

# 14

## CKDと脂質異常症

### ステートメント

- 1 脂質異常症は、CKDの新規発症、CKDの進行<sup>1-11)</sup>だけではなく、CVD発症<sup>12, 13)</sup>の危険因子である。 **グレードA** **レベル4**
- 2 管理目標として、LDLコレステロール< 120 mg/dLが推奨される(可能なら< 100 mg/dL)。生活習慣の改善により管理目標値に達しない場合、薬物療法を考慮する。  
**グレードA** **コンセンサス**
- 3 スタチンを用いた脂質管理により、CKD進行抑制<sup>14-22)</sup>およびCVD発症予防<sup>23-27)</sup>が期待される。  
**グレードA** **レベル4**

### 解説

#### 1 CKDにおける脂質異常症

CKDに合併する脂質異常症(dyslipidemia)のなかには、遺伝や生活習慣に起因するものに加え、ネフローゼ症候群に合併するものが含まれる。ネフローゼ症候群に合併する脂質異常症は、リポ蛋白合成亢進と代謝低下に引き続く高LDLコレステロール血症であり、HDLコレステロールは正常か軽度低下、トリグリセリド(TG)は軽度上昇にとどまることが多い<sup>a)</sup>。一方、ネフローゼ症候群を伴わないCKDのステージ2~5における脂質異常症では、LDLコレステロールの上昇は軽度であることが多く、HDLコレステロールは低下、TGは上昇していることが多い<sup>a)</sup>。

いずれのステージにおいても、CKDの脂質代謝を正確に評価することは重要である。評価すべき項目として、空腹時採血での総コレステロール(TC)、HDLコレステロール、TG、LDLコレステロールであるが、本邦では同時に4項目を測定することは保険で認められていない。そこで、

LDLコレステロールは直接法による測定、あるいはFriedewaldの式(LDLコレステロール=TC-HDLコレステロール-TG/5)を用いて算出する。ただし、TG値が400 mg/dL以上の場合はLDLコレステロール値を直接法で測定する<sup>b)</sup>。

非HDLコレステロール(総コレステロール-HDLコレステロール)で評価することも可能である。

#### 2 CKD進行危険因子としての脂質異常症

家族性高コレステロール血症において腎障害の発症は報告されていない。しかし、健康人における健診時の脂質異常症は、CKD発症の危険因子であることが示されている。Physician's Health Studyでは、健康男性においてTC、非HDLコレステロールの上昇、HDLコレステロールの低下は、CKD発症の危険因子であることが示された<sup>1)</sup>。またHelsinki Heart Studyでは、LDLコレステロール/HDLコレステロール比の上昇がCKD進行の危険因子であった<sup>2)</sup>。

表 CKD 患者に合併した脂質異常に対する食事・運動療法

<p><b>食事療法</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 摂取エネルギーの適正化 疾患，ステージに応じた適正エネルギー摂取量は第4章 CKD と栄養を参照</li> <li>2. 栄養素配分の適正化 たんぱく質：疾患，ステージに応じた適正たんぱく質摂取量は第4章 CKD と栄養を参照 脂肪：総摂取エネルギーの20～25%（鳥獣性脂肪ではなく，植物性・魚肉性脂肪を多くする。） コレステロール：1日 300 mg 以下 食物繊維：1日 25 g 以上 アルコール：25 g 以下 上記により改善がない場合は以下の食事療法を追加する。</li> <li>3. 高 LDL コレステロール血症が持続する場合 コレステロール：1日 200 mg 以下 飽和脂肪酸/一価不飽和脂肪酸/多価不飽和脂肪酸：3/4/3</li> <li>4. 高 TG 血症が持続する場合 脂肪：総摂取エネルギーの20% 以下（鳥獣性脂肪ではなく，植物性・魚肉性脂肪を多くする。） アルコール：禁酒</li> </ol> <p><b>運動療法</b></p> <p>量・頻度：1日 30 分以上（可能なら毎日）週 180 分以上</p> <p>種類：速歩，水泳など</p>
---

（動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版<sup>c)</sup>，慢性腎臓病に対する食事療法基準2007年版<sup>d)</sup>を参照）

脂質異常症のCKDに対する影響は多くのコホート研究により示されており，TC 上昇<sup>3-7, 28)</sup>，TG 上昇<sup>3, 8-11)</sup>，LDL コレステロール上昇<sup>5, 7, 28)</sup>，HDL コレステロール低下<sup>5, 8-11)</sup>は，それぞれCKD 進行の危険因子であった。

### 3 CKD における CVD 発症危険因子としての脂質異常症

GFR 低下が CVD 発症の危険因子であることは多くの研究で示されているが（第5章 CKD と高血圧・心血管合併症を参照），CKD において脂質異常症が CVD 発症の危険因子であることを示す研究は多くはない。ARIC Study では，CKD における TC 上昇と TG 上昇が CVD 発症の危険因子であった<sup>12)</sup>。またネフローゼ症候群では，冠動脈疾患発症の相対危険度が健常人の 5.5 倍であることが示されている<sup>13)</sup>。

### 4 CKD における脂質異常症の管理目標

以上のことから，CKD において脂質異常症を管理することで，CKD の進行抑制と CVD の発症予防が期待される。CKD は CVD 発症のハイリスクとして扱われるべきである。K/DOQI のガイ

ドライン<sup>b)</sup>では，ステージ5のCKDにおける脂質管理目標を LDL コレステロール < 100 mg/dL としている。わが国の動脈硬化性疾患予防ガイドライン<sup>c)</sup>では，CVD 発症高リスク群での脂質管理目標を LDL コレステロール < 120 mg/dL，TG < 150 mg/dL，HDL コレステロール ≥ 40 mg/dL と設定している。しかし，いずれの目標値に関しても高いエビデンスはない。そこで本ガイドラインのステートメントには，CVD 発症と最も関連が深く，コンセンサスとして妥当と考えられる LDL コレステロールの目標値を < 120 mg/dL とした。ただし，LDL コレステロールが < 100 mg/dL に到達することが可能であれば，更なる CVD 発症抑制効果を期待できる可能性がある。

### 5 CKD における脂質異常症の治療

#### 1. 非薬物療法(表)

明らかなエビデンスはないが，CKD における脂質管理においても，食事療法や運動療法などの生活習慣の改善が優先される。CKD における脂質異常症に対する食事療法<sup>c, d)</sup>として，まず摂取エネルギー量とその栄養素配分の適正化を行う。総摂取エネルギーは年齢と身体活動レベルによって規定され（第4章 CKD と栄養を参照），栄養素

配分として脂肪は総摂取エネルギーの 20~25% とし、そこに CKD のステージに応じた摂取たんぱく質を加え(第 4 章 CKD と栄養を参照)、残りを炭水化物で補う。摂取する脂肪は動物性脂肪ではなく、植物性・魚肉性脂肪を中心とする。高 LDL コレステロール血症が持続する場合はコレステロール摂取を 1 日 200 mg 以下に制限する。高 TG 血症が持続する場合は脂肪摂取量を総摂取エネルギーの 20% 以下に制限し、禁酒を勧める。適切な運動療法は脂質異常症だけでなく、高血圧やインスリン抵抗性の改善などを通じて、CKD の進行予防に寄与するものと期待される(第 3 章 CKD と生活習慣を参照)。

## 2. 薬物療法

### 1) スタチンによる腎機能障害進行抑制

スタチンは TC, LDL コレステロールを効果的に低下させ、CKD における尿蛋白減少効果<sup>14-16)</sup> や腎機能障害の進行抑制効果<sup>16-18)</sup> が示されている。特に WOSCOPS, LIPID, CARE という代表的な RCT におけるステージ 3 の CKD を対象にしたメタ解析では、プラバスタチンの投与はプラセボに比し腎機能障害の進行を有意に抑制した<sup>17)</sup>。さらにその他の研究において、スタチンは CKD の GFR を増加させ、血清 Cr 値を低下させた<sup>19-22)</sup>。これらの臨床試験の結果からスタチンによる腎障害抑制効果は明らかであり、その積極的な使用が推奨される。ただし、スタチンの腎障害抑制効果には肯定的でない報告もある<sup>29, 30)</sup>。

### 2) スタチンによる CKD における CVD 発症抑制

WOSCOPS, LIPID, CARE という 3 つの RCT をサブ解析した結果<sup>23-25)</sup>、プラバスタチンはプラセボに比し CVD の発症を 23~28% 低下させた。また軽症の CKD において、プラセボに比し CVD の発症をシンバスタチンは 28%、アトルバスタチンは 39% 低下させた<sup>26, 27)</sup>。以上より、CKD におけるスタチンの CVD 発症予防効果は明らかであり、非薬物療法に反応しない脂質異常には積極的なスタチンの使用が推奨される。

### 3) その他の薬物療法

CKD において、高 TG 血症の改善による腎機能障害の進行抑制や CVD の発症予防に関するエ

ビデンスはないが、高 TG 血症の改善のための生活習慣や肥満の是正はそれぞれ有効と考えられる。TG 値が 500 mg/dL 以上の場合は膵炎発症の危険性があり<sup>c)</sup>、早急な薬物療法の適応となる。ステージ 1, 2 の CKD ではフィブラート系薬を、ステージ 3~5 の CKD ではニコチン酸系薬を使用する。CKD に対するフィブラート系薬 (Gemfibrozil: わが国では未発売) による腎機能障害進行抑制作用を検討した研究では、プラセボに比し有効性は認められなかった<sup>31)</sup>。一方、ニコチン酸系薬であるニセリトロールによる尿蛋白減少効果および腎機能障害進行抑制効果が、小規模の検討であるが本邦より報告されている<sup>32)</sup>。

小腸内でコレステロール吸収を阻害するエゼチミブについては、スタチンとの併用で安全かつより効果的に CKD に合併した脂質異常症を改善することが示されている<sup>33)</sup>。

陰イオン交換樹脂であるコレステラミンは、シンバスタチンとの比較において脂質低下効果は同等であるにもかかわらず、シンバスタチンで認められた尿蛋白減少効果は認められなかった<sup>14)</sup>。

### 4) 腎機能低下時の薬物療法の注意と禁忌

腎機能障害を有する患者にスタチンやフィブラート系薬を投与した際に、頻度は多くないものの横紋筋融解症を生じることが知られている。その症候として、軽度な筋原性酵素の上昇から筋痛、脱力といったミオパチー症状、ひいてはミオグロビン尿から急性腎不全に至るものまでさまざまである。CKD ステージ 3~5 でスタチンを投与する際は、前述の症候の有無を注意深く観察する必要がある。フィブラート系薬に関しては、ベザフィブラートとフェノフィブラートの投与は CKD ステージ 3 で慎重投与、CKD ステージ 4, 5 においては原則禁忌となる。クリノフィブラートは禁忌ではないが、慎重投与とする。またスタチンとフィブラート系薬の併用は横紋筋融解症の危険性が增大するため、CKD ステージにかかわらず原則禁忌である。同様に、免疫抑制薬として難治性ネフローゼ症候群に用いられるシクロスポリンは、スタチンやフィブラート系薬と併用した際は横紋筋融解症の危険性が增大するため、ロスバスタチン、ピタバスタチンで禁忌、他の薬剤でも慎重投与とする。

## アブストラクトテーブル

論文コード	対 象	方 法	結 果
1. Schaeffner ES, J Am Soc Nephrol 2003 コホート研究 レベル④	4,483 例の健常人	平均 14.2 年追跡し、脂質代謝異常と血清 Cr 値の上昇、GFR の低下の関係を解析	134 例 (3.0%) が血清 Cr 値が 1.5 mg/dL 以上となり、220 例 (5.0%) が GFR 55 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下となった。TC の上昇、HDL-C の低下、TC/HDL-C 比の上昇、non HDL-C の上昇は血清 Cr 値上昇、GFR 低下のリスクであった。
2. Mänttari M, Hypertension 1995 コホート研究 レベル④	脂質異常症を有する中年男性 2,702 例	腎機能の低下速度と脂質異常症との相関を検討	平均 5 年間追跡した結果、平均 3% 腎機能が低下、多変量解析では腎機能の低下の程度と LDL-C/HDL-C 比とは正の相関、HDL-C 値、BMI とは負の相関を認めた。特に LDL-C/HDL-C 比が 4.4 以上の場合、それが 3.2 以下の場合に比し 20% も低下速度が速かった。
3. Mulec H, Am J Kidney Dis 1993 コホート研究 レベル④	30 例の顕性腎症を有する 1 型糖尿病の患者	GFR の変化率と脂質値との相関を検討	平均 2.5 年間の観察を行い、TC 値と TG 値が GFR の変化率と逆相関した。 (各々 $r = -0.61, -0.48, p < 0.01$ )
4. Breyer JA, Kidney Int 1996 コホート研究 レベル④	409 例の 1 型糖尿病患者	血清 Cr 値の 2 倍の上昇をエンドポイントとし、両者の各種パラメータを比較	平均 3 年間の観察期間で、68 例で血清 Cr が 2 倍に上昇、カプトプリル投与の有無、貧血、初期の血清 Cr 値、アルブミン値、尿酸値、尿蛋白量、TC 値で有意差を認めた。TC 値は 275 vs. 229 mg/dL で有意にエンドポイント到達群で高値であった。
5. Ravid M, Arch Intern Med 1998 コホート研究 レベル④	574 例の腎症を有さない 2 型糖尿病患者	平均 7.8 年の観察で、UAE の増加と 1/Cr の減少の危険因子を検討	111 例 (19%) が微量アルブミン尿、90 例 (16%) が顕性蛋白尿を認めた。微量アルブミン尿以上に進行するリスクとして、TC は 203 mg/dL 以上では以下に対するオッズ比が 20.59、HDL-C は 44 mg/dL 以下は以上に比し 7.76、LDL-C は 124 mg/dL 以上は以下に比し 6.24 であった。
6. Krolewski AS, Kidney Int 1994 コホート研究 レベル④	414 例の蛋白尿を有する 1 型糖尿病患者	終了時と開始時の血清 Cr 比が 1.1 未満を進行なし、1.1~1.5 を緩徐な進行、1.5 以上を急速進行群とし、腎機能障害、総死亡と危険因子の解析	平均 3 年の観察期間で、間欠的蛋白尿を有していた患者のうち 24%、持続的蛋白尿を認めていた患者のうち 34% で急速に腎機能が悪化し、それらの患者では高血圧、TC の上昇が危険因子であった。TC の上昇につれて死亡への危険度は上昇し、急速進行群ではより顕著であった。
7. Appel GB, Diabetes Care 2003 RENAAL のサブ解析 コホート研究 レベル④	1,513 例の 2 型糖尿病患者	ロサルタン (50~100 mg) とプラセボとの間で、エンドポイント (血清 Cr 値が 2 倍となる、末期腎不全、死亡) の発症を検討した臨床試験において、各種代謝異常との関係を検討	TC 値が 220~260 mg/dL、260 mg/dL 以上は 190 mg/dL 以下に比し (ハザード比はそれぞれ 1.41, 1.97)、LDL-C では 167 mg/dL 以上が 111 以下に比し (1.87) 有意にエンドポイントへの到達危険度が高値であった。

論文コード	対 象	方 法	結 果
8. Hunsicker LG, Kidney Int 1997 コホート研究 (MDRD) レベル④	GFR が 13~55 mL/ 分/1.73 m <sup>2</sup> の 840 例	GFR の低下に関連する因子につ いて検討	GFR の値により 2 群(高度腎機能障害 13~24 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> と中等度腎機能障害 25~55 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )に分け解析を行ったところ、 中等度腎機能障害の患者において、観察開始 時の HDL-C 値が高いほど、GFR の低下速度 は緩やかであった。
9. Muntner P, Kidney Int 2000 コホート研究(ARIC Study) レベル④	12,728 例(血清 Cr 値 2 mg/dL 以下:男, 1.8 mg/dL 以下:女)	脂質代謝異常と血清 Cr 値の上昇 (0.4 mg/dL 以上)との相関を検討	平均 2.9 年の観察期間のうち 191 例(1.7%, 5.1 例/1,000 人・年)で血清 Cr 値が 0.4 mg/dL 以上に上昇。HDL-C が 64 mg/dL 以上は 40 mg/dL 以下に比し相対危険度 (RR) が 0.47 で、TG が 156 mg/dL 以上は 78 mg/dL 以下 に比し RR が 1.65 であった。
10. Hadjadj S, Diabetes Metab 2004 コホート研究 レベル④	297 例の 1 型糖尿病 患者	平均 7 年間追跡し、糖尿病性腎症 の進行の危険因子を検討	観察期間中に 50 例の患者が糖尿病性腎症の ステージの進行を認め、観察開始時の TG の 上昇と TG/HDL-C 比の上昇がその危険因子 であった。
11. Massy ZA, Nephrol Dial Transplant 1999 コホート研究 レベル④	138 例の CKD (CCr 20 ~ 70 mL/分)	末期腎不全に至る危険因子を解析	40 例が末期腎不全に至り、多変量解析では 蛋白尿、開始時の CCr、間質性腎炎の有無、 腎硬化症が末期腎不全に至る強力な危険因子 であったが、TG の上昇も弱いながらも影響 していると考えられた。
12. Muntner P, J Am Soc Nephrol 2005 コホート研究(ARIC Study) レベル④	eGFR が 15~60 mL/ 分/1.73 m <sup>2</sup> の 807 例	古典的危険因子と非古典的危険因 子について、冠動脈疾患の発症リ スクを検討	10.5 年の観察で冠動脈疾患発症率は 14.4 例/ 1000 人・年で、その相対危険度は喫煙 (1.65)、 高血圧 (2.02)、糖尿病 (3.06)、貧血 (1.96) であった。TC は 190 mg/dL 以下に比し 245 mg/dL 以上では 2.25、TG は 87 mg/dL 以下 に比し 182 mg/dL 以上では 2.73 であった。
13. Ordoñez JD, Kidney Int 1993 コホート研究 レベル④	糖尿病を除くネフ ローゼ症候群 142 例	年齢、性別をマッチさせた健常コ ントロール 142 例を対象にし、冠 動脈疾患および死亡の危険度を比較	ネフローゼ症候群は平均 5.6 年、コントロ ール群は 11.2 年の観察を行い、前者で 11 例が 心筋梗塞を発症、58 例が死亡した。後者で は各々、4 例および 10 例であった。ネフロー ゼ症候群の患者で心筋梗塞発症、死亡の相対 危険度はそれぞれ 5.5 (1.6-18.3)、7.2 (3.6- 14.2) であった。
14. Tonolo G, Eur J Clin Invest 2000 クロスオーバー試験 レベル④	高血圧、微量アルブ ミン尿を有する 2 型 糖尿病 26 例	シンバスタチン (20 mg) とコレス チラミン (6 g) との間で 10 カ月ず つのクロスオーバー試験を行い、 脂質値、血圧、尿中アルブミン排 泄量を比較	両群間で LDL-C 値や TC 値に差を認めない が、シンバスタチンの投与開始 6 カ月後より 尿中アルブミン排泄量が有意に低下 (154 → 96 mg/24 時間)。一方、コレステラミンでは そのような効果は認めなかった (154 → 134 mg/24 時間)。
15. Lee TM, Hypertension 2002 RCT レベル②	脂質異常や高血圧を 認めない尿蛋白陽性 患者 63 例	プラバスタチン (10 mg) とプラセ ボを投与し、尿蛋白の変化を検討	試験開始 6 カ月後にはプラバスタチン群で有 意に尿蛋白量が減少 (プラバスタチン群: 1,234 → 560 mg/24 時間、プラセボ群: 1,193 → 1,096 mg/24 時間)。CCr には影響を認め なかった。
16. Bianchi S, Am J Kidney Dis 2003 RCT レベル②	原発性糸球体腎炎で 1 日尿蛋白が 1 g 以上 の高脂血症 56 例(平 均 Ccr 50.4 mL/分)	LDL-C < 120 mg/dL もしくは前値 より 40% 低下させることを目標に アトルバスタチンを投与、尿蛋白、 CCr の変化を検討	1 年間の観察で有意にアトルバスタチン群で CCr は保持され (アトルバスタチン群 50.8 → 49.8 mL/分、コントロール群 50.0 → 44.2 mL/分)、尿蛋白も減少した (アトルバスタチ ン群 2.5 → 1.5 g/24 時間、コントロール群 1.9 → 2.2 g/24 時間)。

論文コード	対 象	方 法	結 果
17. Tonelli M, Circulation 2005 メタ解析 (WOSCOPS, CARE, LIPID) レベル①	WOSCOPS, CARE, LIPIDの参加者 18,569例中, GFRが 30~60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> の3,402例	プラバスタチン40 mgとプラセボ の間でGFRの変化を比較検討	絶対的な改善値は0.22 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> /年と 小さいものの, プラバスタチンの投与により GFR低下速度はプラセボに比し有意に低下 した(33.6%)。
18. Fried LF, Kidney Int 2001 メタ解析 レベル①	解析対象とした13個 の臨床試験のうち, 11個がスタチンの投 与, 1個がプロブコ ール, 1個がフィブ ラートの投与につ いて検討。11個が RCTで, 2個がク ロスオーバー試 験	脂質低下療法の腎 機能, 尿蛋白, 尿 中アルブミン排泄 量への影響を 検討した13件の 前向き研究のメ タ解析	脂質低下療法を行 ったことでGFRの 低下速度はコン トロール群に比 し良好であった (介入群: -0.156 vs. コントロール 群: -0.285 mL/ 分/月)。尿蛋白 やアルブミン排 泄量に関しては 低下傾向を認め たものの有意で はなかった。
19. Vidt DG, Cardiology 2004 非ランダム化比 較試験 レベル③	ロスバスタチンの 第II/III相臨床試 験に参加した高コ レステロール血症 患者, および種々 の臨床試験より 得た各種スタチ ンを投与された 患者	ロスバスタチン (8,135例, 5~40 mg), アトルバスタ チン(3,793例, 10~80 mg), シン バスタチン(2,417 例, 10~80 mg), プラバスタチン (1,278例, 10~40 mg)の短期間投 与もしくはプラ セボ(382例)と 蛋白尿出現率, GFRへの影響を 検討。またロス バスタチンの長 期投与によるG FRへの影響を 検討	投与開始後8週 間の観察では 蛋白尿出現率, GFRの低下速 度に各種スタチ ンおよびプラ セボとの間で 有意な差は認 めなかった。ロ スバスタチン の長期投与(96 週以上)893例 では, GFRが軽 度ではあるが 有意に上昇した (5 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )。
20. Athyros VG, J Clin Pathol 2004 RCT(GREACE のサブ解析) レベル②	冠動脈疾患を有 する未治療の 脂質異常症800 例	冠動脈疾患を有 する未治療の 脂質代謝異常の 患者を対象とし た二次予防を 検討した試験に おいて, LDL-C <100 mg/dLを 目標に, アトル バスタチンを投 与し, CCRに及 ぼす影響を 検討	平均3年間の観 察期間で, CCR はアトルバスタ チンを投与され た場合に12% 増加したが, プラセボ群で は5.4%低下 した。
21. Vidt DG, Am J Cardiol 2006 メタ解析 レベル①	ロスバスタチン に関する13件の 臨床研究より 抽出した3,956 例のメタ解析, そのうち5件の 臨床試験から プラセボ群(148 例), 実薬群(377 例)計525例を 抽出	5~40 mgのロス バスタチンを投 与し, GFRの変 化を検討	投与開始6~8 週後の解析で, GFRは平均1.8 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 上昇。5件の RCTのメタ解 析でもロスバ スタチン投与 により0.8 mL/ 分/1.73 m <sup>2</sup> 上昇したのに 比べて, プラ セボ群では 1.5 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 低下した。
22. Tonelli M, J Am Soc Nephrol 2003 RCT(CAREの サブ解析) レベル②	心筋梗塞の既往 を有するTC<240 mg/dLの患者に 対するプラバ スタチンの二次 予防を検討した 試験における GFR<60 mL/ 分/1.73 m <sup>2</sup> 以 下の690例を 対象	プラバスタチン 40 mgとプラセ ボの間でGFR の変化を比較 検討	GFR<60 mL/ 分/1.73 m <sup>2</sup> 全 員ではプラセ ボとの間でG FR低下速度に 差を認めな かったが, GFR <40 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> の患者に限 れば, 有意に プラバスタチ ン群でGFRの 低下速度が改 善(+2.5 mL/ 分/1.73 m <sup>2</sup> / 年)。尿蛋白 陽性の患者 だけを抽出 すればGFR<50 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> でも, プラセ ボよりGFR 低下速度が 改善(+0.8 mL/ 分/1.73 m <sup>2</sup> / 年)
23. Tonelli M, Circulation 2004 メタ解析 レベル①	WOSCOPS, CARE, LIPIDの参加者 19,700例中, GFR が30~60 mL/ 分/1.73 m <sup>2</sup> の 4,491例	プラバスタチン 40 mgとプラセ ボの間でCVD の危険性につ いて検討	腎機能低下者は 正常者に比し CVD発症リス クが上昇(HR=1.26) 。プラバスタチ ンを投与する ことでCVDの 発症(HR=0.77) 、総死亡(HR=0.86) を有意に抑制

論文コード	対 象	方 法	結 果
24. Tonelli M, J Am Soc Nephrol 2005 メタ解析 レベル①	冠疾患の既往もしくは新規発症した患者のうち、GFR<60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> もしくは尿蛋白陽性の60~90 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> の4,670例	プラバスタチン 40 mg もしくはプラセボの間で冠動脈疾患の発症を検討	平均 64 カ月の観察期間において、プラセボに比し糖尿病がない場合は RR=0.77、糖尿病がある場合は RR=0.75 と有意に冠動脈疾患を抑制
25. Tonelli M, Ann Intern Med 2003 RCT(CARE のサブ解析) レベル②	心筋梗塞の既往を有する患者に対するプラバスタチンの二次予防を検討した CARE 試験(4,159 例)における CCr<75 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下の1,711 例	プラバスタチン (40 mg) とプラセボの間で冠動脈疾患発症リスクを検討	平均 58.9 カ月の研究期間でプラバスタチンは有意に冠動脈疾患発症を抑制(HR=0.72)
26. Heart Protection Study Collaborative Group, Lancet 2002 RCT(MRC/BHF Heart Protection Study のサブ解析) レベル②	虚血性心疾患の既往、閉塞性動脈疾患、糖尿病のいずれかを有する 20,536 例	シンバスタチン 40 mg, もしくはプラセボの投与との間で、総死亡、致死性/非致死性血管疾患の発症を検討	5 年間の観察期間、軽度の腎機能障害を有する患者(Cr 値が男性 130 mmol/L 以上、女性 110 mmol/L 以上、両方とも 200 mmol/L 以下)においてサブ解析を行ったところ、シンバスタチン群 646 例、プラセボ群 683 例となり、有意に前者で発症頻度が低かった(28.2 vs. 39.2%)。
27. Sever PS, Lancet 2003 RCT(ASCOT-LLA のサブ解析) レベル②	3 個以上の冠危険因子を有し、TC 値が 6.5 mmol/L 以下の 10,305 例	アトルバスタチン 10 mg もしくはプラセボの投与により、冠動脈疾患の発症を検討	平均 3.3 年の観察期間、そのうち腎機能障害を有する 6,517 例につきサブ解析を行ったところ、アトルバスタチン群で有意に冠動脈疾患の発症が低かった(1.8 vs. 3.0%, HR = 0.61, 0.46-0.84)。
28. Samuelsson O Nephrol Dial Transplant 1997 症例対照研究 レベル④	非糖尿病性の慢性腎不全患者 73 例	繰り返し GFR を測定して平均 32 年追跡	TC, LDL-C, apo B は急速な GFR 低下に関係していた。しかし、TG, HDL-C, apo A は関係がなかった。
29. Atthobari J, Nephrol Dial Transplant 2006 DCT & コホート研究 レベル②	PREVEND-IT 研究参加者 788 例とコホートにおける 3,440 例	PREVEND-IT 参加者はプラバスタチン 40 mg/日かプラセボ投与。コホートでは 4 年間の追跡期間中 469 例がスタチンを服用	RCT のデータもコホートのデータでもスタチンが尿中アルブミンを低下させないことが示された。またスタチンは GFR に影響しなかった。
30. Strippoli GF, BMJ 2008 RCT のメタ解析 レベル①	Cochrane Central Register, Medline, Embase および Renal Meath Library	RCT のメタ解析により CKD におけるスタチンの有用性を検討	スタチンはステージに関係なく CKD 患者の CVD リスクを減少した。しかし、スタチンの腎保護効果は不明であった。
31. Tonelli M, Am J Kidney Dis 2004 RCT(VA-HIT のサブ解析) レベル②	LDL-C<140 mg/dL, HDL-C<40 mg/dL, TG<300 mg/dL, かつ GFR が 30~59.9 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> の 399 例	Gemfibrozil 1,200 mg/日投与。もしくはプラセボとの間で GFR の低下速度を比較検討	平均 61 カ月の観察期間後、Gemfibrozil の投与により TG, TC の減少、HDL-C の上昇をプラセボ群に比し有意に認めたが、両群の GFR の低下速度に有意差なし

論文コード	対 象	方 法	結 果
32. Owada A, Am J Med 2003 RCT レベル②	Lp (a) が 15 mg/dL 以上の CKD 33 例	ニコチン酸系薬であるニセリトロール投与(750~1,500 mg)とプラセボ投与群の間で尿蛋白と腎機能の変化を検討	12 カ月の観察期間のなかで、開始 6 カ月後よりニセリトロール群で尿蛋白量の変化率がプラセボに比し有意に改善(12 カ月後, $p=0.003$ ). CCr の低下速度は有意ではないものの、ニセリトロール群で良好な傾向を認めた(ニセリトロール群: $-1$ mL/分, プラセボ群 $-10$ mL/分, $p=0.06$ ).
33. Landray M, Am J Kidney Dis 2006 RCT(UK-HARP-II) レベル②	203 例の CKD 患者(非透析 CKD 152 例, 腹膜透析 18 例, 維持透析 33 例)	シンバスタチン (20 mg) にエゼチミブ (10 mg), もしくはプラセボを加え, 脂質値の変化を検討	開始 6 カ月後で, LDL-C はシンバスタチン単独に比し, 有意に LDL-C を減少させた (21%). 明らかな有害事象の増加は認めなかった.

## 文 献

- 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.
- Mänttari M, Tiula E, Alikoski T, Manninen V. Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension* 1995 ; 26 : 670-675.
- Mulec H, Johnsen SA, Wiklund O, Björck S. Cholesterol : a renal risk factor in diabetic nephropathy? *Am J Kidney Dis* 1993 ; 22 : 196-201.
- Breyer JA, Bain RP, Evans JK, Nahman NS Jr, Lewis EJ, Cooper M, McGill J, Berl T. Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *Kidney Int* 1996 ; 50 : 1651-1658.
- 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.
- Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR. Hypercholesterolemia—a determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy. *Kidney Int* 1994 ; 45(Suppl) : S125-131.
- Appel GB, Radhakrishnan J, Avram MM, DeFronzo RA, Escobar-Jimenez F, Campos MM, Burgess E, Hille DA, Dickson TZ, Shahinfar S, Brenner BM : RENAAL Study. Analysis of metabolic parameters as predictors of risk in the RENAAL study. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1402-1407.
- Hunsicker LG, Adler S, Caggiola A, England BK, Greene T, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997 ; 51 : 1908-1919.
- Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction : the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 293-301.
- Hadadj S, Duly-Bouhanick B, Bekherras A, BrIdoux F, Gallois Y, Mauco G, Ebran J, Marre M. Serum triglycerides are a predictive factor for the development and the progression of renal and retinal complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* ; 2004 ; 30 : 43-51.
- Massy ZA, Nguyen Khoa T, Lacour B, Descamps-Latscha B, Man NK, Jungers P. Dyslipidaemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 2392-2397.
- 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.
- Ordoñez, JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993 ; 44 : 638-642.
- Tonolo G, Melis MG, Formato M, Angius MF, Carboni A, Brizzi P, Ciccarese M, Cherchi GM, Maioli M. Additive effects of Simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2000 ; 30 : 980-987.
- Lee TM, Su SF, Tsai CH. Effect of pravastatin on proteinuria in patients with well-controlled hypertension. *Hypertension* 2002 ; 40 : 67-73.
- 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 : 565-570.
- Tonelli M, Isles C, Craven T, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, Sacks FM, Furberg C, Cobbe SM, Simes J, West M, Packard C, Curhan GC. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005 ; 112 : 171-178.
- Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease : a meta-analysis. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 260-269.
- Vidt DG, Cressman MD, Harris S, Pears JS, Hutchinson HG. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology* 2004 ; 102 : 52-60.
- Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, Elisaf M. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol* 2004 ; 57 : 728-734.
- Vidt DG, Harris S, McTaggart F, Ditmarsch M, Sager PT, Sorof JM. Effect of short-term rosuvastatin treatment on estimated glomerular filtration rate. *Am J Cardiol* 2006 ; 97 : 1602-1606.
- Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC : Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 1605-1613.
- Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, Sacks FM, Furberg C, Cobbe SM, Simes J, Craven T, West M. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004 ; 110 : 1557-1563.
- Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, Pfeffer M, Simes J, Isles C, Furberg C, West M, Craven T, Curhan G. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 3748-3754.
- Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G : Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003 ; 138 : 98-104.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 ; 360 : 7-22.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J : ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hyperten-

- sive 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 : 1149-1158.
28. Samuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C, Attman PO, Kron B, Larsson R, Weiss L, Wedel H, Alaupovic P. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 1908-1915.
29. Atthobari J, Brantsman AH, Gansevoort RT, Visser ST, Asselbergs FW, van Gilst WH, de Jong PE, de Jong-van den Berg LT : PREVEND study group. The effect of statins on urinary albumin excretion and glomerular filtration rate : results from both a randomized clinical trial and an observational cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 3106-3114.
30. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, Craig JC. Effects of statins in patients with chronic kidney disease : meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *BMJ* 2008 ; 336 : 645-651.
31. Tonelli M, Collins D, Robins S, Bloomfield H, Curhan GC. Effect of gemfibrozil on change in renal function in men with moderate chronic renal insufficiency and coronary disease. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 832-839.
32. Owada A, Suda S, Hata T. Antiproteinuric effect of nicercitrol, a nicotinic acid derivative, in chronic renal disease with hyperlipidemia : a randomized trial. *Am J Med* 2003 ; 114 : 347-353.
33. Landray M, Baigent C, Leaper C, Adu D, Altmann P, Armitage J, Ball S, Baxter A, Blackwell L, Cairns HS, Carr S, Collins R, Kourellias K, Rogerson M, Scoble JE, Tomson CR, Warwick G, Wheeler DC. 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 : 385-395.

## 参考にしたガイドラインなど

- a. Farbakhsh K, Kasiske BL. Dyslipidemias in patients who have chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 2005 ; 89 : 689-699.
- b. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 (4 Suppl 3) : I-IV, S1-91.
- c. 日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版. 日本動脈硬化学会, 2007.
- d. 腎疾患の食事療法ガイドライン改訂委員会報告. 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2007年版. *日腎会誌* 2007 ; 49 : 871-878.