

# CKD におけるリポ蛋白代謝異常

## Abnormal lipoprotein metabolism in CKD

平野 勉

Tsutomu HIRANO

### 緒 言

中性脂肪(TG)の上昇, LDL コレステロール(LDL-C)の上昇, HDL コレステロール(HDL-C)の低下が心血管疾患(CVD)の発症と進展に及ぼす影響についてはすでに広く知られているが, CKD においても脂質異常症は CVD の危険因子であることに変わりはない。わが国の動脈硬化性疾患予防ガイドラインでは, 2012 版から CKD が動脈硬化の危険因子として追加された。CKD ステージ 3 以上は単独でも高リスクの病態(カテゴリーⅢ)となっており, 糖尿病と並ぶリスクとして捉えられている。カテゴリーⅢの患者では 10 年の冠動脈疾患による死亡確率が 2%以上であることを考慮すると, CKD 患者の脂質異常症は特に厳格な管理が必要である。CKD では LDL-C の上昇よりトリグリセリド(TG)上昇や HDL-C の低下する症例のほうが一般的である。CKD でも腎不全になると, LDL-C よりも TG リッチリポ蛋白(TRL)の中間代謝産物であるレムナントのコレステロールが増加し, HDL-C は低下する。nonHDL-C は LDL-C のみならずレムナント C も拾い上げるため, CKD において特に有用性が高い。

本稿では CKD に特徴的な主要リポ蛋白の代謝異常について概説する。

### カイロミクロンとそのレムナント

TG は, 定常に肝から分泌される超低比重リポ蛋白(VLDL)と, 食後, 脂肪が吸収されて腸で合成され血中に送られるカイロミクロンが主な血中での担体である。高 TG 血症は両リポ蛋白の分泌過剰や異化障害で生じる。異

化に関しては両リポ蛋白とも全身の毛細血管に存在するリポ蛋白リパーゼ(LPL)活性が重要である。CKD では LPL の活性を阻害するアポ CIIIが増加し, カイロミクロンや VLDL の異化が障害される<sup>1)</sup>。インスリンは LPL の作用を増強するため, CKD のなかでもインスリン作用不足となる糖尿病腎症では LPL 低下が顕著である<sup>2)</sup>。LPL はカイロミクロンの分解産物であるカイロミクロンレムナントの肝臓での異化に関して非酵素的に促進する。アポ B48 はカイロミクロンおよびそのレムナントの構造蛋白であるが, 空腹時にはカイロミクロンが生成されていないため, 空腹時のアポ B48 はすべてカイロミクロンレムナントに由来する。アポ CIIIはカイロミクロンレムナントの肝臓での取り込みを直接阻害する。アポ CIIIが増加する CKD では空腹時のアポ B48 濃度が上昇する。特に糖尿病透析患者でのアポ B48 は健常人の 7 倍に上昇していた<sup>3)</sup>。カイロミクロンレムナントは小型でコレステロールに富み, 動脈硬化惹起性リポ蛋白であるため CKD における動脈硬化に深く関与する可能性が高い。大規模臨床研究においてスタチン治療が腎不全患者の CVD イベントを有意に低下させなかったが, その理由の一端に, スタチンではカイロミクロンレムナントを低下させることができないことがあげられる。

### VLDL とそのレムナント

中間型比重リポ蛋白(IDL)は VLDL の中間代謝産物である VLDL レムナントの一部であるが, 慣例的には VLDL レムナントと同義に扱われる。CKD では IDL が増加するが, 主な原因は IDL を LDL に分解する律速酵素である肝性リパーゼ(HL)の活性低下である<sup>4)</sup>。CKD における HL 低下の原因はよくわかっていないが, 副甲状腺機能亢進に伴うカルシウムの肝臓への流入増大が指摘されている<sup>5)</sup>。

IDL の増加は CKD において CVD のリスクファクターであることが Shoji ら<sup>6)</sup>の臨床研究から明らかにされている。

**レムナント様リポ蛋白-コレステロール (RLP-C)**

本来はアポ B48 を有するカイロミクロンレムナントのアクセイとして中島らにより考案されたが、アポ B100 を有する IDL および大型の VLDL も測り込む。したがって厳密にはレムナント(遺残)とは呼べないが、RLP 分画はアポ E, CIII, コレステロールに富む LDL 以外の動脈硬化惹起性リポ蛋白の集合体と理解される。CKD では TG の増加以上に RLP-C の増加が顕著である。

以上の CKD における TRL 代謝の概略を図 1 に示した。

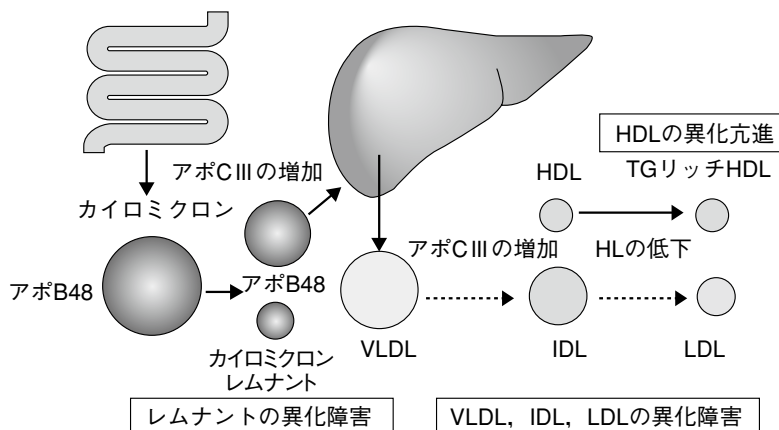


図 1 CKD の脂質代謝異常

**LDL**

CKD でもネフローゼに代表される蛋白尿主体の症例では LDL-C は顕著に増加する。肝臓からの直接、あるいは VLDL を経由した LDL の分泌増加が LDL 増加の原因であり、LDL 受容体異常のような LDL 異化障害は認められない。また、HDL から LDL にコレステロールが多く転送されることも LDL-C 上昇の要因となる。しかし、腎機能低下が進行した CKD では HL が低下するため、IDL が LDL に変換され難く IDL-C が増加し、LDL-C はむしろ低下する。ただし LDL-C 濃度は低下しても LDL 粒子の血中滞在時間は延長しているため<sup>7)</sup>、酸化などの修飾を受けやすくなっている。このため、CKD における LDL 粒子はその催動脈硬化性がより高まっていると考えられる。

**Small dense LDL**

Austin, Krauss ら<sup>8)</sup>は、電気泳動法を用いて平均 LDL 粒子直径を測定し、直径の小さい 25.5 nm 未満のものを small dense LDL と規定し、これを主に有するヒトをパターン B、25.5 nm 以上の LDL を有するヒトをパターン A とした。その結果、パターン A に比しパターン B で冠動脈疾患 (CHD) の発症が 3 倍も高率であることを見出した。粒子サイズと超遠沈法による粒子密度との間には強い相関があり、粒子が小型であるということは

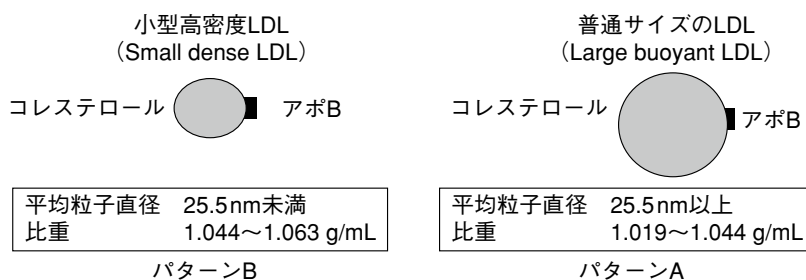


図 2 Small dense LDL の構造

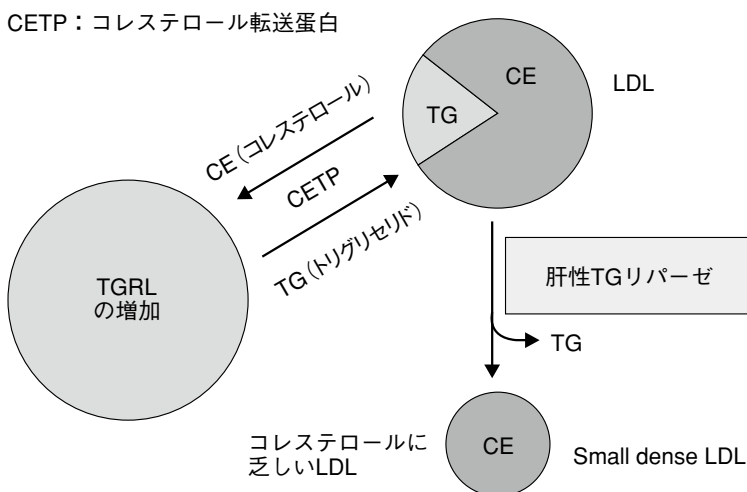


図 3 TG の増加は LDL を小型化する

そのまま比重が重いことを意味する。LDL 粒子サイズと直結した組成上の変化は LDL 中のコレステロールの減少であり、蛋白成分であるアポ B に対し脂質成分のコレステロールが減少しているのが small dense LDL の特徴である (図 2)。small dense LDL がいかにして生成されるかには諸説あるが、血清 TG の上昇が LDL の小粒子化に最も密接に

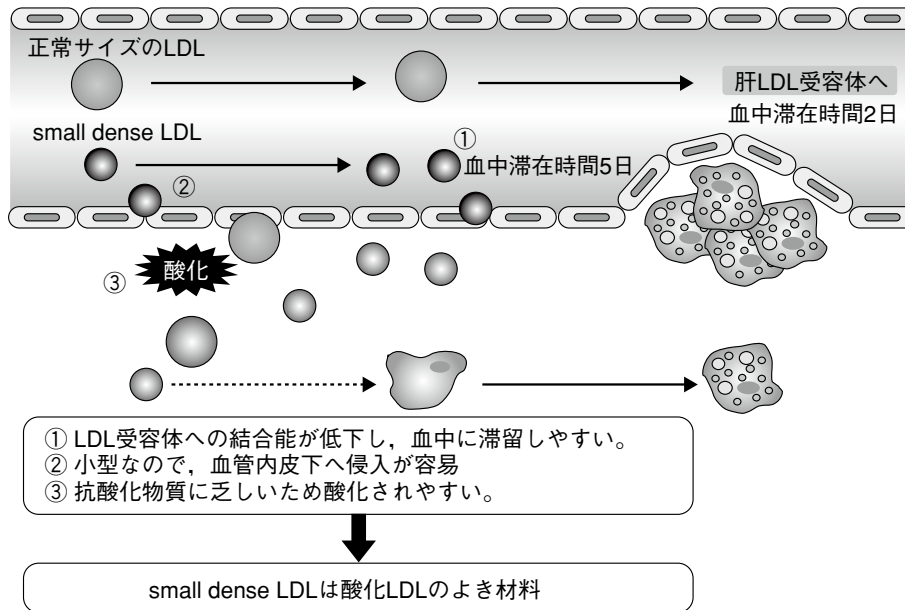


図 4 Small dense LDL の動脈硬化惹起性

関連している。VLDL やカイロミクロンなどのTRLが血中で増加するとTRLのTGがLDLに転送され、逆にLDLからコレステロールがTRL側に転送される。この脂質転送によりLDLのコレステロールが減少する。TGリッチ、コレステロールプアになったLDLは肝性TGリパーゼ(HL)でTGが分解されて、最終的にコレステロールプアなsmall dense LDLが生成される<sup>9)</sup>(図3)。small dense LDLは正常サイズのLDLに比べてLDL受容体に対する結合親和性が悪い。LDL受容体は主に肝に存在するが、受容体への低親和性のためsmall dense LDLは肝よりむしろ末梢で代謝されやすくなる。血中の滞在時間は正常サイズのLDLが2日なのに対して、small dense LDLは5日と大幅に延長している。末梢で代謝されやすくなる原因は血管内皮に接触しやすい性質も関与する。そのため血管内皮と接触する時間が延長し活性酸素によってLDLが酸化されやすい。そのうえsmall dense LDLは酸化を防止する脂溶性ビタミンのビタミンEやユビキノール10に乏しい。

以上より、small dense LDLはアテローム性動脈硬化の主な原因である酸化LDLの原料となる性質がある(図4)。一般にCKDではTGの増加とともにLDLは小型化する。2型糖尿病では腎症を発症するとLDLサイズがさらに小型化する(図5)<sup>10)</sup>。しかしCKDのステージが進んで腎不全状態になるとHLが低下してLDLのTGが分解され難くなり、LDLの小型化が防止される。したがって、腎不全では著明なTG増加がない限りLDLは小型化しない(図5)。CKD

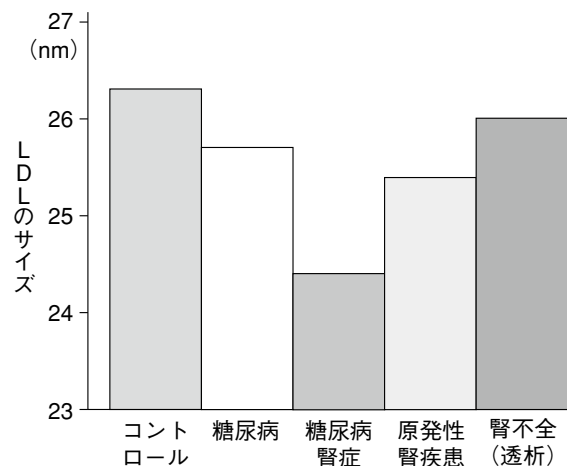


図 5 LDL サイズ

ではsmall dense LDLの増加がなくても、LDLの血中滞在時間の延長により変性LDLが増加するため、より厳格なLDL-C管理が必要とされる。

### NonHDL-C

TGの測定には時間、食事内容など多くの変動要因がある。TGを運搬するリポ蛋白の種類によっても動脈硬化惹起性が異なり一律な評価ができない。そこで、最近の趨勢はTGの代わりに総コレステロールからHDL-Cを差し引いたnonHDL-Cを積極的に評価する方向に動いている。

nonHDL-C の構成リポ蛋白は HDL 以外のすべてのリポ蛋白であり, VLDL, IDL, カイロミクロン, そのレムナントのすべてのコレステロールが合算される。TG に比して測定時間, 食事内容による大幅な変動はない。LDL 粒子の数を反映するアポ B と強く相関するため, アポ B のサロゲートマーカーとも考えることができる。nonHDL-C は LDL-C と相関し, 一般的には LDL-C に 30 mg/dL を加えた値であるが, TG の増加により VLDL, IDL のコレステロールが増加する状態では LDL-C と大きく乖離する。CKD は高 TG 血症の合併が高率であり測定意義が増している。動脈硬化性疾患予防ガイドラインでは, CKD ステージ 3 以上はカテゴリー III に区分され nonHDL-C の管理目標は 150 mg/dL 未満である。

## HDL

CKD では著明な HDL-C の低下が観察される。従来はこの原因が TG リッチリポ蛋白 (TRL) の異化を律速的に促進するリポ蛋白リパーゼ (LPL) が尿毒症で発生するトキシンでその活性が低下し, TRL の異化が損なわれて, TRL の粒子表面から生成される原始 HDL の生成が阻害される結果, HDL-C が低下すると信じられてきた。しかし Stable Isotope を用いた HDL の Kinetic Study によると, 透析患者では HDL の生成速度 (PR) は低下せず, 異化速度 (FCR) が増加していた<sup>11)</sup>。腎不全では肝性 TG リパーゼ (HL) が低下し HDL 中の TG が増加し, これが HDL の異化を促進させるためと推定される (図 1)。HDL には大型でコレステロールに富む HDL2 とその前駆体で小型でコレステロールに乏しい HDL3 が存在する。CKD では全体の HDL が低下するが, 特に HDL3 の低下が著しい。炎症性蛋白である serum amyloid A (SAA) は血清中では HDL により運搬される。われわれは, 透析患者の HDL 中の SAA が異常高値であることを報告した<sup>12)</sup>。Honda ら<sup>13)</sup> は透析患者の CVD イベントに酸化 HDL の増加と IL-6 などの炎症性サイトカインの増加が関与することを報告している。これらの結果は CKD の HDL は量のみではなく質の劣化があり, これが HDL の抗動脈硬化作用を減弱させている可能性を示唆している。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

## 文 献

1. Chan DT, Dogra GK, Irish AB, Ooi EM, Barrett PH, Chan

- DC, Watts GF. Chronic kidney disease delays VLDL-apoB-100 particle catabolism: potential role of apolipoprotein C-III. *J Lipid Res* 2009; 50(12): 2524-2531.
2. Hirano T, Nishioka F, Murakami T. Measurement of the serum lipoprotein lipase concentration is useful for studying triglyceride metabolism: Comparison with postheparin plasma. *Metabolism* 2004; 53(4): 526-531.
3. Hayashi T, Hirano T, Taira T, Tokuno A, Mori Y, Koba S, Adachi M. Remarkable increase of apolipoprotein B48 level in diabetic patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis* 2008; 197(1): 154-158.
4. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290(2): F262-272.
5. Klin M, Smogorzewski M, Ni Z, Zhang G, Massry SG. Abnormalities in hepatic lipase in chronic renal failure: role of excess parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1996; 97(10): 2167-2173.
6. 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(7): 1277-1284.
7. Ikewaki K, Schaefer JR, Frischmann ME, Okubo K, Hosoya T, Mochizuki S, Dieplinger B, Trenkwalder E, Schweer H, Kronenberg F, Koenig P, Dieplinger H. Delayed *in vivo* catabolism of intermediate-density lipoprotein and low-density lipoprotein in hemodialysis patients as potential cause of premature atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(12): 2615-2622.
8. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82(2): 495-506.
9. Syväne M, Taskinen MR. Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 350(Suppl 1): S120-23.
10. Hirano T, Sakaue T, Misaki A, Murayama S, Takahashi T, Okada K, Takeuchi H, Yoshino G, Adachi M. Very low-density lipoprotein-apoprotein C I is increased in diabetic nephropathy: comparison with apoprotein CIII. *Kidney Int* 2003; 63(6): 2171-2177.
11. Okubo K, Ikewaki K, Sakai S, Tada N, Kawaguchi Y, Mochizuki S. Abnormal HDL apolipoprotein A-I and A-II kinetics in hemodialysis patients: a stable isotope study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(4): 1008-1015.
12. Hirano T, Nohtomi K, Nakanishi N, Watanabe T, Hyodo T, Taira T. Ezetimibe decreases serum amyloid A levels in HDL3 in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2010; 74(4): 282-287.
13. Honda H, Ueda M, Kojima S, Mashiba S, Michihata T, Takahashi K, Shishido K, Akizawa T. Oxidized high-density lipoprotein as a risk factor for cardiovascular events in prevalent hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 2012; 220(2): 493-501.