

CQ 1

CKD において安全に使用できる脂質低下薬として、何が推奨されるか？

推奨グレード A スタチン単独、あるいはスタチン・エゼチミブ併用は CKD において安全に使用できるため推奨する。

推奨グレード D 副作用を避けるため、腎排泄性のフィブレート系薬は CKD G4 区分以降での使用は推奨しない。

背景・目的

CKD における薬物療法では、腎機能低下に伴う有害事象リスク増加への注意が必要となる。ここでは CKD において安全に実施できる脂質低下薬物療法について解説する。

解説

高 TG 血症を伴う腎機能正常症例では、フィブレート系薬が選択されることが多い。一方、腎機能低下例でも高 TG 血症を伴いやすいものの、腎排泄性薬剤の使用には注意が必要であり、脂質低下薬ではフィブレート系薬が特に問題になる。クリノフィブレートは例外的に胆汁排泄性であり、添付文書では、腎機能低下例でも禁忌ではなく慎重投与であるものの、使用頻度の高いベザフィブレートは血清 Cr 2.0 mg/dL 以上で禁忌、フェノフィブレートは血清 Cr 2.5 mg/dL 以上で禁忌と記載されている。血清 Cr 2.0 mg/dL は 70 歳男性で eGFR 26.8 mL/分/1.73 m²、70 歳女性で 19.8 mL/分/1.73 m²に相当する。これらのことから、副作用を避けるために、腎排泄性のフィブレートは CKD G3b 区分までの症例に限定するのが望ましく、G4 区分以降では推奨しない。

CKD におけるスタチン使用に際して、横紋筋融解症が問題視されることが多い。しかし、スタチンは胆汁排泄性である。国内で行われたスタチンを用いた MEGA 研究の中等度 CKD におけるサブ解析¹⁾結果では、食事療法単独群と食事療法にスタチンを併用した群との CK 上昇頻度はともに 2.6% で有意差なく、安全に使用できることが報告されている。また、海外での非透析・透析を含んだ CKD を対象としたメタ解析²⁾においても、スタチンは安全に使用できることが報告されている。SHARP 研究³⁾ではスタチンとエゼチミブの併用における安全性も示されている。

ただし、CKD におけるスタチン使用時には併用薬について注意が必要である。スタチンとフィブレート系薬の併用は、単独投与時と比べて横紋筋融解症発現の頻度が高まるため、添付文書上も原則禁忌とされている。肝細胞がスタチンを取り込むトランスポーター (OATP1B1) をシクロスポリンが強力に阻害するため、シクロスポリンの併用によりスタチンの血中濃度が上昇する。CYP3A4 で代謝されるスタチンは、グレープフルーツジュースとの同時摂取や、CYP3A4 阻害薬 (イトラコナゾールなど) 併用により血中濃度が上昇する。詳細は、二次資料にあげた平田らの総説を参照されたい^{a,b)}。

その他、コレステミド、プロブコール、イコサペン酸エチルなどは尿中排泄が極めて少なく、CKDでも非CKDと同じ投与量で使用できる。ニセリトロールは腎機能に応じて減量する。これらの脂質低下薬については、CKDにおいてCVDリスク低下のエビデンスはない。

文献検索

検索はPubMed(キーワード: kidney, CVD, lipid, therapy)で、検索期間は2011年7月までとした。

海外文献145件が該当。論文をリストアップし、原論文査読によって3件の構造化抄録を作成して本

CQの解説に引用した。

参考にした二次資料

- 平田純生. 他. 腎機能障害患者に対する最適な薬物療法を提供するための実践テクニック. *Clinical Pharmacist* 2012; 4: 39-545.
- 平田純生. 他. 薬剤性腎障害と薬物の適正使用. *日腎会誌* 2012; 54: 999-1005.

参考文献

- Nakamura H, et al. *Atherosclerosis* 2009; 206: 512-7.(レベル4)
- Strippoli GF, et al. *BMJ* 2008; 336: 645-51.(レベル1)
- Baigent C, et al. *Lancet* 2011; 377: 2181-92.(レベル2)

CQ 2

脂質低下療法はCKDのCVD発症を抑制するため推奨されるか？

推奨グレード B CKDのCVD発症を抑制するため脂質低下療法を推奨する。

推奨グレード C1 CKDにおける脂質管理目標として、冠動脈疾患の一次予防でLDL-C120 mg/dL未滿またはnon-HDL-C150 mg/dL未滿、二次予防でLDL-C100 mg/dL未滿またはnon-HDL-C130 mg/dL未滿を推奨する。

背景・目的

CKDはCVD発症の高リスク群である。脂質異常症はCKDにおいても動脈硬化性CVDの危険因子であり、脂質低下療法によりCVDリスク低下が可能である。CKDにおける脂質異常症の特徴と脂質低下療法によるCVD抑制効果について解説する。

解説

CKDはさまざまな続発性脂質異常症を伴う^{a)}。多量の蛋白尿を伴うネフローゼ症候群ではIIa・IIb・IV型脂質異常症を、また慢性腎不全ではIII型・IV型脂質異常症を合併しやすい。

CKDに伴うCVDリスク上昇に脂質異常症がかかわっているかについては、情報が限られる。CKDでCVDリスク上昇を報告した国内の大規模観察コホート研究^{1~4)}では、脂質の関与が解析されてい

ない。海外のARIC研究⁵⁾において、総コレステロール(TC)値やトリグリセライド(TG)値が高いほど虚血性心疾患発症リスクが高く、これはGFRの低下したサブグループにおいても同様である。日本の血液透析患者の報告⁶⁾では、心筋梗塞発症リスクはnon-HDL-C高値群、HDL-C低値群で高いことが示されている。これらの報告から、脂質異常症が動脈硬化性CVD発症の危険因子であることは、CKDにおいても基本的には同様と考えられる。

CKDにおいても、脂質低下療法によりCVDリスクが抑制できるとの報告が多いが、CKDステージにより結果に違いがみられる。透析患者におけるRCTである4D研究⁷⁾とAURORA研究⁸⁾は、透析治療期にストロングスタチンを投与しても、全体としてのCVDリスクを有意には低下できないことを示した。2011年に報告されたSHARP研究⁹⁾では、CKDステージG3~G5Dの患者9,270例を対象に、シンバスタチン(20 mg/日)+エゼチミブ(10 mg/日)併用群

とプラセボ群を比較し、動脈硬化性CVDイベントが17%有意に抑制された。SHARP研究の層別解析において、非透析群では20%の有意なリスク低下が得られたが、透析群では10%の低下で有意ではなかった。治療前TC値で層別化した解析では、TCが高いほど相対リスク低下が有意に大きく、LDL-C値での層別解析でもほぼ同様であった。

スタチンを用いた過去の大規模RCTのうちCKDステージG3相当を対象としたサブ解析^{10~14)}では、非CKDと同等かより大きな相対リスク低下が認められている。わが国で実施されたMEGA研究での冠動脈疾患発症に対するnumber needed to treat (NNT)は、全体解析で119、CKDステージG3だけでは82である¹²⁾。

以上より、脂質低下療法による動脈硬化性CVDリスクの低下はCKDでも認められるが、リスク低下は一律ではなく、CKDステージ早期や治療前TC、LDL-C高値の症例でより効果的と考えられる。

CKDでの脂質管理指標および管理目標値について、本学会の前のガイドライン^{b)}では、LDL-C120 mg/dL未満(可能であれば<100 mg/dL)とされていた。今回の改訂時点においても、目標値設定のエビデンスは乏しいが、CKDをCVD高リスク病態と位置づけて設定するのが妥当である。2012年に日本動脈硬化学会「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版」^{c)}が発表され、CKDを一次予防高リスク病態として脂質管理目標値を示している。これによると、LDL-C120 mg/dL未満と目標設定され、またnon-HDL-Cを用いる場合はnon-HDL-C150 mg/dL未満とされている。non-HDL-CはLDL-CとTG-richリポ蛋白のもつコレステロールの総和で、LDL-Cに30 mg/dLを加えた値で近似でき¹⁵⁾、LDL-Cより動脈硬化性CVDリスク予測能に優れているといわれている¹⁶⁾。委員会サブグループでの検討結果、CKDでは高LDL-C血症のみならず高TG血症を呈する場合も多いこと、また非絶食採血の機会もあることを考慮し、non-HDL-Cも採用した。CKDにおける脂質管理目標は、冠動脈疾患一次予防でLDL-C120 mg/dL未満またはnon-HDL-C150 mg/dL未満、二次予防でLDL-C100 mg/dL未満またはnon-HDL-C130 mg/dL未満を推奨し、値の設

定に高いエビデンスはないため、推奨グレードC1に相当するという結論を得た。

なお、本ガイドラインを含む多くの診療ガイドラインでは、脂質管理目標値を設定してその達成に努めるという従来の「Treat to target方式」を基本にしているのに対し、2013年に公式発表予定のKDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Diseaseにおいては、管理目標値を設定するのではなく、治療するかどうかにより推奨のポイントをおいた「Fire and forget方式」で記載される見込みであることを付記する。

■ 文献検索

検索はPubMed(キーワード: kidney and CVD and lipid and risk, kidney and cholesterol and lipid and triglyceride and guideline and non-HDL and Japanese)で、検索期間は2011年7月までとした。

(1)では海外文献該当167件、およびその参考文献から論文をリストアップし、原論文査読によって13件の構造化抄録を作成して本CQの解説に引用した。

(2)では海外文献118件が該当。CKDにおけるCVDリスクと脂質との関連を示した該当文献はARIC studyと透析医学会統計調査委員会報告のみであり、これらを引用した。non-HDL-Cに関しては該当文献のなかから2件を選択し引用を行った。

■ 参考にした二次資料

- a. Shoji T, et al. Chronic kidney disease, dyslipidemia, and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19: 299-315.
- b. 日本腎臓学会編. 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
- c. 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防診療ガイドライン2012年版.

■ 参考文献

1. Ninomiya T, et al. *Kidney Int* 2005; 68: 228-36.(レベル4)
2. Ninomiya T, et al. *Circulation* 2008; 118: 2694-701.(レベル4)
3. Irie F, et al. *Kidney Int* 2006; 69: 1264-71.(レベル4)
4. Kokubo Y, et al. *Stroke* 2009; 40: 2674-9.(レベル4)
5. Muntner P, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 529-38.(レベル4)
6. Shoji T, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1112-20.(レベル4)
7. Wanner C, et al. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-48.(レベル2)
8. Fellström BC, et al. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395-407.(レベル2)

9. Baigent C, et al. Lancet 2011 ; 25 : 2181-92.(レベル 2)
10. Shepherd J, et al. J Am Coll Cardiol 2008 ; 51 : 1448-54.(レベル 4)
11. Koren MJ, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 53 : 741-50.(レベル 4)
12. Nakamura H, et al. Atherosclerosis 2009 ; 206 : 512-7.(レベル 4)
13. Vidt DG, et al. Clin Ther 2011 ; 33 : 717-25.(レベル 4)
14. Tonelli M, et al. Circulation 2005 ; 112 : 171-8.(レベル 4)
15. Shimano H, et al. J Atheroscler Thromb 2008 ; 15 : 116-21.(レベル 4)
16. Okamura T, et al. Atherosclerosis 2009 ; 203 : 587-92.(レベル 4)

CQ 3

スタチンによる脂質低下療法は CKD の進行を抑制するために推奨されるか？

推奨グレード B スタチンによる脂質低下療法は、CKD の蛋白尿を減少させるため推奨する。

推奨グレード C1 スタチンによる脂質低下療法は、CKD の腎機能障害の進行を抑制するため推奨する。

背景・目的

脂質異常症に対する治療は、一般には、心血管イベントへの一次ないし二次予防効果があることから確立してきた。CKD においては、この治療が CKD そのものを改善させる効果があるかどうかに興味もたれるところである。CKD の治療としては、蛋白尿を減少させる効果と GFR の低下を抑制する、あるいは改善させる効果があるかの 2 点が主要な治療目標として検討されてきている。ここでは、脂質低下療法が蛋白尿と腎機能を改善するかについて解説する。

解説

スタチンによる脂質低下療法が CKD の蛋白尿が減少させることは、メタ解析を含む多くの結果が支持しており勧められる。また、スタチンによる腎機能障害の進行抑制効果は、蛋白尿減少効果ほど結果は一致していないが、メタ解析を含むいくつかの報告が支持しており、また蛋白尿減少が腎機能障害進行抑制のサロゲートマーカーとして考えられていることから、行うように勧められる。

脂質異常症があると CKD が発症しやすいかについてであるが、一般住民レベルでいくつか観察研究があり^{1,2)}、いずれも脂質異常症は有意な CKD 発症

の危険因子としている。また 1 型糖尿病のコホート研究においても、アルブミン尿、顕性蛋白尿いずれに対しても脂質異常症は有意な危険因子としている³⁾。これらの報告から、脂質異常症があると CKD が発症しやすくなると考えられる。

脂質低下療法が蛋白尿を減少させるかどうかについて、スタチンの効果のメタ解析が 3 つ報告されている⁴⁻⁶⁾。うち 2 つは同じグループからのものであるが、若干検討した論文の期間が異なる。この 3 つの報告は、いずれもスタチンに蛋白尿の減少効果があるとしている。また、蛋白尿低下効果について、RA 系阻害薬にスタチンを併用することによる追加効果⁷⁾が示されている。また、RA 系阻害薬・スタチン併用において標準治療より強化療法でより効果があるという報告⁸⁾もあり、TNT 試験のサブ解析でも高用量使用で GFR の改善度が大きかったとする結果も踏まえると⁹⁾、用量依存性も存在する可能性がある(ただし、ここで使用されている量はわが国では未承認である)。スタチンによる脂質低下療法によって CKD の蛋白尿を減少するのは、メタ解析を含む多くの結果が支持しており、行うように強く勧められる。

その他の薬剤としては、フィブラート系薬で差は小さいものの有意なアルブミン尿の進展抑制が報告されている¹⁰⁾。さらにエゼチミブの使用に関しては、シンバスタチン 20 mg との併用療法の報告があ

り^{11,12)}、蛋白尿減少効果は有意としている。また、難治性ネフローゼに対しての保険適用になるがLDLアフェレーシスは、蛋白尿減少効果を示すことが知られている。

脂質低下療法が、腎機能保持効果あるいは腎機能改善効果をもつかどうかについて、まずスタチンについて同じ3つのメタ解析^{4~6)}がeGFRの変化に対しての効果の検討を行っている。1つが、有意なeGFRの改善効果があるとし⁴⁾、ほぼ内容が同じ2つの報告は差がないと報告している^{5,6)}。ただ、この差がないとする報告の検討対象例数は548例と非常に小さく(2報とも同じ検討対象)、これで確定的とは言い難い。有意とするSandhuらの報告では検討の例数は多いが、その大部分をCVDのある患者が占めており、疾患の偏りが存在する。個別の薬剤を用いた報告をみた場合も、eGFRの改善効果が有意なもの^{9,13,14)}、有意でないものの改善傾向があるもの¹⁵⁾、eGFRの低下を有意に抑制したもの^{16,17)}、eGFRの変化に有意差がなかったもの^{18~21)}が混在する。これらの違いが、薬剤によるものか、患者背景によるものか、集団のサンプルサイズなど研究のデザインによるものかは明らかになっていない。eGFRの改善の報告が集るスタチンでも、eGFR 30 mL/分/1.73 m²程度の群での検討では差がない¹⁵⁾ことから、CKDのステージが進むとスタチンの腎機能保護効果は小さくなる可能性がある。

その他の薬剤としては、エゼチミブの使用に関しては、シンバスタチン 20 mg との併用療法の報告があり^{11,12)}、蛋白尿減少効果は有意であり、また、有意ではないが腎機能の保持効果も良好な傾向にあった。シンバスタチン単独での腎機能保護効果が比較的小さいことと併せると²⁰⁾、腎機能保護にエゼチミブの使用が良い可能性がある。

スタチンの腎保護効果の機序については、確定的なものはないが、コレステロールの低下、脂質のプロファイルの改善効果に加えて、抗炎症作用などpleiotropic作用^{a~c)}が、想定されている。その他、尿細管障害抑制²²⁾、AGE産生抑制²³⁾、酸化ストレス抑制²⁴⁾を介することを示唆する報告もある。

文献検索

PubMedを用いて、2005年1月～2011年7月の期間で、statin, kidney 943件、kidney dyslipidemia 1,343件、proteinuria, statin 204件のなかから、メタ解析3件、ヒトを対象としたスタチン投与の検討を行った論文13件、エゼチミブの投与を行った論文2件、フェノフィブラートの検討を行った1件をピックアップした。また、機序に関して検討を行った論文3件を採択した。さらに蛋白尿の減少効果について検討した2003年の論文を同じグループの2010年の報告と併せて論ずるために1件手動で加えた。

参考にした二次資料

- a. Epstein M, et al. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on renal function. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45(1) : 2-14.
- b. Krane V, et al. Statins, inflammation and kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011 ; 7(7) : 385-97.
- c. Ray K. K, et al. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 46(8) : 1425-33.

参考文献

1. Whaley-Connell A, et al. *J Clin Hypertens*(Greenwich)2010 ; 12 : 51-8.(レベル4)
2. O'Seaghdha CM, et al. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 852-60.(レベル4)
3. Raile K, et al. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 2523-8.(レベル4)
4. Sandhu S, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2006-16.(レベル1)
5. Navaneethan SD, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; 15 : CD007784.(レベル1)
6. Strippoli GF, et al. *BMJ* 2008 ; 336 : 645-51.(レベル1)
7. Bianchi S, et al. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 565-70.(レベル2)
8. Bianchi S, et al. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 55 : 671-81.(レベル2)
9. Shepherd J, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 1131-9.(レベル4)
10. Keech A, et al. *Lancet* 2005 ; 366 : 1849-61.(レベル2)
11. Landray M, et al. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : 385-95.(レベル2)
12. Baigent C, et al. *Lancet* 2011 ; 377 : 2181-92.(レベル2)
13. Kimura K, et al. *J Atheroscler Thromb* 2010 ; 17 : 601-9.(レベル4)
14. Colhoun HM, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 810-9.(レベル4)
15. Fassett RG, et al. *Atherosclerosis* 2010 ; 213 : 218-24.(レベル4)
16. Tonelli M, et al. *Circulation* 2005 ; 112 : 171-8.(レベル4)

17. Vidt DG, et al. Clin Ther 2011 ; 33 : 717-25.(レベル 4)
18. Ruggenenti P, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 1928-38.(レベル 2)
19. Rahman M, et al. Am J Kidney Dis 2008 ; 52 : 412-24.(レベル 4)
20. Huskey J, et al. Atherosclerosis 2009 ; 205 : 202-6.(レベル 4)
21. Lemos PA, et al. Am J Cardiol 2005 ; 95 : 445-51.(レベル 4)
22. Renke M, et al. Acta Biochim Pol 2010 ; 57 : 547-52.(レベル 2)
23. Nakamura T, et al. Oxid Med Cell Longev 2010 ; 3 : 304-7.(レベル 4)
24. Inoue T, et al. Intern Med 2011 ; 50 : 1273-8.(レベル 4)