

第 14 章 CKD と脂質異常症

他学会による査読意見

日本動脈硬化学会

回答: 日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドラインと照らし、エビデンスレベル、推奨グレードに問題はないとのコメントをいただき、ありがとうございました。

日本腎臓病薬物療法学会(理事長・平田純生: 熊本大学薬学部臨床薬理学分野)

詳細な査読意見をいただきまして、ありがとうございました。ご指摘いただいたポイントを CQ 別に整理して、それぞれに対して回答をさせていただきます。

CQ2

1. Page4 で腎障害患者においてフィブラート系薬剤とスタチンの併用ではそれぞれの薬剤単独投与時に比べて横紋筋融解症発現の危険性が高まるため注意することを追記するのが適当と考えます。
2. P4 でフィブラート、フィブラート系薬剤が混在あり、どちらかに統一すべきである。
3. シクロスポリンとスタチン (あるいはエゼチミブ)、CYP3A4 阻害薬とスタチンとの相互作用についての注意喚起も必要。
4. 7 ページに推定 GFR は推算 GFR か eGFR で統一が必要。
5. P4 L26 イコサペント酸エチル(EPA) → (EPA)削除 : この薬剤のみ略称標記しているため。

回答

1. ご指摘の通り追記いたします。
2. 日本動脈硬化学会「脂質異常症治療ガイド 2008」では「フィブラート系薬」で統一されておりますので、これに合わせます。
3. シクロスポリンとスタチン、シクロスポリンとエゼチミブ、CYP3A4 阻害薬とスタチンとの相互作用についても注意喚起するように簡潔に追記いたします。
4. eGFR に統一いたします。
5. 略称の EPA は削除いたします。

CQ3

1. Page7 line28 「スタチンの腎保護効果の機序については、尿細管のマーカーが改善する²²⁾、AGEの産生が低下する²³⁾、酸化ストレスのマーカーが改善する²⁴⁾など報告があるが、確定的なものではない。」とあるが、“尿細管のマーカーが改善する”は結果であり機序ではないのではないかと？腎保護機序を述べるなら、尿細管障害の改善した機序について記載するか、もしくは“尿細管障害を改善する”とする方が適切ではないでしょうか。同様に“酸化ストレスのマーカーが改善する”は、“酸化ストレスを軽減する”あるいは“抗酸化作用による”とする方が適切ではないかと？

回答

ご指摘ありがとうございました。今回引用した論文では、尿細管マーカーが改善していても、組織学的な裏付けは取られていませんので、「尿細管障害が改善した」との記載には抵抗があったため、このような記載にとどめておりました。酸化ストレスマーカー改善の部分も含め、より適切な記載に修正いたします。

指定査読者の査読意見

平野 勉:昭和大学医学部内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科学部門

回答：査読いただきまして、ありがとうございました。1点のみ、ネフローゼ症候群で生じる脂質異常症の表現型分類としてIV型は削除するようにとのご指摘をいただきました。

この点につき、確認いたしましたところ、ネフローゼ症候群で生じる脂質異常症について、多数例にて表現型分類している文献が、意外と見つかりません。少し古い文献(Jungst et al. CCA 168: 159-67, 1987)によりますと、NSの19症例中17症例が高脂血症を呈しており、その内訳はIIa型2例、IIb型9例、IV型6例であったと述べられており、IV型は決して稀ではないようです。本症候群における脂質異常症の基本病態として、肝臓からのVLDL産生過剰を想定しますと、原発性でいえばFCHLに類似しており、アポB含有リポ蛋白が増加しIIb型を中心にIV型もIIa型も呈しうる病態と考えられます。以上の通り、再検討の結果、IV型は削除せずに残させていただきました。

丁寧な査読をいただきまして、ありがとうございました先生からのコメントおよび書き込みを検討させていただきました。書き込みの大部分は、繰り返しを避けて簡潔にするようにとのアドバイスであり、修正の参考にさせていただきました。また言葉づかいについてもご意見いただいておりますが、一部好みの問題とも思われるものもあり、ご指摘を参考に WG メンバーで修正を検討いたしました。これら以外に、WG からの回答を明記すべきご指摘を、以下のよう
に CQ ごとに整理しました。

CQ1

1. CKD の CVD 「合併」は「併発」にせよ。
2. 一次予防、二次予防の意味が明確ではない。
3. 文献 6) と並べて、透析医学会の結果を引用すべきである。
4. Number needed to treat(NNT)は説明必要。
5. 高 TG 血症では Non-HDL-C で目標設定することが重要である。
6. 非絶食採血では non-HDL-C が（絶食時より）高値になるはずで、記載が矛盾する。
7. KDIGO Lipid Guideline で採用される Fire and forget 方式よりも Treat to target 方式の方が望ましい。

回答

1. 「合併」というと確かに「すでに有している」という印象を与えるため、新たに発症という意味を明らかにするために「併発」とされたものと思います。より明確にするために、「発症」とさせていただきます。
2. 一般的に、二次予防とはすでに有病しているものが再発・悪化することを予防するという意味で、一次予防とは未病であるものが初発することを防ぐという意味で使用されています。本ガイドラインの読者として、専門医クラスを想定していますので、これらの定義をこのガイドラインで改めて記載する必要はないと考えています。
3. 文献 6)は、ご指摘の日本透析医学会の統計調査委員会からの報告そのものであり、追加引用は必要なしと考えます。
4. 上記 2 と同様で、NNT についても説明不要と判断しています。
5. Non-HDL-C の有用性について御賛同いただきまして、ありがとうございました。
6. 確かに食後に TG は上昇いたしますが、TC や HDL-C はほとんど変化いたしません。そのために TC と HDL-C との差である Non-HDL-C も変化が認められません。意外な印象を与えるかもしれませんが、記載に矛盾はございません。
7. KDIGO の Lipid guideline が出ますと、Fire and forget 方式と Treat to target 方式のどちらが優れているかの議論が活発になると思います。現時点では、国内の諸学会の提示しているガイドラインが Treat to target 方式によるものであり、それに沿った推奨を行うのが妥当だと考えており、先生に御賛同いただけて感謝申し上げます。

CQ2

1. CKD におけるスタチンの効果(Palmer C et al. Ann Intern Med 2012; 157:263-275)、および CKD における脂質低下療法の効果(Upadhyay A et al. Ann Intern Med 2012; 157:251-262)のメタ解析論文を引用すべきである。
2. ステートメントで、「スタチン単独、およびスタチン・エゼチミブ併用」ではなく、「スタチン単独、あるいはスタチン・エゼチミブ併用」とすべきである。
3. フィブラートについてのステートメントは、「CDK ステージ 4, 5 では推奨されない」とすべきである。
4. フィブラートを話題にする場合、CKD ステージ 4,5 で高 TG を呈しやすいという背景を追加説明すべきである。
5. 高 TG 血症については薬物療法より食事療法を推奨することを記載すべき

である。

6. CKD ステージ G3B はステージ 3b とすべきである。

回答

1. ご指摘ありがとうございます。ガイドライン策定の全体ルールとして文献を 2011 年 7 月までのものに限定するように指定されており、ご指摘の 2 つのメタ解析は引用しておりませんでした。重要なメタ解析であると認識いたしておりますが、これらの引用の有無により、ガイドライン論旨に大きな変更は生じませんので、全体ルールに従い、引用は差し控えさせていただきます。
2. 「および」は「あるいは」に改めます。ご指摘ありがとうございました。なお、KDIGO Lipid Guideline では、ステージ 1-2 ではスタチン単独、3~5ND (5D を除く)ではスタチン・エゼチミブ併用を推奨しています。その背景として、後者では SHARP を受けた記述になっているためであり、前者は特に CKD ではない対象で多くの試験があるためです。
3. ご指摘はもつともです。「無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。」という推奨グレード D に該当しますので、グレードを変更し、否定的な書き方に改めます。
4. ご指摘を受け、解説にステージ 4 以降では高 TG をきたしやすいことを追加記載いたします。
5. 食事療法についても言及いたします。
6. CKD ステージ分類は重症度分類に更新されました。ご指摘どおり、G3B は G3b が正しいと思いますので、修正します。ただ、G を省略して「ステージ 3b」という記載が適切かどうか、WG では判断しかねます。G を省略した記載は「CKD 診療ガイド 2012」にも KDIGO の改訂版にも見つかりませんでした。ステージ G3b とのみ修正し、全体で整合性を検討させていただきます。

CQ3

1. 解説の第 1 段落で、脂質低下療法による蛋白尿減少、GFR 保持についての引用論文をつける必要がある。
2. 解説の第 3 段落は、第 1 段落の繰り返しである。

回答

1. 解説が全体として分量が多い場合は、解説の第1段落には全体の要約を記載するように、全体ルールで決まっていた。引用論文は、第2段落以下の各論部分で引用されておりますので、ここでは省略といたしました。
2. このご指摘も、上記の事情を反映しているものであり、ご了解いただきたく存じます。

パブリックコメント(日本腎臓学会会員)

清水不二雄:新潟県健康管理協会

回答:参考にした二次資料の記載方法が、本章だけ不整合であるとの指摘をいただき、記載を修正いたしました。ご指摘ありがとうございました。