

脂質異常症とCKD

執筆者 庄司 哲雄 先生
(大阪市立大学大学院医学研究科 血管病態制御学)

Q & A 大谷 晴久 先生 (医療法人博文会 紀泉KDクリニック 院長)



庄司先生



大谷先生

はじめに

CKDとは3ヵ月以上持続する腎機能低値(通常eGFR<60mL/min/1.73m²で評価)あるいは腎障害(kidney injury:通常蛋白尿・血尿で評価)で定義される病態であり、透析療法や腎移植を要する末期腎臓病の予備軍であるのみならず、脳心血管病(CVD)の高リスク病態とされる。CKDの脂質異常症を考える場合の関心アウトカムは動脈硬化に基づくCVD(ASCVD)である。本稿ではこの点に関する情報を要約する。

CKDでCVD死亡リスクが高い原因

一般住民に比較し、血液透析患者ではCVD発症リスクが数倍高く、またCVD発症後の致死リスクも数倍高い。これらが相乗的に作用して、CVD死亡の相対リスクは20~30となる¹⁾。未透析のCKDにおいて、eGFRが低い群ほどCVD発症リスクは高く²⁾、心筋梗塞発症後の致死リスクも高い³⁾。経時的な追跡調査はないが、おそらくeGFRの低下に伴いCVD発症リスクも致死リスクも透析患者のレベルに近づいていくものと考えられる。

CKDのCVDに脂質異常症はどう関係するか

血清総コレステロールはHDLコレステロール(HDL-C)とHDL以外の分画のコレステロール(Non-HDL-C)に分けて評価することができる。日本からの報告によると、Non-HDL-C高値は血液透析患者のCVD死亡リスク⁴⁾、心筋梗塞発症や脳梗塞の発症リスクと有意な正の関連を示している⁵⁾。一方、CVD発症後の致死リスクにはNon-HDL-CもHDL-Cも有意な関連を示さず、高齢、高CRP、低BMIが独立した予測因子であると報告されている⁵⁾。横断研究ではあるが、保存期CKDおよび透析患者において、Non-HDL-Cは動脈硬化

(大動脈脈波伝播速度:PWV)⁶⁾や動脈壁肥厚(頸動脈内膜中膜複合体厚:IMT)⁷⁾と正の関連が示されている。脂質異常症は動脈硬化を進展させASCVDの「発症」を促進する危険因子である。

これに対して、海外の透析患者の脂質と心血管アウトカムとの関連は、かなり様相が異なる。米国の透析患者では総コレステロールとCVD死亡の関係はU-shapeの関係にあり、炎症・低栄養が効果修飾因子になっている⁸⁾。未透析CKDにおける脂質とCVD発症リスクの関係を示したカナダの大規模疫学研究⁹⁾がある。即ち、LDL-Cが高いとCVD発症リスクが高いという関連が認められるものの、eGFRが低い群ほどその関連は弱まっており、eGFR 15では有意ではないという(図1)。少なくとも海外のCKD患者では、末期腎臓病に至るとLDL-CはもはやCVDの危険因子ではなくなるということになる。

それでは、進んだステージのCKDでは、脂質の関与が減弱するにも関わらず、CVD発症リスクが高まるのはなぜか?CKDに伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD)が非粥状動脈硬化性CVD(例えば血管石灰化、弁膜石灰化、心肥大、心臓突然死など)に関与する可能性がある¹⁰⁾。

CKDにおける脂質介入によるCVDリスクの抑制

脂質低下薬を用いCVDリスク抑制を検討したランダム化比較試験のうち、CKD患者を対象としたものは4D試験¹¹⁾、AURORA試験¹²⁾、SHARP試験¹³⁾の3つだけである。これら以外に参考のできるものとして、大規模ランダム化比較試験の対象のうちCKD G3に該当する症例を抽出した後付けサブグループ解析が複数あり、わが国にはMEGA試験のサブグループ解析¹⁴⁾がある。多くはスタチンを用いているが、SHARP試験ではスタ

チンとエゼチミブの併用の効果をプラセボと比較している。これらの試験の報告を要約すると図2のようになる。すなわち、CKDステージG3では脂質低下療法によるCVDリスク抑制効果が大きい、ステージが進んだCKD患者ほど相対リスク低下が小さくなり、ランダム化時点ですでに透析治療を受けていた症例ではもはや有意なリスク低下は認められていない。前述のカナダの疫学と合致する現象である。

CKDの脂質管理に関する国際診療ガイドライン

上記のエビデンスに基づき、国際腎臓ガイドライン(KDIGO)では脂質管理についてのガイドライン¹⁵⁾を2012年11月に提案し、日本語訳¹⁶⁾も出版されている。未透析CKDと血液透析患者におけるポイントは次の3点になる。①未透析CKDを有する成人は(脂質レベルに関わらず)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行うことを推奨する。②血液透析患者ではスタチン単独、あるいはスタチン・エゼチミブの併用による脂質低下療法を新たに開始しないことを推奨する。③すでにスタチン単独、あるいはスタチン・エゼチミブの併用による脂質低下療法がおこなわれている症例が透析導入になった場合、これらの治療を継続することが望ましい。③の理由は、SHARP試験ではランダム化された時点で未透析であった症例は観察期間中に透析導入されているが、その患者を含めて解析されているためであり、透析導入後に中止する根拠はないという考え方による。

CKDにおける脂質管理に関するKDIGOガイドラインでは、CKDステージで治療方針の変更を求めることと並び、管理目標値の設定がないことが特徴である。それは、多くの臨床試験ではプラセボ(あるいは低用量)と実薬(あるいは高用量)で介入効果の差を検出する

デザインになっており、異なる管理目標値を設定してCVDリスクの差を検出する臨床試験がないことによる。

わが国のガイドライン

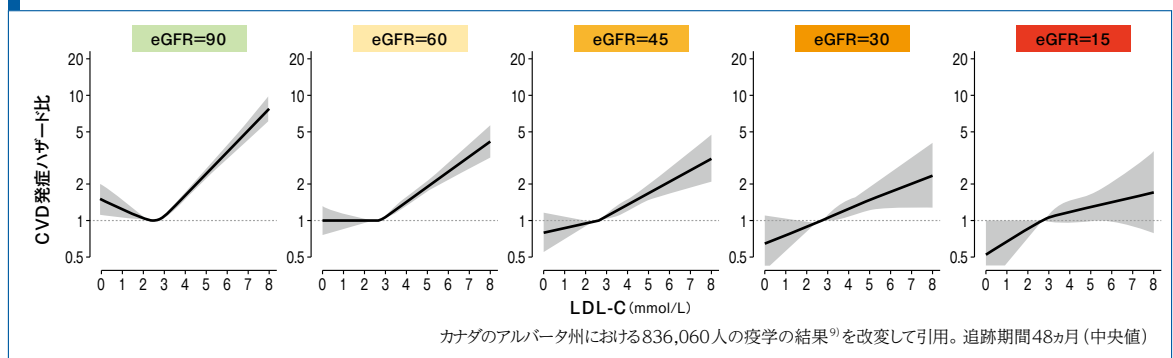
現在わが国で用いられているCKD患者の脂質管理ガイドラインには、日本腎臓学会の「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン」¹⁷⁾と日本透析医学会の「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」¹⁸⁾がある。これらはいずれも日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」¹⁹⁾(現在2017年版)をCKD患者に対して適用したものであり、CVD発症リスクは、未透析CKD患者も血液透析患者も糖尿病患者と同等かそれ以上であることに基づき、LDL-C<120 mg/dL, Non-HDL-C<150 mg/dLの管理目標値が設定されている。

リポ蛋白だけでは語れない脂質異常症

これまで述べてきた脂質異常症は、特定のリポ蛋白の増減をもって論じられているが、リポ蛋白レベルだけでは語れない血液中の脂質の異常というものがある。一つは脂肪酸プロファイルの問題であり、少なくとも透析患者ではn-6系多価不飽和脂肪酸であるアラキドン酸(AA)との比でみたEPAやDHAというn-3系多価不飽和脂肪酸レベルは健常群より低値を示し、(EPA+DHA)/AA比低値は透析患者のCVD発症の独立した予測因子である²⁰⁾。また、ともにn-6系多価不飽和脂肪酸であるAAとジホモガンマリノレン酸(DGLA)の比(AA/DGLA比)は透析患者で高く、CVD発症や総死亡の予測因子となっている²¹⁾。

もうひとつはコレステロール合成・吸収の問題である。血液透析患者では小腸からのコレステロール吸収が高まっている²²⁾と考えられ、糖尿病患者でもeGFRの

図1. eGFR別にみたLDL-CとCVD発症リスクとの関係



低い患者ほどコレステロール吸収マーカーが高値で合成マーカーが低値を示している²³⁾。透析患者ではコレステロール吸収マーカーが高い群で死亡リスクが高い²²⁾。

現時点で介入研究によるエビデンスはないものの、これらの異常は少なくとも観察研究ではCVDと関連するため、CKDに伴うdyslipidemiaと呼んでよいと個人的には考えている。

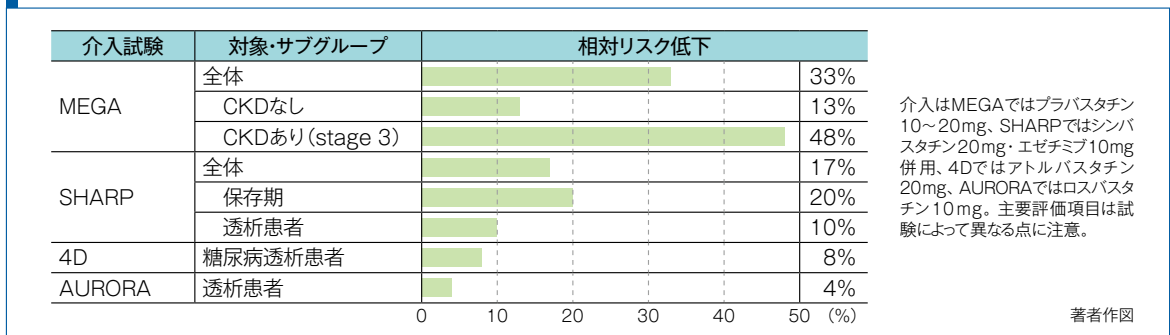
おわりに

CKDにおける脂質異常とCVDとの関連、および診療ガイドラインについて概説した。CKD早期からの適切な脂質管理によって血管を健康に保つことができれば、透析導入後の健康寿命の延伸にも役立つことができるかと期待している。

文献

- 1) Foley RN, et al: Am J Kidney Dis. 32:S112-119, 1998
- 2) Go AS, et al: N Engl J Med. 351:1296-1305, 2004
- 3) Smith GL, et al: J Am Soc Nephrol. 19:141-150, 2008
- 4) Nishizawa Y, et al: Kidney Int Suppl. S117-120, 2003
- 5) Shoji T, et al: Clin J Am Soc Nephrol. 6:1112-1120, 2011
- 6) Shoji T, et al: J Am Soc Nephrol. 9:1277-1284, 1998
- 7) Shoji T, et al: Kidney Int. 61:2187-2192, 2002
- 8) Liu Y, et al: JAMA. 291:451-459, 2004
- 9) Tonelli M, et al: J Am Soc Nephrol. 24:979-986, 2013
- 10) Wanner C, et al: Lancet. 388:276-284, 2016
- 11) Wanner C, et al: N Engl J Med. 353:238-248, 2005
- 12) Fellstrom BC, et al: N Engl J Med. 360:1395-1407, 2009
- 13) Baigent C, et al: Lancet. 377:2181-2192, 2011
- 14) Nakamura H, et al: Atherosclerosis. 206:512-517, 2009
- 15) Tonelli M, et al: Ann Intern Med. 2013
- 16) 慢性腎臓病の脂質管理のためのKDIGO診療ガイドライン。東京：東京医学社；2014。
- 17) 日腎誌. 55:151-156, 2013
- 18) 透析会誌. 44:337-425, 2011
- 19) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン。2007
- 20) Shoji T, et al: Am J Kidney Dis. 62:568-576, 2013
- 21) Kuwamura Y, et al: J Ren Nutr. 28:54-63, 2018
- 22) Rogacev KS, et al: Clin J Am Soc Nephrol. 7:943-948, 2012
- 23) Sonoda M, et al: J Atheroscler Thromb. 21:346-354, 2014

図2. CKDにおける脂質低下薬を用いたランダム化比較試験



Q & A

Q1 CKD患者さんの高コレステロールの治療はどうすれば良いのですか？

A1 CKD患者は心血管病(CVD)発症のリスクが高いことから脂質低下療法が推奨されます。脂質管理目標は、冠動脈疾患一次予防ではLDL-C120mg/dL未満またはnon-HDL-C150mg/dL未満、二次予防ではLDL-C100mg/dL未満またはnon-HDL-C130mg/dL未満が推奨されています。生活習慣は正によっても、脂質の改善が不十分であれば、薬物療法を実施することになりますが、薬物療法としては、有効性と安全性のエビデンスが高いスタチンの使用が第一選択となります。スタチンの使用はCVD発症予防だけでなく、蛋白尿を減少させ、腎機能(GFR)を保持あるいは改善するというデータも報告^{1),2)}されています。

Q2 CKD患者さんの高トリグリセリド(TG)血症の治療はどうすれば良いのですか？

A2 CKD患者の腎機能低下が進行し腎不全状態となると、高TG血症を伴いやすくなります。高TG血症によく使用されるフィブラート系薬剤は、腎不全ではクリノフィブラート以外は禁忌となるので注意が必要です。そのため、薬剤としては、やはりスタチンが第一選択として推奨されます。スタチンはコレステロール低下作用が主体ですが、弱いTG低下作用もあります。その他の薬剤としては、EPA製剤がTG低下効果は弱いものの、JELIS研究においてスタチンに併用することによりCVD発症をさらに抑制したとの報告³⁾があり、安全性を考慮し、CKD患者にも使用を考慮してもよいでしょう。

文献 1) Shepherd J, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2:1131-9, 2007
 2) Kimura K, et al. J Atheroscler Thromb. 17:601-9, 2010
 3) Yokoyama M, et al. Lancet. 369:1090-8, 2007