

特集：腎と脂質

CKD における脂質改善療法 腎機能に及ぼすスタチンの効果

The effect of statins on renal function

笠原正登

Masato KASAHARA

要 旨

慢性腎臓病(CKD)の問題点は、単に腎機能障害だけではなく、心血管合併症の加速因子としての二面性を持つことである。これまでの研究から、メタボリック症候群の増加とともに CKD が増加しており、その密接な関連が示唆されている。メタボリック症候群は独立のマルチプルリスクファクターであり、高血圧や腎機能障害の原因にもなる。メタボリック症候群でみられる肥満関連腎症やインスリン抵抗性を伴う高血圧症の存在は、メタボリック症候群そのものが腎障害を促す一つの病態であることを示唆する。さらに、高脂血症が腎機能障害の背景因子であることも近年明らかにされつつあり、特に、高 LDL 血症での腎機能異常が増加している。逆にスタチン投与による腎保護作用が示されてきており、脂質制御による腎保護効果の可能性が期待されている。つまり、脂質制御は冠動脈疾患を中心とした心血管合併症の改善につながるだけでなく、スタチンが腎障害に対する有力な保護薬になる可能性を示していることにほかならない。われわれは、日本人における脂質異常症合併 CKD 患者に対してスタチンによる腎保護効果の検討をするために、ASUCA (ASsessment of clinical Usefulness in CKD patients with Atorvastatin) トライアル「慢性腎臓病(CKD)を合併した脂質異常症患者を対象に、アトルバスタチンが推算糸球体濾過量を指標にした腎機能に及ぼす影響を検討する多施設共同研究」を実施している。ASUCA トライアルは欧米で実施されている多くの脂質異常症合併のハイリスク患者を対象にした臨床試験の結果が、わが国の患者に適用できるかどうかを検討した本格的な試験であ

り、試験内容の概要とその意義について述べる。

はじめに

腎臓病の多くが慢性糸球体腎炎を指していた頃と違い、近年の腎臓病は原因疾患そのものが多様化しつつある。糖尿病性腎症はすでに透析導入原因の重要な疾患であるし、最近では肥満関連腎炎を代表とする代謝異常を原因とした腎機能障害が増加しつつあり、腎臓病の疾患概念および治療法自体も大きく変化してきている。

現在の CKD の問題点には、CKD が単に腎臓そのものの機能障害のみではなく、脳卒中や心血管合併症の温床としての位置づけがある。言い換えると CKD やアルブミン尿はそれぞれが独立した腎機能悪化のリスクのみならず、心血管疾患(CVD)発症イベントの重要な発症リスクであると認識されるようになってきた。ゆえに、CKD 治療の目標は末期腎不全(ESRD)への進展抑制のみだけでなく、それ以上に CKD 周辺合併症である心血管合併症の予防など、脳心腎連関を考慮した広範囲をカバーする治療戦略に置き換わりつつあるという認識が重要である。

本稿では CKD 治療の変遷のなかで、特にメタボリック症候群や脂質異常、代謝異常などの病態と CKD とのかかわりについて述べる。

脂質異常症と腎機能障害

これまで脂質異常症は単に代謝異常の延長として考えられてきた。また、肥満に伴う脂質異常症も、腎疾患との関連を示唆されることは少なかった。一方、CVD のリスクファクターとして脂質異常やインスリン抵抗性を伴うマル

チブルリスクファクター症候群を Reven や Kaplan がそれぞれ“シンドローム X”，“死の四重奏”という概念で表現してきた。現在ではメタボリック症候群として広く浸透しているこの概念のなかには、脂質・糖代謝のみではなく、尿中アルブミンが診断基準に取り入れられている。これは、尿中アルブミン自体が CVD のリスクファクターであると同時に CKD そのものに深く関与し、尿中アルブミンの程度と CKD ステージとがよく相関することが知られているからである。これまで脂質異常が腎障害の進展に影響を及ぼすことを示した有名な報告は、1982 年の Moorhead のリポ蛋白による腎障害の仮説である¹⁾。しかし、実際の臨床の場では肥満関連腎症 (obesity-related glomerulopathy : ORG) という病態で認識されている。

メタボリック症候群でみられる腎障害には、肥満そのものが原因となるものと代謝異常に由来するものがあると考えられている。

ORG は腎生検組織から、巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) 様の所見と糸球体腫大が特徴で、糸球体腫大のみを呈するものもある。ORG の臨床所見での特徴は、FSGS に比較して尿蛋白はやや少なく低蛋白(アルブミン)血症は起こしにくいこと、ネフローゼ様症状が少ないことが特徴である。しかし、糸球体腫大と動脈硬化の程度は ORG で顕著であり、さらに、ORG は FSGS に比べ予後が良く、疾患としてはこの両者は明らかに相違点が多いと考えられている。ネフローゼモデルの比較において、ピューロマイシン腎症のような難治性ネフローゼを呈する FSGS 様モデルでは、アドリアマイシン腎症とは違い糸球体濾過圧が上昇しており、メサンギウム細胞基質増生よりもむしろ尿細管・間質への過剰負荷による炎症性メディエーターの発現亢進など、糖尿病性腎症様の変化をきたす。ORG 全体としての発症機序は確立されていないが、個々の障害に対する考察はなされている。

臨床研究の検討でも、脂質異常と腎障害の関係が論じられるようになってきた。Schaeffner らは、4,483 例の健常人を平均 14.2 年追跡し、脂質異常症と血清 Cr 上昇および GFR の低下を解析した結果、総コレステロール値が 240 mg/dL 以上の場合、血清 Cr 値 1.5 mg/dL 以上に到達するリスク比が 1.8 倍、HDL コレステロール 40 mg/dL 未満の場合、血清 Cr 値 1.5 mg/dL 以上に到達するリスク比が 2.2 倍になったと報告している²⁾。

また、Mänttari らはアディポサイトカインによる腎障害を検討するために、2,702 例の脂質異常を有する中年男性の腎機能低下速度を平均 5 年間追跡している。LDL/HDL

比と腎機能低下には正の相関を認め、HDL 値とは負の相関を認めた。また、LDL/HDL 比が 4.4 以上では 3.2 以下の場合よりも 20% 低下速度が速かったとしている³⁾。

さらに Ravid らは、574 例の腎症を有さない 2 型糖尿病患者で尿中微量アルブミン量と 1/Cr の減少のリスクファクターを平均 7.8 年間検討し、19% が微量アルブミン尿、16% が顕性蛋白尿を認めたとしている。またこれらのリスクを検討した結果、血清 TC 値 203 mg/dL 以上では以下に対するオッズ比 20.59、血清 HDL 値 44 mg/dL 以下では以上に対し 7.76、血清 LDL 値 124 mg/dL 以上は以下に対して 6.24 であったと結論づけている⁴⁾。

脂質制御と腎保護作用

脂質異常症が腎機能低下のリスクファクターであることは、これまでの研究で明らかになりつつあるが、逆に脂質制御による腎保護の検討がなされている。冠動脈疾患既往の 35~75 歳の脂質異常の患者を対象に、アトルバスタチン 10 mg 投与群と 80 mg 投与群の 2 群に分け中央値 4.9 年のフォローをした TNT 試験 (Treating to New Targets) のサブ解析では、アトルバスタチン 10 mg 群で 2 年後の eGFR が約 2 mL/min 改善し、投与量増加で改善度も上昇している⁵⁾。

また、Athiros らがギリシャ人の冠動脈疾患を既往に持った脂質異常患者を対象に、スタチンの心血管イベントの二次予防効果を検討した GREACE 試験のサブ解析では、腎保護効果を検討しており、48 カ月後の eGFR の変化は、スタチンを投与しなかった群では悪化しスタチンを投与した群では改善した。さらに興味深いことに、スタチン投与群をメタボリック症候群の有無で分けたところ、メタボリック症候群を有する群のほうが腎機能の改善度が大きかったと報告している⁶⁾。

日本人のデータとしては大規模のものは認めないが、Nakamura らはセリバスタチン投与によって微量アルブミン尿を呈した糖尿病患者の尿蛋白を 63% 減少したことや⁷⁾、慢性糸球体腎炎患者の尿蛋白を 56% 減少したことなどを報告している⁸⁾。

上記のことから、スタチンによる脂質異常の改善は腎機能保護効果に寄与する可能性が示された。しかし、欧米人とわれわれ日本人ではそもそも脂質異常の性質や割合、食習慣や BMI (body mass index) 自体が大きく異なるため、TNT 試験、GREACE 試験のように欧米人を対象にした試験結果が BMI の小さいわれわれ日本人にそのまま当ては

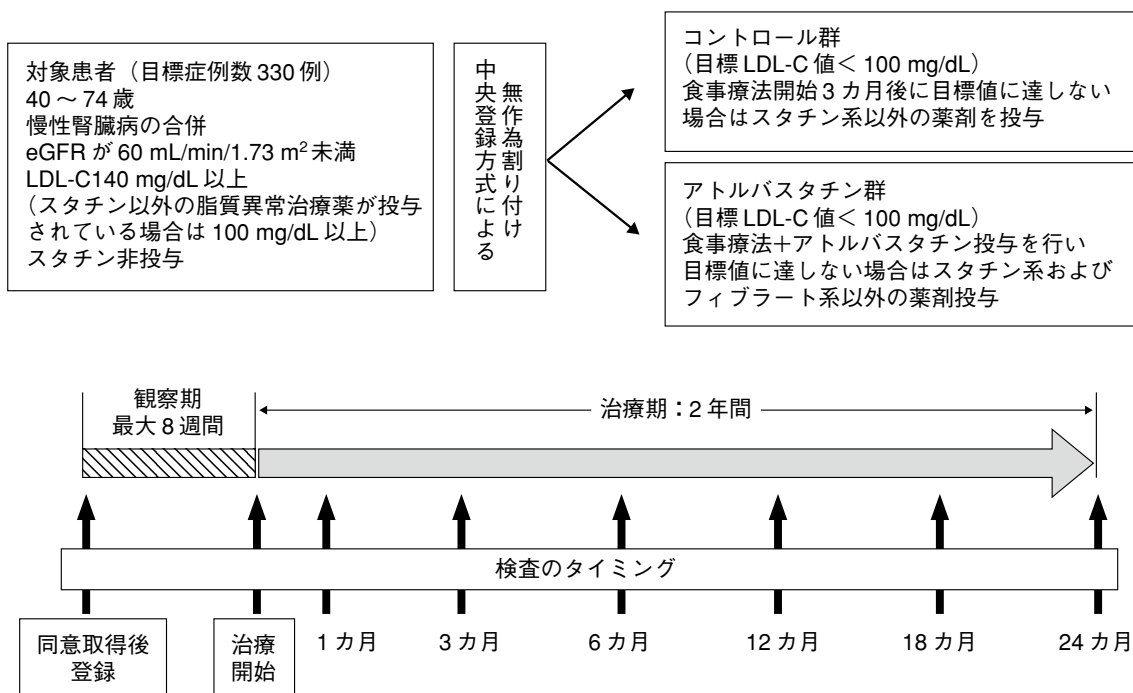


図 1 ASUCA トライアルの概要

ASUCA (ASsessment of clinical Usefulness in CKD patients with Atorvastatin) は脂質異常合併の CKD 患者に対してアトルバスタチン投与による腎機能改善効果の有無を検討する。治療開始後 2 年間のフォローアップの後、eGFR の変化をアトルバスタチン群とコントロール群とで比較する。

まるかどうかには大きな疑問が残る。久山町研究でも、この 30 年間で住民の生活様式が変わり、肥満や耐糖能異常、脂質異常症の割合が大きく増加していることは間違いないが、現状では欧米人と大きな隔りがある。この問題を解決するために、現時点での日本人の脂質異常改善による腎機能保護を検討する必要がある。われわれは、今回、その部分を明確にするために国内で ASUCA トライアルを企画した。以下にその詳細を示す。

スタチンによる腎保護効果の検討

ASUCA (ASsessment of clinical Usefulness in CKD patients with Atorvastatin) トライアル「慢性腎臓病 (CKD) を合併した脂質異常症患者を対象に、アトルバスタチンが推算糸球体濾過量を指標にした腎機能に及ぼす影響を検討する多施設共同研究」(9) (UMIN000001778)

1. 試験の目的

CKD を合併した高脂血症患者へのアトルバスタチンの投与が、推算糸球体濾過量 (eGFR) を指標にした腎機能に及ぼす影響を検討すること。

2. 対象患者

40 歳以上 75 歳未満の外来患者で、eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満 (CKD ステージ 3) で、かつ、LDL コレステロール値が 140 mg/dL 以上の症例、またはスタチン系以外の薬剤ですでに脂質異常症への治療が開始されている場合では LDL コレステロール値が 100 mg/dL 以上の症例を対象とする。

3. 試験計画

試験計画を図 1 に示す。患者を 2 群にランダム割付をし、コントロール群には食事療法を開始し、3 カ月後に目標に達していなければスタチン以外の脂質改善薬を投与する。また、スタチン群にはアトルバスタチン 10 mg 投与を開始し、目標に達しない場合には 20 mg までアトルバスタチンを増量するか、他のスタチン系およびフィブレート系以外の薬剤を追加する。いずれの群も目標 LDL コレステロール値を 100 mg/dL 以下とし、2 年間フォローアップする。

RAS 系薬剤は試験期間中、変更・追加は行わない。

観察項目；患者背景、ウェスト周囲長、血圧、心電図、尿検査〔尿糖、潜血、尿中アルブミン (クレアチニン補正)〕、尿特殊検査 (NGAL, L-FABP, 8OHdG)

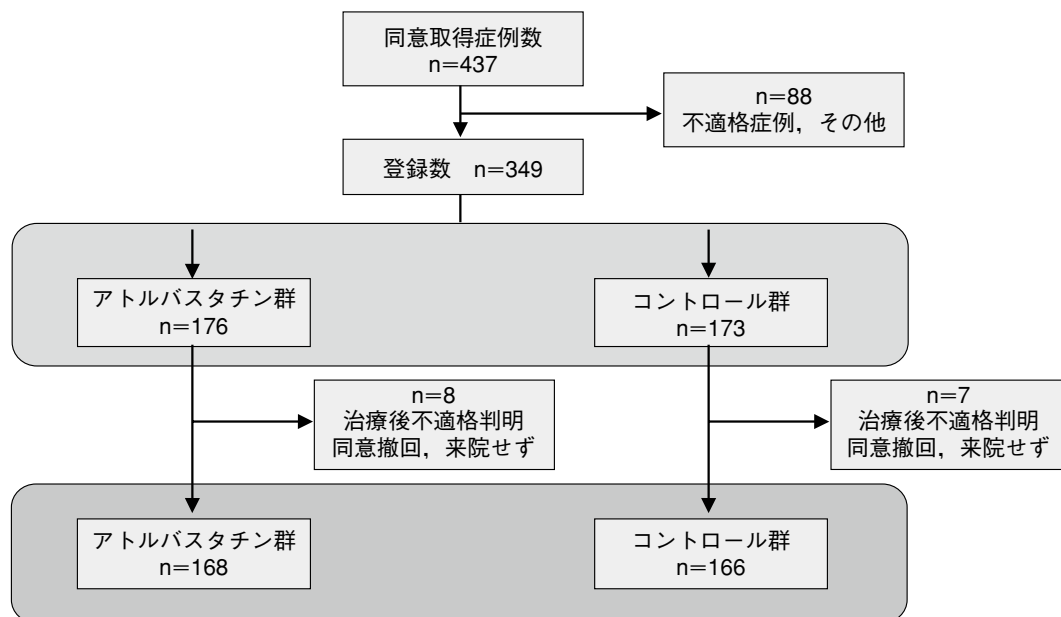


図 2 解析対象集団の詳細

同意取得した 437 例のうち、88 例の不適格症例を除外し 349 例をアトルバスタチン群およびコントロール群に分け、観察期間にそれぞれ 8 例および 7 例を除外し、試験開始時にはアトルバスタチン群 168 例とコントロール群 166 症例となった。

表 1 解析対象集団 334 例の試験開始時の検査値

	Total (n=334)			The atorvastatin group (n=168)			The control group (n=166)		
	Mean	SD	Missing	Mean	SD	Missing	Mean	SD	Missing
eGFR(mL/min/1.73 m ²)	55.0	11.6	11	55.9	11.6	9	54.0	11.6	2
LDL-C(mg/dL)	144.0	28.1	11	142.2	26.7	9	145.9	29.4	2
Triglyceride(mg/dL)	181.1	124.4	11	172.1	98.2	9	189.9	145.2	2
Urinary albumin/Cr ratio(mg/g・Cr)	311.5	753.9	12	248.1	647.9	9	373.4	842.1	3
Median and interquartile range(mg/g)	26.7	178.5	12	24.9	114.2	9	29.1	251.1	3
Systolic blood pressure(mmHg)	133.2	16.3	0	134.2	17.3	0	132.2	15.3	0
Diastolic blood pressure(mmHg)	76.8	10.6	0	76.2	10.9	0	77.3	10.2	0
Heart rate(min ⁻¹)	71.1	11.1	0	69.9	11.0	0	72.3	11.2	0
Body mass index(kg/m ²)	25.6	3.6	0	25.6	3.4	0	25.6	3.9	0

試験開始時の eGFR(平均値±標準偏差)はアトルバスタチン群およびコントロール群でそれぞれ 55.9±11.6 および 54.0±11.6(mL/min/1.73 m²)であった。また、尿中アルブミン値は同様に 248.1±647.9 および 373.4±842.1(mg/g・Cr)であった。

4. 食事療法

コントロール群、アトルバスタチン群ともに先端医療センターにて実施する。両群の平等性を確保するために、Food Frequency Questionnaire(FFQ)を用いて非対面式で調査、解析し、結果に基づいて主治医を通して指導する。

5. 主要評価項目

eGFR の変化(第 51 回日本腎臓学会総会にて推奨された日本人推算式を用いて計算する。

$$\text{男性 eGFR} = 194 \times (\text{血清 Cr 値})^{-1.094} \times (\text{年齢})^{-0.287}$$

$$\text{女性 eGFR} = \text{男性 eGFR} \times 0.739$$

6. 副次評価項目

LDL コレステロール、トリグリセリド(TG)、尿中アルブミン値の変化、複合心血管イベント、総死亡

7. 解析

Intention-to-Treat の原則に従い解析対象集団を規定する。

表 2 解析対象集団 334 例の試験開始時の患者背景

	Total (n=334)		The atorvastatin group (n=168)		The control group (n=166)	
	n	%	n	%	n	%
Male	213	63.8 %	105	62.5 %	108	65.1 %
Age, year*	63.2	8.1	63.2	7.9	63.1	8.3
Underlying disease (with duplication)						
Hypertension	255	76.3 %	127	75.6 %	128	77.1 %
Diabetes	131	39.2 %	66	39.3 %	65	39.2 %
Glomerulonephritis	38	11.4 %	18	10.7 %	20	12.0 %
Concomitant treatment						
RAAS inhibitors	224	67.1 %	109	64.9 %	115	69.3 %
Lipid lowering agents	76	22.8 %	36	21.4 %	40	24.1 %
Past- and co-morbidity (with duplication)						
Cerebrovascular accident	19	5.7 %	8	4.8 %	11	6.6 %
Diabetic neuropathy	19	5.7 %	13	7.7 %	6	3.6 %
Diabetic retinopathy	22	6.6 %	11	6.5 %	11	6.6 %
Myocardial infarction	2	0.6 %	0	0.0 %	2	1.2 %
Angina pectoris	4	1.2 %	2	1.2 %	2	1.2 %
Heart failure	7	2.1 %	3	1.8 %	4	2.4 %
Arteriosclerosis obliterans	5	1.5 %	4	2.4 %	1	0.6 %
Normal ECG	260	78.5 %	135	80.8 %	125	76.2 %
Smoker						
Current	47	14.1 %	19	11.3 %	28	16.9 %
Past	59	17.7 %	31	18.5 %	28	16.9 %
Alcohol drinker						
Current	134	40.1 %	70	41.7 %	64	38.6 %
Past	10	3.0 %	7	4.2 %	3	1.8 %

高血圧、糖尿病、糸球体腎炎の割合はアトルバスタチン群およびコントロール群で、それぞれ 75.6 % および 77.1 %、39.3 % および 39.2 %、10.7 % および 12.0 % であった。また RAS 系阻害薬の投与は 64.9 % および 69.3 % であった。

1) 解析方法

主要な解析：各群で観察終了時と試験終了時の eGFR の差を算出して割付調整因子を共変量として含めた共分散解析を行い、2 群間の差の検定を行う。有意差水準は両側 5 % とし、必要に応じて隔たりが認められた場合は背景因子で調整した解析も実施する。

副次的な解析：副次評価項目を主要解析と同様の方法で解析する。詳細な解析方法については、最終データ固定前までに確定される解析計画書において規定する。

中間解析は実施しないが、安全性に関しては、定期的に報告される有害事象・イベント報告を基に安全性評価委員会で逐次行う。

2) 解析対象集団

同意取得者 437 例のうち 349 例をランダム化した (88 例が不適格のため除外)。

アトルバスタチン群 176 例とコントロール群 173 例の 2 群に分け、観察期終了時にはそれぞれアトルバスタチン

群 168 例 (8 例除外)、コントロール群 166 例 (7 例除外) (計 334 例) を 2 年間フォローアップした (図 2)。

アトルバスタチン群およびコントロール群の試験開始時の年齢は 63.2 歳、63.1 歳、eGFR はそれぞれ 55.9、54.0 mL/min/1.73 m²。また尿中アルブミン排泄量は 24.9、29.1 mg/g であった (表 1)。

疾患背景では、高血圧、糖尿病、糸球体腎炎の割合はアトルバスタチン群およびコントロール群で、それぞれ 75.6 % および 77.1 %、39.3 % および 39.2 %、10.7 % および 12.0 % であった。また、RAS 系阻害薬の投与は 64.9 % および 69.3 % であった (表 2)。

現在成績集計解析中であり、近日中に結果公表予定である。

最後に

CKD 合併脂質異常症患者の多くは現在も適正な脂質管

理がなされていないのが現状である。また、CKD 患者の脂質レベルに対して、そもそも適切な目標数値に対する十分な検討がなされていない。われわれの研究成果がこの未解決な部分に焦点を当て、わが国での脂質管理のエビデンスの構築に関与できることを期待するものである。

利益相反自己申告：講演料；ファイザー(株)、第一三共(株)、アステラス製薬(株)、ノルバティスファーマ(株)、寄附；ファイザー(株)

文 献

1. Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubule-interstitial disease. *Lancet* 1982 ; 2 : 1309-1311.
2. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, Glynn RJ, Rexrode KM, Baigent C, Buring JE, Gaziano JM. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 2084-2091.
3. Mänttari M, Tiula E, Alikoski T, Manninen V. Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension* 1995 ; 26(4) : 670-675.
4. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 998-1004.
5. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, Wilson DJ, Zuckerman A, Wenger NK ; Treating to New Targets Investigators. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease : the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 1131-1139.
6. Athyros VG, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN, Kakafika AI, Karagiannis A, Papageorgiou AA, Tziomalos K, Ganotakis ES, Elisaf M. Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome : a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 118-127.
7. Nakamura T, Ushiyama C, Hirokawa K, Osada S, Shimada N, Koide H. Effect of cerivastatin on urinary albumin excretion and plasma endothelin-1 concentrations in type 2 diabetes patients with microalbuminuria and dyslipidemia. *Am J Nephrol* 2001 ; 21(6) : 449-454.
8. Nakamura T, Ushiyama C, Hirokawa K, Osada S, Inoue T, Shimada N, Koide H. Effect of cerivastatin on proteinuria and urinary podocytes in patients with chronic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17(5) : 798-802.
9. 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(2) : 211-217.
10. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Lahera V, Cachofeiro V, Gómez-Campderá F, Vega A, Abad S, Luño J. Effects of atorvastatin on inflammatory and fibrinolytic parameters in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17(12 Suppl 3) : S231-235.
11. Blanco S, Vaquero M, Gómez-Guerrero C, López D, Egido J, Romero R. Potential role of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on early podocyte damage in a model of type 2 diabetes mellitus, obesity, and mild hypertension. *Am J Hypertens* 2005 ; 18 : 557-565.
12. Nishikawa T, Matsuzawa Y, Suematsu S, Saito J, Omura M, Kino T. Effect of atorvastatin on aldosterone production induced by glucose, LDL or angiotensin II in human renal mesangial cells. *Arzneimittelforschung* 2010 ; 60(7) : 445-451.