

CKD における脂質改善療法 CKD における脂質異常症治療の意義

Clinical significance of treatment for dyslipidemia in CKD

池森敦子^{*1,2} 木村健二郎^{*1}

Atsuko IKEMORI^{*1,2} and Kenjiro KIMURA^{*1}

はじめに

1990年代以前、慢性腎臓病(CKD)患者の脂質異常症治療については十分な evidence がなかったが、1989年、国内初の HMG-CoA 還元酵素阻害薬スタチン(プラバスタチン、商品名メバロチン®)の製品化を皮切りに、種々のスタチン製剤が登場し、十分な高脂血症コントロールが可能となった。そのため、多くの大規模な介入臨床試験が行われ、2000年以降には、脂質コントロールが CKD の発症・進行抑制および心血管イベントの発症抑制に有効であるとする報告がなされた¹⁾。それらの結果を踏まえ、「CKD 診療ガイド 2012」では、「脂質異常症(表 1)²⁾は、CKD の新規発症、CKD の進行に関与するのみならず、心血管疾患の発症危険因子でもあり、CKD における脂質代謝異常の管理は重要である。」と提言している³⁾。本稿では、CKD における脂質代謝異常の発症メカニズム、脂質代謝異常が CKD を進行させ

る機序、CKD と心血管疾患の関連、CKD における脂質代謝異常の治療法について述べる。

脂質代謝異常の発症メカニズム

脂質は水に不溶性のため、リポ蛋白の構造をとって血清中を移動する。リポ蛋白は、中性脂肪(TG)、リン脂質、コレステロールエステル、コレステロール、アポリポ蛋白より構成される。なかでもアポリポ蛋白は脂質分解酵素の活性や細胞表面の受容体の認識部位として重要であり、アポリポ蛋白の種類によりリポ蛋白の機能的特異性が決まる。例えば、高比重リポ蛋白(HDL)のアポリポ蛋白の主要成分はアポリポ蛋白 A(Apo A)であるのに対して、超低比重リポ蛋白(VLDL)、低比重リポ蛋白(LDL)、中間比重リポ蛋白(IDL)では Apo B である。

CKD は、続発性脂質異常症を呈する代表的疾患である

表 1 脂質異常症：スクリーニングのための診断基準(空腹時採血*)

LDL-C	140 mg/dL 以上	高 LDL コレステロール血症
	120~139 mg/dL	境界域高 LDL コレステロール血症**
HDL-C	40 mg/dL 未満	低 HDL コレステロール血症
トリグリセライド	150 mg/dL 以上	高トリグリセライド血症

- ・ LDL-Cは、Friedewald (TC-HDL-C-TG/5) の式で計算する (TG が 400 mg/dL 未満の場合)。
- ・ TG が 400 mg/dL 以上や食後採血の場合には、Non-HDL-C (TC-HDL-C) を使用し、その基準は LDL+30 mg/dL とする。
- *10~12 時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし、水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。
- **スクリーニングで境界域高 LDL コレステロール血症を示した場合は、高リスク病態がないか検討し、治療の必要性を考慮する。

(文献 2 より引用)

が、CKDにより生じる脂質異常症は、ネフローゼタイプと腎不全タイプの大きく2つのタイプに分類される¹⁾。ネフローゼタイプの脂質異常症では、尿中への大量の蛋白漏出による血清アルブミンの低下が、肝臓での代償的なアルブミンの合成亢進を起し、それに付随してApo Bの過剰な産生が生じる。その結果、多くのVLDLが肝臓から分泌され脂質異常症となる。腎不全タイプでは肝臓でのVLDL産生は亢進していないが、末梢においてVLDLをIDLへ分解するlipoprotein lipase (LPL)やIDLをLDLへ分解するhepatic triglyceride lipase (HTGL)の作用が低下することによる異化障害が主要な病因となっている。これらの詳細については、他稿の「CKDにおけるリポ蛋白代謝異常」「リポ蛋白糸球体症における新たな展開」を参照いただきたい。

脂質代謝異常によるCKD進行メカニズム

脂質異常症はCKDの発症危険因子である。2003年に報告された前向きコホート研究(Physician's Health Study)では、4,483例の健常男性の腎機能を平均14年間観察した⁴⁾。その結果、3%(134例)が血清クレアチニン(Cr)1.5以上の上昇、5.4%(244例)がクレアチニンクリアランス(Ccr)の低下を認めた。血清Cr上昇の予測因子として、観察開始時の総コレステロール(T. Cho)240 mg/dL以上、HDL-C 40 mg/dL未満、Non-HDL-C(T. Cho-HDL-Cで計算される)196.1 mg/dL以上、T. Cho/HDL-C 6.8以上が有意な独立した危険因子であった。T. Choの層別化による血清Cr上昇の危険度は、170 mg/dL未満では170~199 mg/dLの場合より低くなり、240 mg/dL以上では有意に増加した。Ccr低下の予測因子としては、HDL-C 40 mg/dL未満、Non-HDL-C(T. Cho-HDL-Cで計算される)196.1 mg/dL以上、T. Cho/HDL-C 6.8以上が有意な独立した危険因子であった。また、脂質異常症の中年男性2,702例を対象にした5年間の研究(Helsinki Heart Study)でも、LDL-C/HDL-Cが4.4以上の場合、3.2未満よりも有意に腎機能低下を認めている⁵⁾。さらに、1,916例を対象に9.5年間アルブミン尿の発症について観察した研究(Framingham Offspring Study)では、HDL-Cの低下はアルブミン尿発症の危険因子であった⁶⁾。

また、CKDによって生じた脂質異常がCKDの進行因子になるという悪循環は、Moorhead JFらによってLipid nephrotoxicity(脂質腎障害)仮説として提唱されている^{7,8)}。脂質が腎組織障害を起こす機序について下記に示す。

1. 脂質と糸球体障害^{9~13)}

LDLが過酸化変性された酸化LDL、VLDL、IDL、リポ蛋白(a)[Lp(a):LDLのApo Bにプラスミノーゲンによく似た構造を持つApo(a)がS-S結合したリポ蛋白。線溶反応を抑制し、血栓形成を促進する作用を持つ。]が、糸球体構成細胞(メサンギウム細胞、内皮細胞、上皮細胞)に作用し、炎症性サイトカインの産生、炎症細胞浸潤の促進、メサンギウム細胞の増殖促進、メサンギウム基質の産生増加により腎障害を進行させることが基礎研究より明らかにされている。また、酸化LDLの受容体であるLox-1が糸球体硬化症の発症に関与することも示されている¹⁴⁾。

2. 脂質と尿細管間質障害

1) 酸化LDL

酸化LDLが尿細管に作用し、炎症性サイトカイン(macrophage chemoattractant protein-1, osteopontin)の産生や炎症細胞接着因子(vascular adhesion molecule-1)の発現を亢進させることで、炎症細胞の浸潤を惹起、尿細管間質の線維化を促進し、腎疾患を進展させる¹⁵⁾。

2) 脂肪酸

血清のアルブミンは長鎖脂肪酸と結合し体内を循環していることから、アルブミンが糸球体を濾過され尿細管で再吸収されると、同時に脂肪酸も再吸収されることになる。そのため、尿蛋白を認める腎疾患では、尿細管にアルブミンとともに脂肪酸も過剰に負荷されることになる。尿細管間質障害を伴うネフローゼ症候群の尿細管では、脂肪酸代謝に関連するさまざまな酵素が減少し、脂肪酸が蓄積しやすい状態にあることも報告されている¹⁶⁾。また、腎疾患の進展に尿細管虚血も重要であるが¹⁷⁾、虚血ストレスでも、細胞膜の構成成分であるリン脂質の分解が促進され、細胞内に脂肪酸が過剰に蓄積されることになる。

尿細管に過剰に負荷された脂肪酸は、炎症性サイトカイン、フィブロネクチンなどの細胞外基質蛋白の産生促進¹⁸⁾により尿細管間質障害を進行させることが基礎研究で明らかにされている^{18~20)}。さらに、ヒトの近位尿細管に発現し細胞内の脂肪酸代謝に関与するL型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)の発現を増やすことにより、尿細管間質障害が軽減することも知られている²¹⁾。

臨床研究では、尿細管間質障害を認めるネフローゼ症候群では、尿細管間質障害を認めない微小変換型ネフローゼ症候群に比べ、尿中脂肪酸排泄量が有意に高値であった²²⁾。これらの結果から、脂肪酸は、尿細管間質障害の進行因子であると考えられる²³⁾。

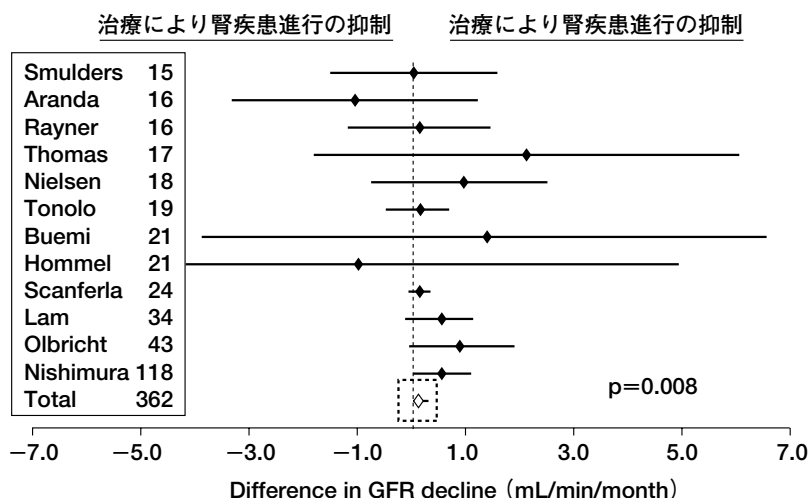


図 1 脂質降下療法による GFR の変化

1991～1999 年に行われた 12 件の前向き比較試験のメタアナリシスの結果、脂質降下療法は腎疾患の進行を抑制したことが示された。(文献 27 より引用)

3) アンジオテンシン II の活性化

アンジオテンシン II (Ang II) は CKD の主要な増悪因子であるが^{24,25)}、高脂血症マウスの尿細管間質障害では、腎臓での Ang II 濃度の上昇が報告されている²⁶⁾。脂質異常症に伴う腎疾患の進行にも Ang II が関与している可能性がある⁸⁾。

脂質代謝異常の治療

1. 脂質代謝異常の治療の意義

CKD における脂質代謝異常の治療の意義は、腎疾患の進行抑制および心血管疾患の発症抑制である³⁾。

1) 腎疾患の進行抑制

Fried らは、1991～1999 年に行われた 12 件の前向き比較試験のメタ解析を行い、糸球体腎炎患者や糖尿病性腎症患者において、脂質降下薬がプラセボに比べ有意に腎疾患の進行を抑制したことを報告した (GFR 低下抑制効果 年間 1.9 mL/min) (図 1)²⁷⁾。小規模臨床研究であるが、スタチン投与により、尿蛋白の減少、腎疾患の進行抑制が確認されている^{28,29)}。2006 年に報告されたメタ解析 (39,704 例の解析、蛋白尿評価に使用された研究数=20、eGFR 評価に使用された研究数=21) では、観察期間が 3 カ月から 6 年とばらつきがあり (median 1 年)、比較的短いですが、スタチンにより蛋白尿が有意に低下し、eGFR 低下が有意に抑制された³⁰⁾。特に、心血管疾患を有する CKD ではその効果が大きかったことが示された³⁰⁾。

またわが国では、高脂血症を伴う CKD 患者 958 例を対

象にした LIVES study の結果が 2010 年に報告された³¹⁾。およそ 2 年間 (104 週間) のスタチン治療により、LDL-C の有意な低下、HDL-C の有意な上昇とともに、eGFR の有意な増加 (47.8 mL/min/1.73 m²→53.2 mL/min/1.73 m²) が認められた (図 2)³¹⁾。健常者でも年間 0.36 mL/min/1.73 m² の割合で腎機能は低下することを考えると驚くべき結果である。また、糖尿病群、高血圧群、蛋白尿群のそれぞれのサブ解析でも有意に eGFR の低下は抑制された。

一方で、26 研究のメタ解析では、スタチンにより Ccr の低下 (n=548) は有意に抑制されなかったが、尿蛋白の減少 (n=311) は認めたという報告もある³²⁾。尿蛋白は CKD の重要なサロゲートマーカーであり、脂質降下治療は腎保護につながると考えられる。

ネフローゼ症候群による脂質代謝異常症では、LDL アフェレーシスにより脂質代謝異常の改善に加えネフローゼ症候群の寛解にも有効であることが報告されている³³⁾。詳細は、本誌「CKD における脂質改善療法—ネフローゼ症候群と LDL アフェレーシス」を参照いただきたい。

2) 心血管疾患の発症抑制

2003 年アメリカ心臓学会は、腎疾患は心血管疾患の独立した危険因子であることを報告した³⁴⁾。腎臓専門医は、CKD の進行を抑制するだけでなく、心血管疾患の発症を抑制することも念頭において治療にあたらなければならない。

CKD で心血管疾患の合併が多い機序としては、両疾患に共通した危険因子 (高血圧、糖尿病、脂質異常) があるためという説もあるが、CKD 患者の脂質代謝異常症を治療する

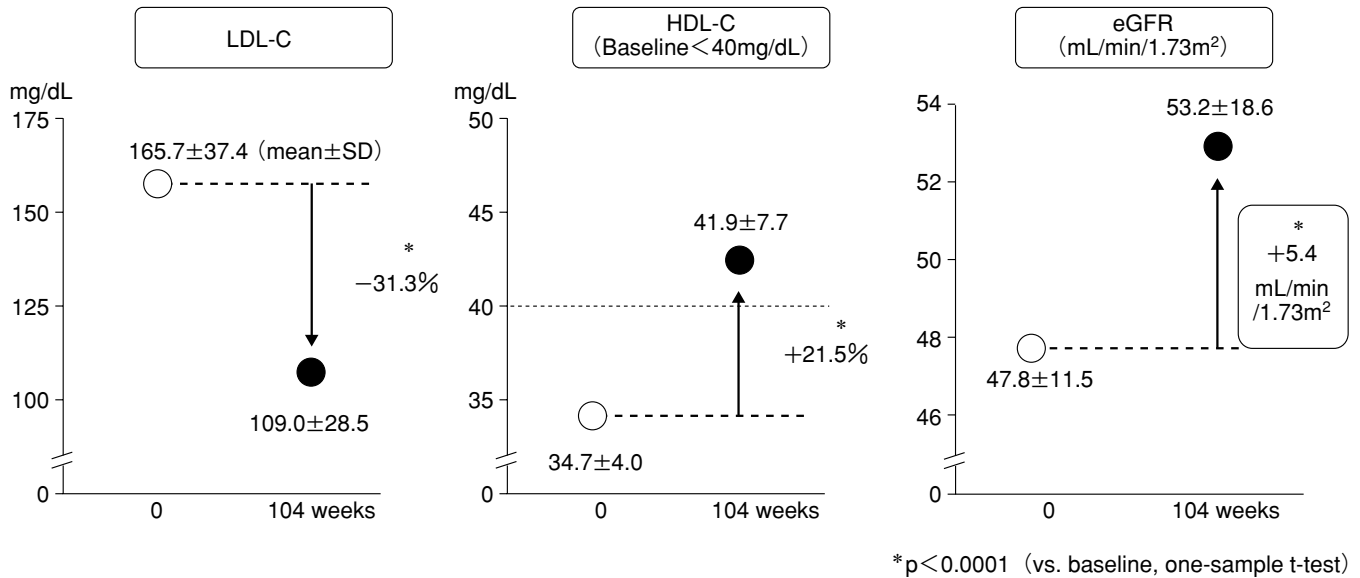


図 2

高脂血症を伴う eGFR < 60 mL/min/1.73 m² の CKD において、スタチン(ピタバスタチン)により脂質パラメータを改善させると eGFR が増加し、腎機能の改善を認めた。(文献 31 より引用)

ことで心血管イベントが減少することから、CKD で生じる脂質代謝異常症が動脈硬化性心血管疾患を引き起こすと考えられる。WOSCOPS, CARE, LIPID のサブ解析³⁵⁾, MRC/BHF Heart Protection study のサブ解析³⁶⁾, ASCOT-LLA のサブ解析³⁷⁾などでは、プラセボ群に比べ、スタチン投与群により有意に心血管イベントや死亡率が減少することが示された。

一方で、CKD ステージ 5 の透析導入患者に関しては、1,255 例を対象にした 4D 試験(観察期間 4 年間)³⁸⁾や 2,776 例を対象とした AURORA 試験(観察期間 3.8 年)³⁹⁾の大規模試験があるが、どちらも心血管死、心筋梗塞、脳卒中の発症抑制に有意な効果を示さなかった。SHARP 試験⁴⁰⁾では、透析を受けていない群では、スタチンとエゼチミブの併用治療により動脈硬化性イベント発症が 20% 有意に抑制されたのに対して、透析患者では、10% のみの抑制で有意でなかったと報告している。心血管イベントを減少させるための脂質代謝異常治療は、透析導入前の CKD で特に重要であると考えられた。

2. 脂質代謝異常の治療法

2012 年に日本動脈学会が動脈硬化性疾患予防ガイドラインを改訂した⁴¹⁾。このガイドラインには、多様な危険因子(表 2)⁴²⁾を考慮しながら、動脈硬化性疾患を包括的に管理する方法が提示されている。この改正されたガイドラインにおいて、動脈硬化性疾患のハイリスクな病態として新たに CKD が追加された。冠動脈疾患の既往のない CKD の

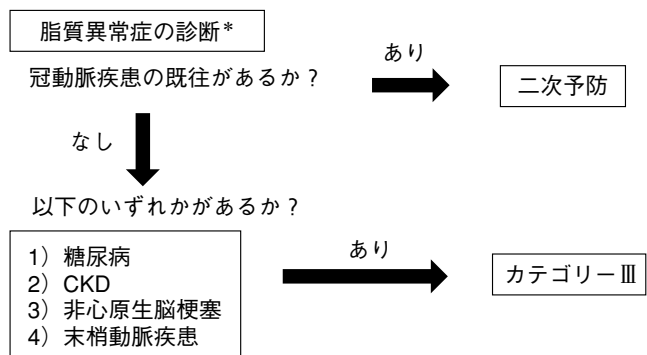
表 2 動脈硬化性疾患の危険因子

脂質異常症
高血圧
糖尿病
喫煙
慢性腎臓病(CKD)
冠動脈疾患の家族歴
動脈硬化性疾患の既往 (冠動脈疾患、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患)
加齢
性別
動脈硬化性疾患のハイリスク病態
冠動脈疾患の既往
糖尿病、 非心原性脳梗塞
末梢動脈疾患
CKD

(文献 42 より引用)

脂質異常症管理目標は、カテゴリー III に該当し(図 3)⁴³⁾, LDL-C は 120 mg/dL 未満にする必要がある(表 3)⁴⁴⁾。また冠動脈疾患の既往があれば、二次予防で LDL-C は 100 mg/dL 未満にする必要がある(表 4)⁴⁴⁾。

日常診療では、T. Cho, LDL-C, HDL-C, TG の一括測定は、保険で認められていない。LDL-C は、空腹時の T. Cho 値, TG 値, HDL-C 値を測定し、Friedewald の式(T. Cho - HDL-C - TG/5)から算出する³⁾。ただし、食後や TG 値 400 mg/dL 以上のときは、直接法を用いて LDL-C を測定する。



*家族性高コレステロール血症については本フローチャートを適用しない。

図3 LDL-C 管理目標設定のためのフローチャート
(文献43より一部引用)

また、食後採血の多い患者では Non-HDL-C を代用してもよい。Non-HDL-C は LDL と TG-rich リポ蛋白 (VLDL+IDL) のもつコレステロールを合計した値であり、動脈硬化促進性リポ蛋白レベルの総合指標となる (管理目標値 LDL-C+30 mg/dL)。Non-HDL-C は (TC-HDL-C) で算出さ

れる。

脂質異常症の治療は、まずは生活習慣の改善だが、それでも十分なコントロールができなければ脂質降下薬の投与となる。腎機能低下がある場合には減量が必要となる薬剤もあるので注意する。腎障害時の脂質異常症治療薬の投与量について表4⁴⁵⁾に示す。

1) 高トリグリセライド血症⁴⁶⁾

糖尿病のコントロール不良、過剰なアルコール摂取が原因となっている可能性もある。体重管理、食事療法、運動療法といった生活習慣の改善を指導する。K/DOQI では、低脂肪食、中鎖 TG や魚油の利用を進めている⁴⁷⁾。空腹時の TG が持続的に 500 mg/dL 以上の場合、急性膵炎発症の危険があるため早急に治療を開始する。ステージ G1-2 ではフィブラートを、ステージ G3-4 ではニコチン酸系を投与する。フィブラート系では、ベザフィブラート、フェノフィブラートは CKD ステージ G4 以上では使用できない。クリノフィブラート (リポクリン[®]) は慎重投与である。フィブラートとスタチンの併用は、横紋筋融解症のリスクが増大するため原則的にはしない。ニコチン酸系のニセリ

表3 リスク区分別脂質管理目標値

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値 (mg/dL)			
		LDL-C	HDL-C	TG	Non-HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後、 薬物療法の適用を考慮する。	カテゴリーⅠ	<160			<190
	カテゴリーⅡ	<140	≥40	<150	<170
	カテゴリーⅢ	<120			<150
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療 を考慮する。	冠動脈疾患の既往	<100			<130

(文献44より引用)

表4 CKD における脂質異常症

管理目標値	LDL-C < 120 mg/dL Non-HDL-C < 150 mg/dL
冠動脈疾患の既往があれば	LDL-C < 100 mg/dL Non-HDL-C < 130 mg/dL

*LDL-C は、空腹時 TC 値、TG 値および HDL-C 値を測定し、Friedewald の式 $LDL-C = TC - HDL-C - TG/5$ より算出する。

LDL-C の測定には直接法を用いてもよい。

ただし、食後や TG 400 mg/dL 以上のときは、直接法を用いて LDL-C を測定する。

高トリグリセライド血症や空腹時採血の難しい外来患者などでは Non-HDL-C が有用である。

表 5 脂質異常症治療における腎障害時の薬剤投与量

	薬剤名		Ccr			HD	透析性
	一般名	商品名	>50	10~50	<10		
HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン)	アトルバスタチンカルシウム水和物	リピトール	10~20 mg 分 1, 最大 40 mg/day	腎機能正常者と同じ			無
	シンバスタチン	リポバス	5~20 mg 分 1				無
	ピタバスタチンカリウム	リバロ	1~2 mg 分 1 最大 4 mg/day				無
	プラバスタチンナトリウム	メバロチン	10~20 mg 分 1~2				無
	フルバスタチンナトリウム	ローコール	20~30 mg 分 1 最大 60 mg/day				無
	ロスバスタチンナトリウム	クレストール	2.5~5 mg から開始, 最大 20 mg 分 1	腎機能正常者と同じ	Ccr 30 mL/min 未満では 2.5 mg より開始, 最大 5 mg 分 1	無	
スタチン/ Ca 拮抗薬合剤	アムロジピンベシル酸塩/アトルバスタチンカルシウム水和物	カデュエット配合錠	1 日 1 錠 分 1	腎機能正常者と同量を慎重投与			無
フィブレート 系薬	クリノフィグラー	リボクリン	600 mg 分 3	腎機能正常者と同じ			無
	フェノフィブレート	トライコア/リピディル	67~201 mg(カプセル) 106.6~160 mg(錠剤) 分 1	慎重投与(血清 Cr 2.5 mg/dL 以 上で禁忌)	禁忌		無
	ベザフィブレート	ベザトール SR	200~400 mg 分 2	200 mg 分 1~2, 血清 Cr 2.0 mg/dL 以上で禁忌			無
小腸コレステ ロールトランス ポーター阻害薬	エゼチミブ	ゼチーア	10 mg 分 1	腎機能正常者と同じ			無
陰イオン 交換樹脂 (レジン)	コレスチミド	コレバイン	3~4 g 分 2				無
	コレスチラミン	クエストラン	1 回 9 g/水 100 mL 2~3 回 1 回 18 g/水 200 mL 3 回				無
プロブコール	プロブコール	シンレスタール/ロレルコ	500~1,000 mg 分 2				無
ニコチン酸系	ニセリトロール	ペリシット	750 mg 分 3	500 mg 分 2	250 mg 分 1	125 mg 分 1	有
その他	イコサベント酸エチル(EPA)	エバデール	1.8~2.7 g 分 2~3	腎機能正常者と同じ			無

(文献 45 より引用)

トロールは、腎機能低下例では血小板減少や貧血の報告があるので注意して使用する。

2) 高 LDL 血症³⁾

まずは、食事療法、運動療法などの生活習慣の改善を行い、その後にスタチンを投与する。スタチンは、CKD の患者には比較的安全に投与できるが、ステージ G3 以上では副作用の有無に注意しながら使用する。併用薬(マクロライド系の抗生物質、アゾール系抗真菌薬、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネル拮抗薬、シクロスポリン A など)

との相互作用にも注意してはならない。わが国で使用可能なスタチンは、現在アトルバスタチン、シンバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチンの 6 種類であるが、スタチン間における有効性に差があるかどうかについては、結論が得られていない。

3) スタチンとの併用療法

生活習慣の改善および最大用量のスタチン投与によっても LDL 値が高値の患者では、腸内のコレステロール吸収

阻害薬であるエゼチミブ(ゼチーア®)との併用が進められる⁴⁸⁾。

おわりに

CKD 患者は脂質代謝異常を伴いやすく、心血管疾患を高率に発症する。また、心血管疾患が CKD の早期より発症するため、末期腎不全に至る前に心血管疾患で死亡する CKD 患者も多い。そのため、CKD の早期に脂質代謝異常の有無を診断し、「CKD 患者は心血管疾患の高危険群である」という認識のもと、積極的に生活習慣改善の指導(食事制限、運動療法、禁煙、適度な飲酒)および薬剤治療を行うことが重要である。また、CKD のステージ分類に従った脂質管理目標値の細分化の必要性についても検討する必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Shoji T, Abe T, Matsuo H, Egusa G, Yamasaki Y, Kashihara N, et al. Chronic kidney disease, dyslipidemia, and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2012 ; 19(4) : 299-315.
- 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版. 東京：杏林社, 2012 : 33.
- 日本腎臓学会. CKD 診療ガイド. 日腎会誌 2012 ; 54(8) : 76-78.
- Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, Glynn RJ, Rexrode KM, Baigent C, et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14(8) : 2084-2091.
- Manttari M, Tiula E, Alikoski T, Manninen V. Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension* 1995 ; 26(4) : 670-675.
- O'Seaghda CM, Hwang SJ, Upadhyay A, Meigs JB, Fox CS. Predictors of incident albuminuria in the Framingham Offspring cohort. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56(5) : 852-860.
- Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 1982 ; 2(8311) : 1309-1311.
- Ruan XZ, Varghese Z, Moorhead JF. An update on the lipid nephrotoxicity hypothesis. *Nat Rev Nephrol* 2009 ; 5(12) : 713-721.
- Bussolati B, Deregibus MC, Fonsato V, Doublier S, Spatola T, Procida S, et al. Statins prevent oxidized LDL-induced injury of glomerular podocytes by activating the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-signaling pathway. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16(7) : 1936-1947.
- Guijarro C, Egido J. Transcription factor-kappa B (NF-kappa B) and renal disease. *Kidney Int* 2001 ; 59(2) : 415-424.
- Lee HS. Oxidized LDL, glomerular mesangial cells and collagen. *Diabetes Res Clin Pract* 1999 ; 45(2-3) : 117-122.
- Morishita R, Yamamoto K, Yamada S, Matsushita H, Tomita N, Sakurabayashi I, et al. Stimulatory effect of lipoprotein (a) on proliferation of human mesangial cells : role of lipoprotein (a) in renal disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1998 ; 249(2) : 313-320.
- Nishida Y, Oda H, Yorioka N. Effect of lipoproteins on mesangial cell proliferation. *Kidney Int* 1999 ; 71(Suppl) : S51-53.
- Arima H, Anderson CS, Wang JG, Huang Y, Heeley E, Neal B, et al. Lower treatment blood pressure is associated with greatest reduction in hematoma growth after acute intracerebral hemorrhage. *Hypertension* 2010 ; 56(5) : 852-858.
- Eddy AA. Interstitial inflammation and fibrosis in rats with diet-induced hypercholesterolemia. *Kidney Int* 1996 ; 50(4) : 1139-1149.
- Muroya Y, Ito O, Rong R, Takashima K, Ito D, Cao P, et al. Disorder of fatty acid metabolism in the kidney of PAN-induced nephrotic rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012 ; 303(7) : F1070-1079.
- Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury : a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17(1) : 17-25.
- Arici M, Chana R, Lewington A, Brown J, Brunskill NJ. Stimulation of proximal tubular cell apoptosis by albumin-bound fatty acids mediated by peroxisome proliferator activated receptor-gamma. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14(1) : 17-27.
- Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, Yamanouchi M, Hase H, Kaneko T, et al. Urinary free fatty acids bound to albumin aggravate tubulointerstitial damage. *Kidney Int* 2002 ; 62(5) : 1628-1637.
- van Timmeren MM, Bakker SJ, Stegeman CA, Gans RO, van Goor H. Addition of oleic acid to delipidated bovine serum albumin aggravates renal damage in experimental protein-overload nephrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20(11) : 2349-2357.
- Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Matsui K, Yokoyama T, Kimura K. Roles of human liver type fatty acid binding protein in kidney disease clarified using hL-FABP chromosomal transgenic mice. *Nephrology (Carlton)* 2011 ; 16(6) : 539-544.
- Sasaki H, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yamashita K, Yokoyama T, Koike J, et al. Urinary fatty acids and liver-type fatty acid binding protein in diabetic nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2009 ; 112(3) : c148-156.
- Weinberg JM. Lipotoxicity. *Kidney Int* 2006 ; 70(9) : 1560-1566.
- Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang WR, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006 ; 354(2) : 131-140.
- Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angio-

- tensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes : systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005 ; 366(9502) : 2026-2033.
26. Ni J, Ma CX, Liu J, Zhang Y, Lv LL, Ni HF, et al. Activation of renin-angiotensin system is involved in dyslipidemia-mediated renal injury in apolipoprotein E knockout mice and HK-2 cells. *Lipids Health Dis* 2013 ; 12 (1) : 49 [Epub ahead of print]
 27. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease : a meta-analysis. *Kidney Int* 2001 ; 59(1) : 260-269.
 28. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 (3) : 565-570.
 29. Kano K, Nishikura K, Yamada Y, Arisaka O. Effect of fluvastatin and dipyridamole on proteinuria and renal function in childhood IgA nephropathy with mild histological findings and moderate proteinuria. *Clin Nephrol* 2003 ; 60(2) : 85-89.
 30. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes : a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17(7) : 2006-2016.
 31. Kimura K, Shimano H, Yokote K, Urashima M, Teramoto T. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *J Atheroscler Thromb* 2010 ; 17(6) : 601-609.
 32. Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V, Manno C, Pellegrini F, Johnson DW, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2) : CD007784.
 33. Muso E, Mune M, Fujii Y, Imai E, Ueda N, Hatta K, et al. Significantly rapid relief from steroid-resistant nephrotic syndrome by LDL apheresis compared with steroid monotherapy. *Nephron* 2001 ; 89(4) : 408-415.
 34. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease : a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003 ; 108 (17) : 2154-2169.
 35. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004 ; 110 (12) : 1557-1563.
 36. Group. HPS. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 ; 360 (9326) : 7-22.
 37. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ; 361(9364) : 1149-1158.
 38. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005 ; 353(3) : 238-248.
 39. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009 ; 360 (14) : 1395-1407.
 40. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. 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 (9784) : 2181-2192.
 41. 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版. 東京 : 杏林社, 2012.
 42. 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版. 東京 : 杏林社, 2012 : 13-18.
 43. 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版. 東京 : 杏林社, 2012 : 39.
 44. 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版. 東京 : 杏林社, 2012 : 42.
 45. 日本腎臓学会. CKD 診療ガイド. 日腎会誌 2012 ; 54(8) : 114-115.
 46. 日本腎臓学会. CKD と脂質異常症. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009. 東京 : 東京医学社, 2009 : 148-157.
 47. Group KDOQIKD. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemia in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 (I -IV) : S1-9.
 48. Landray M, Baigent C, Leaper C, Adu D, Altmann P, Armitage J, et al. The second United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP- II) Study : a randomized controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47(3) : 385-395.