、CVD 発症後に死亡する患者と生存する患者がある。CVD 発症群で死に至るリスク(致死リスク)に関連する因子を検討すると、高齢、低 BMI、高 CRP が有意で独立した予測因子であったが、脂質レベルは致死リスクには示されなかった。高齢、低 BMI、高 CRP はいずれも総コレステロール低値と関連する

要因である。

これらの報告を総合すると、透析患者におけるコレステロールパラドックスには、低栄養・炎症の影響があり、低栄養・炎症は CVD 発症後の致死リスクを高める因子であることから、CVD 死亡をエンドポイントとした観察コホート研究では、関連の方向に逆転すら生じうるという実態が理解できる。

未透析の CKD 患者における脂質と CVD 発症の関連を解析した研究として、ARIC Study 16 (n=807, 追跡期間 10.5年)がある。総コレステロール濃度が高いほど,あるいは血清 TG 濃度が高いほど冠動脈疾患発症リスクが高いことが,eGFR が低い群($15\sim59\,\text{mL/min}/1.73\,\text{m}^2$)においても示されている(**図 6**)。

2013 年,Tonelli ら¹⁷⁾は,カナダの Alberta Kidney Disease Network における 836,060 例の未透析成人のデータを用いて,LDL-C と心筋梗塞発症との関連の解析結果を報告した。48 カ月(中央値)の観察期間において 7,762 例の心筋梗塞入院が観察され,心筋梗塞発症リスクはベースラインの GFR が低い群ほど高かった。GFR 区分別に LDL-C 高値による心筋梗塞相対リスクの上昇を検討すると,GFR 低値群ほど相対リスクは小さくなった。この結果から,心筋梗塞リスクマーカーとしての LDL-C の有用性は,GFR 低値群ほど低いと述べている。

介入による臓器障害阻止のエビデンス

4. 介入試験

腎移植患者を対象にした RCT として, 2003 年に 発表された ALERT 試験 $^{(8)}$ がある。2,102 例の腎移植 レシピエントを対象に, フルバスタチンを投与し,

プラセボ群との間で心臓死,非致死的心筋梗塞,冠動脈インターベンションの複合エンドポイントの比較を行った。 平均 5.1 年の追跡期間において,フルバスタチン群でリスク低下は 17%で有意ではなかった。

腎移植患者以外の CKD 患者を対象に, 脂質低下療法による CVD リスク低下を検証したランダム化比較試験 (RCT)は, 2005 年に報告された 4D 試験¹⁹⁾が最初のものである(**表 2**)。1,255 例の糖尿病透析患者を対象に, アトルバスタチン 20 mg の投与を行い, プラセボ群との間で CVD リスクを比較した。一次エンドポイントとして設定された CVD は,心臓死,非致死的心筋梗塞, 脳卒中の複合であった。観察期間 4 年(中央値)における一次エンドポイントの

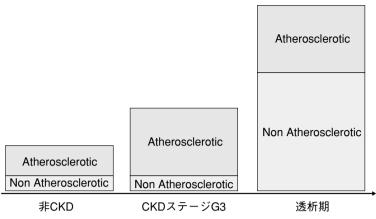


図 7 CKD ステージと心血管疾患の内訳

CKD 早期では粥状動脈硬化に基づく心血管疾患(CVD)リスクが高まるが、透析期には血管石灰化や心筋障害など、粥状動脈硬化以外の病態に基づく CVD のリスクが増加するため、CVD 全体に占める粥状動脈硬化性 CVD の割合が低下する。このため、進んだステージの CKD では、脂質低下療法による CVD リスク低下が小さく観察されると考えられる。

発生は、アトルバスタチン群で8%少なかったものの、統計学的には有意ではなかった。ただし、インターベンションを含む心イベントをエンドポイントにした場合、18%の有意なリスク低下が示されている。また、治療前のLDL-Cの高値四分位(>145 mg/dL)のサブグループ解析²⁰⁾では、複合一次エンドポイントなどのリスク低下がより大きく、統計学的にも有意であった。

2009 年に報告された AURORA 試験²¹⁾で、血液透析患者 2,776 例を対象に、ロスバスタチン 10 mg の投与を行い、プラセボ群との間で心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中の複合一次エンドポイントの発生を比較した。中央値 3.8 年の観察期間中に、一次エンドポイントはロスバスタチン群で 4%少なかったが、統計学的には有意でなかった。

2011 年に報告された SHARP 試験²²⁾で、保存期 6,247 例と透析患者 3,023 例を含む合計 9,270 例の CKD 患者を対象に、シンバスタチン 20 mg とエゼチミブ 10 mg の併用を行い、プラセボ群との間で動脈硬化性イベントの発生を比較した。動脈硬化性イベントは、非致死的心筋梗塞、冠動脈死、非出血性脳血管障害、何らかの動脈血行再建術の複合で定義し、観察期間は 4.9 年(中央値)であった。上記の動脈硬化性イベント(論文では primary endpoint ではなく key outcome と記載されている)の発生は、実薬群で 17 %少なく、統計学的にも有意であった。この結果を透析患者と保存期患者に層別解析すると、リスク低下は保存期で 22 %であり有意であったが、透析患者では 10 %で有意ではな

かったものの,2 群間での異質性は有意ではないため,有 意なリスク低下は全体にあてはまるものと研究者たちは考 えている。

これらの報告とは別に、以前に実施された大規模 RCT の対象に含まれていた CKD ステージ 3(GFR<60 mL/min/1.73 m², 現在の重症度分類の G3a~G3b 区分、中等度 CKD)に相当するサブグループの報告が多数なされている(表 2)。わが国で実施された MEGA 試験のサブ解析²³⁾によると、冠動脈性心疾患(CHD)発症の低下は、全体解析で33%であったのに対し、CKD 群のみでは48%であり、中等度 CKD を有するサブグループで相対リスク低下が大きかった。同様のことが海外の報告からも示されている。

このように、脂質低下療法の CVD 抑制効果は、ステージの進んだ CKD、特に透析患者では相対的に小さく、早期 CKD では逆に大きく観察される。その説明として、CVD 全体に占める atherosclerotic CVD の割合が CKD ステージにより異なるとの考え方が可能である(図7)。

5. メタ解析

CKD における脂質低下療法による CVD 抑制効果をメタ解析した報告がいくつかある。Palmer ら²⁴⁾は、CKD 患者を対象とし、スタチンを用いた 18 の RCT を抽出し 51,099 例のデータを解析した。非透析 CKD の症例においては、総死亡で相対リスク(RR)0.81(95%信頼区間 0.74~0.88)、心血管疾患の RR は 0.78(0.68~0.89)、心血管イベントの RR は 0.76(0.73~0.80)であり、いずれも有意なリスク低下が示された。一方、透析患者における RR は総死亡で 0.96

診療ガイド・ガイドライン	主な推奨内容(単位 mg/dL)	
KDOQI (2003, 2005)	LDL-C<100,高 TG 血症の場合 Non-HDL-C<130	
JSN CKD 診療ガイド(2009)	LDL-C<120	
JSDT(2011)	LDL-C<120, Non-HDL-C<150	
JSN CKD 診療ガイド(2012)	LDL-C<120, Non-HDL-C<150	
JAS(2012)	LDL-C<120 高 TG 血症・食後では Non-HDL-C<150	
KDIGO (2013)	・脂質レベルにかかわらず、50 歳以上の非透析 CKD ではスタチン 単独あるいはスタチン+エゼチミブの併用療法を推奨 ・脂質管理目標なし、脂質追跡測定不要	
JSN エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン (2013)		

表 3 CKD における脂質管理ガイドラインと主なステートメント

(0.88~1.04), 心血管死亡で 0.94(0.82~1.07), 心血管イベントで 0.95(0.87~1.03)であり, いずれも有意ではなかった。これらの結果から, CKD 早期では効果が認められるが透析患者ではほとんど有効でないと結論している。

Upadhyay 6^{25} は,スタチンに限定せずに CKD における RCT をメタ解析し,13 のサブグループ解析を含む 18 の報告を抽出した。16 報はスタチン,2 報はスタチンとエゼチミブの併用を検討するものであった。RR は,心臓死の RR $0.82(0.74\sim0.91)$,心血管イベントの RR $0.78(0.71\sim0.86)$,心筋梗塞の RR $0.74(0.67\sim0.81)$ であり,これらの事象のリスクを有意に低下させると結論した。一方,脂質低下療法による腎予後改善は有意ではなかった。

なお、上記のいずれのメタ解析においても、有害事象の 発生はプラセボ群と差がなかった。

これまで発表されたガイドやガイドライン

1. KDOOI「脂質異常症管理ガイドライン(2003)」

CKD の脂質管理に関する診療ガイドラインを**表 3** にまとめた。

KDOQI は CKD における脂質異常症管理についての診療ガイドラインを 2003 年に発表した²⁶⁾。 当時は CKD における RCT が進行中の段階であり、十分なエビデンスを欠いた状態で作成された。 2001 年に発表された National Cholesterol Education Program Adult Panel III (NCEP-ATP III) では、一般住民において冠動脈疾患(CHD) 既往あり、糖尿病

あり、あるいは 10 年間の CHD リスク>20 %の場合、LDL-C<100 mg/dL に管理するように推奨していた。CKD では 10 年間の CHD リスク>20 %に該当し、注意深くモニタリングしながらの治療は安全に行えると考えられる。これらをロジカルにつないで、CKD 成人における脂質管理目標を LDL-C<100 mg/dL と設定することになった。また、治療アルゴリズムについても事細かく指示した。

2. 日本腎臓学会「CKD 診療ガイド(2009 & 2012)」

日本腎臓学会「CKD 診療ガイド 2009」では、CKD は CVD 高リスク病態であることから、脂質管理目標として LDL-C<120 mg/dL を提案した。「CKD 診療ガイドライン 2012」でもほぼそれを踏襲し 27 、かつ Non-HDL-C (mg/dL) = LDL-C+30 とし、Non-HDL-C の利用を促した。

3. 日本透析医学会「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン(2011)」

2011 年、日本透析医学会は「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」を発表し²⁸⁾、そのなかで脂質管理についても記載している。透析患者では CVD 高リスク病態であること、わが国の透析患者では Non-HDL-C 高値ほど心筋梗塞発症リスクが高いこと、4D 試験では冠インターベンションを含む心イベントリスクは 脂質低下療法により有意に低下していること、LDL-C>145 mg/dL の高値例では脂質低下療法の CVD リスク低下が有意であることを総合的に判断し、LDL-C<120 mg/dLを管理目標とし、絶食での採血が困難であることを考慮し、Non-HDL-C<150 mg/dLを用いてもよいとした。

4. 日本動脈硬化学会「動脈硬化性疾患予防ガイドライン(2012)」

日本動脈硬化学会では、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」を 2012 年に改訂した²⁹⁾。この改訂の主なポイントの一つとして、CKD が高リスク病態として取り上げられることになり、日本腎臓学会からもリエゾン委員を出してガイドライン改訂に参画した。

前述の疫学的事実と介入研究の結果を踏まえて, CKD は糖尿病と同格の高リスク病態であると認識し, CKD では一次予防であっても LDL-C<120 mg/dL, TG<150 mg/dL, HDL-C≥40 mg/dL, non HDL-C<150 mg/dL を管理目標とすることになった。なお, 英文論文では"Non-HDL-C"と記載されている場合が多いが, 日本動脈硬化学会では"non HDL-C"と記載している。

5. 日本腎臓学会「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013」

2013年に「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン」の改訂版が発表され、構造化抄録を除く主要部分は日腎会誌(Vol. 55 No. 5)に掲載された。このガイドラインは、2009年版とは異なり、各分野について診療上遭遇しやすい臨床的疑問(clinical question: CQ)をいくつか想定し、それに回答する形でステートメントと解説文が記載される形式をとっている。脂質異常症については第 14 章³⁰⁾としてまとめられ、以下の 3 つの CQ が設定された。CQ1: CKD において安全に使用できる脂質低下薬として、何が推奨されるか。CQ2: 脂質低下療法は CKD の CVD の発症を抑制するため推奨されるか。CQ3: スタチンによる脂質低下療法はCKD の進行を抑制するために推奨されるか。

CQ1 について、スタチン単独あるいはスタチン・エゼチミブ併用が推奨され、CKD G4 区分以降に腎排泄性フィブラートは使用しないことが推奨された。CQ2 について、スタチン単独あるいはスタチン・エゼチミブ併用が推奨された。CQ3 については、スタチンの腎保護効果に期待がかけられた。

6. KDIGO「脂質管理ガイドライン 2013」

KDIGO は Kidney Diseases: Improving Global Outcome の略称であり、"ケィディーゴゥ"と発音される。2013 年 KDIGO は発足 10 周年となり、これまでに CKD の評価と管理、血圧、糸球体腎炎、AKI、腎性貧血、CKD-MBD、腎 移植患者ケア、C型肝炎のガイドラインを発表・改訂してきており、脂質管理ガイドラインは 9 つめになる。

従来の脂質管理ガイドラインが管理目標値を設定しその達成を求めるもの(Treat to target 方式)であったのに対し,

KDIGO の脂質管理ガイドライン³¹⁾は、未透析で 50 歳以上の CKD 患者に対して、脂質レベルにかかわらずスタチン単独、あるいはスタチンとエゼチミブの併用による脂質低下療法を行うことを推奨している。管理目標値は設定されていないため、治療中の脂質追跡測定も求めていない。この方式は"Fire and forget"方式と呼ばれており、"Treat to target"方式とは全く考え方が異なる。

Fire and forget ∠ Treat to target

1. Treat to target と Fire and forget の根拠

KDIGO 脂質管理ガイドラインワーキンググループでは、RCT によるエビデンスに基づけば、"Treat to target"方式ではなく"Fire and forget"方式になると考えた。例えば、脂質低下薬の CVD 抑制効果を検証するプラセボ対照 RCT の結果が有意であったとして、その RCT から導くことのできる結論は「治療しないよりしたほうが良かった」ということであり、管理目標値を導くものではないと考える。

TNT 試験³²⁾は、安定した冠動脈疾患患者を対象に、スタチン高用量と低用量投与の2群間に割り付け、その結果高用量群でCVD発症率が低かった。治療中の平均LDL-Cレベルは高用量群で77 mg/dL、低用量群101 mg/dLであった。この結果は、管理目標値として100 mg/dLではなく、70 mg/dLを推奨する根拠になるとの考え方も可能かもしれない。しかし、介入期間中にLDL-Cレベルをみながら投与量を調整するような"Treat to target"のプロトコールではない。したがって、この試験の結論は、低用量より高用量がリスク低下に優れていたということであり、管理目標値を導くものではないと考える。

このように考えると、"Fire and forget"方式がエビデンスに基づくものであるということになり、KDIGO 脂質管理ガイドラインの基本をなすことになった。

2. 治療開始レベルという考え方

Treat to target, Fire and forget 以外の考え方として、治療開始レベルの設定という考え方が可能かもしれない。元々脂質レベルが低いサブグループでは、同じ脂質低下療法を行っても CVD リスク低下が小さいことが 4D 試験サブグループ解析や SHARP 試験の層別解析で示されている。したがって、薬物療法を開始する脂質レベルを提示するという方法がありうる。例えば、透析患者では 4D 試験を参考に、LDL-C>145 mg/dL で薬物療法を推奨する、あるいは未透析 CKD では SHARP 試験を参考に、LDL-C>116 mg/dL で薬物療法を推奨する、というものである。

3. いずれの方式が最善か

EBM の立場からは、いずれが最善であるかを検証するための RCT をすればよいと考える。例えば、3万人を1万人ずつにランダム化で3群に分け、それぞれで"Treat to target"方式、"Fire and forget"方式、"治療開始レベル方式"で診療を行い、いずれが CVD リスク低下に優れていたかを比較すればよい。理論的には RCT で次々に問題が解決できるものの、大変な労力・費用・時間を要することになり、実行可能性についてはハードルが高い。

今後の動向

脂質関連因子で CVD 発症リスクに関与するものとして、従来は脂質やリポ蛋白のレベルが重要視され、ガイドラインにおける管理指標になってきた。一方、small dense LDL や HPLC によるリポ蛋白分画の詳細な解析も可能になっており、また、LDL や HDL の酸化変性も病態に関与していると考えられ、注目されている。さらに、血清の脂肪酸組成やコレステロール吸収・合成という代謝マーカーが、診療に活用できる可能性がある。

血清の脂肪酸のうち多価不飽和脂肪酸 (PUFA) は二重結合の位置により ω 3 (n-3)系と ω 6 (n-6)系が区別され,魚油に多いエイコサペンタエン酸 (EPA),ドコサヘキサエン酸 (DHA) は ω 3 系 PUFA で,リノール酸やアラキドン酸 (AA) は ω 6 系 PUFA である。透析患者の観察コホートにおいて,血清 EPA/AA 比,DHA/AA 比, (EPA+DHA)/AA 比が低いほど CVD 発症リスクが高い³³⁾ことが最近示された。 ω 3 系 PUFA は透析患者における CVD 発症の予防に有用である可能性があり,今後の検討が待たれる領域である。

血清中のコレステロールは、腸管からの吸収と主に肝臓での合成の両者により調整されている。小腸での吸収には、Nieman-Pick C1-like 1 (NPC1L1)がトランスポーターとして作用しており、エゼチミブのターゲット分子である。透析患者ではコレステロール合成が低下し吸収が亢進しているという報告が 2 報ある。また、透析患者においてコレステロール吸収が亢進していることは、総死亡の予測因子となっていることも報告された。スタチンを用いた 4D、AURORA 試験では一次エンドポイントの低下が有意には示されなかったのに対し、スタチンとエゼチミブ併用の効果をみた SHARP 試験では有意なリスク低下が示されたことを合わせると、CKD におけるコレステロール吸収抑制に特別な意義があるかどうか、今後の検討が待たれる問題である。

おわりに

CKD における脂質管理ガイドラインと、その背景にある観察研究・介入研究について述べた。KDIGO 脂質管理ガイドラインは、「挑発的」な内容になっており、今後の日本の診療にどのように活用されるのか、注目していきたい。明日の診療のあるべき姿を形作るために、質の高い観察研究や介入試験を実施し、診療ガイドラインに反映できるようにしたいものであり、わが国からの更なる情報発信が期待される。

利益相反自己申告:下記の企業からの講演料・研究費を受領している:アステラス製薬,ファイザー,塩野義製薬, 興和,第一三共,MSD,バイエル薬品,持田製薬,大日本住友製薬,協和発酵キリン

対 対

- Shoji T, Abe T, Matsuo H, Egusa G, Yamasaki Y, Kashihara N, Shirai K, Kashiwagi A. Chronic kidney disease, dyslipidemia, and atherosclerosis. J Atheroscler Thromb 2012; 19: 299-315.
- Jungst D, Caselmann WH, Kutschera P, Weisweiler P. Relation of hyperlipidemia in serum and loss of high density lipoproteins in urine in the nephrotic syndrome. Clin Chim Acta 1987; 168: 159-167.
- Shoji T, Nishizawa Y, Nishitani H, Yamakawa M, Morii H. Impaired metabolism of high density lipoprotein in uremic patients. Kidney Int 1992; 41: 1653-1661.
- Shoji T, Nishizawa Y, Nishitani H, Yamakawa M, Morii H. Roles of hypoalbuminemia and lipoprotein lipase on hyperlipoproteinemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Metabolism 1991; 40: 1002–1008.
- Nishizawa Y, Shoji T, Nishitani H, Yamakawa M, Konishi T, Kawasaki K, Morii H. Hypertriglyceridemia and lowered apolipoprotein c- ii /c-iii ratio in uremia: Effect of a fibric acid, clinofibrate. Kidney Int 1993; 44: 1352-1359.
- Nishizawa Y, Shoji T, Kakiya R, Tsujimoto Y, Tabata T, Ishimura E, Nakatani T, Miki T, Inaba M. Non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) as a predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. Kidney Int 2003; 63 (Suppl 84): \$117-120.
- 7. Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, Kawasaki K, Taniwaki H, Tabata T, Inoue T, Morii H. Intermediate-density lipoprotein as an independent risk factor for aortic atherosclerosis in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 1277-1284.
- Nishizawa Y, Shoji T, Ishimura E, Inaba M, Morii H. Paradox of risk factors for cardiovascular mortality in uremia: Is a higher cholesterol level better for atherosclerosis in uremia? Am J Kidney Dis 2001; 38: S4-7.
- Shoji T, Nishizawa Y. Chronic kidney disease as a metabolic syndrome with malnutrition—need for strict control of risk

- factors. Intern Med 2005; 44: 179-187.
- Smith GL, Masoudi FA, Shlipak MG, Krumholz HM, Parikh CR. Renal impairment predicts long-term mortality risk after acute myocardial infarction. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 141-150.
- Degoulet P, Legrain M, Reach I, Aime F, Devries C, Rojas P, Jacobs C. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the diaphane collaborative study. Nephron 1982; 31:103-110.
- 12. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. Am J Kidney Dis 1990; 15: 458-482.
- Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, Tracy RP, Powe NR, Klag MJ. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: Role of inflammation and malnutrition. JAMA 2004; 291: 451-459.
- 14. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore MH. Malnutrition and atherosclerosis in dialysis patients. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 733-742.
- Shoji T, Masakane I, Watanabe Y, Iseki K, Tsubakihara Y. Elevated non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) predicts atherosclerotic cardiovascular events in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 1112-1120.
- Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: Results from the atherosclerosis risk in communities study. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 529-538.
- Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns B, Klarenbach S, Pannu N, James M, Hemmelgarn B; Alberta Kidney Disease Network. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. J Am Soc Nephrol 2013; 24: 979-986.
- 18. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Gronhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambuhl P, Olsson AG, Hartmann A, Solbu DO, Pedersen TR. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2003; 361: 2024-2031.
- Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2005; 353: 238– 248.
- 20. März W, Genser B, Drechsler C, Krane V, Grammer TB, Ritz E, Stojakovic T, Scharnagl H, Winkler K, Holme I, Holdaas H, Wanner C. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 1316–1325.
- 21. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, Mcmahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A,

- Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2009; 360: 1395–1407.
- 22. 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, Krairittichai U, Ophascharoensuk V, Fellstrom B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, De Zeeuw D, Gronhagen-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. 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.
- Nakamura H, Mizuno K, Ohashi Y, Yoshida T, Hirao K, Uchida Y. Pravastatin and cardiovascular risk in moderate chronic kidney disease. Atherosclerosis 2009; 206: 512–517.
- 24. 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.
- 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.
- K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. Am J Kidney Dis 2003; 41: I -IV, S1-91.
- 日本腎臓学会. 脂質管理における注意. 日本腎臓学会(編) CKD 診療ガイド 2012. 東京:東京医学社, 2012:76-78.
- 28. 日本透析医学会. 血液透析患者における心血管合併症の評価 と治療に関するガイドライン. 透析会誌 2011;44:337-425.
- 29. 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドラン 2012. 東京:協和企画, 2012.
- 30. 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン. 第 14 章 CKD と脂質異常症. 日腎会誌 2013;55:151-156.
- 31. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013; 3: 259-305.
- 32. Larosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005; 352: 1425-1435.
- 33. Shoji T, Kakiya R, Hayashi T, Tsujimoto Y, Sonoda M, Shima H, Mori K, Fukumoto S, Tahara H, Shioi A, Tabata T, Emoto M, Nishizawa Y, Inaba M. Serum n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acid profile as an independent predictor of cardiovascular events in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2013; 62:568-576.