

CKD患者における脂質管理を考える

JCHO埼玉メディカルセンター
腎臓内科
山路安義

CKD患者における脂質管理の問題につき、腎臓内科医の視点から解説を行いたい。CKD患者では、末期腎不全への進行のリスクが高いこと、心血管系合併のリスクが高いことが主たる問題である。1980年代のRatの実験では慢性腎不全における腎障害の進行を脂質管理が抑制することが示されたが、その後の臨床研究では脂質管理によるCKD進行抑制効果は明らかとならなかった。

ところが、2000年代に行われた糖尿病の患者でのフェノフィブラートの心血管系合併症の抑制効果検証を目的としたFIELD試験のサブ解析で、フェノフィブラートは投与直後にクレアチニン値の上昇を起こすが投与の中止によりクレアチニン値は低下すること、尿蛋白はコントロール群より低下する傾向にあること、より、ACEI/ARBと同様に腎保護作用が期待できるとする論文 (*Diabetologia* 2011 54:280) が発表された。しかしながら、1) 蛋白尿の減少効果は2年の時点で対照群との比較で観察された結果であり、投与直後から個々の患者で蛋白尿の減少を認めるACEI/ARBの効果と類似したものではないこと、2) ARBと異なり微量アルブミン尿から顕性アルブミン尿への進行抑制は認めないこと、3) 投与中止後のデータが得られたサブグループではフェノフィブラート群でコントロール群よりeGFR値が若干高かったことを腎機能保護作用としているが、95%が腎機能正常である全体での解析の結果であり、そもそもCKDの進行問題と関わるデータとは解釈できないものであること、さらに、投与終了時まで内服が継続できた群を対象としており脱落群のデータは示されていないこと、5%を占めるCKD群における腎機能推移のデータは提示されていないこと、より、この論文で提示されたデータによりフェノフィブラートにCKD症例での腎機能の保護を期待することは誤りであると考ええる。

また、別のメタ解析では末期腎不全への進行例がフェノフィブラート群で増加しなかったことを根拠に、CKDへの投与が安全であるとの主張がなされているが(*Diabetes Care* 2012 35:218)、FIELD試験では95%がeGFR 60以上の腎機能正常群を対象とした約5年の研究であり、5年で末期腎不全へ進行する症例はAKI・RPGNといった極めて特殊な原因によるものである。したがって末期腎不全症例数が同等であったことを根拠に、緩徐に進行するCKDの経過にフェノフィブラートが影響を与えないとの解釈は成り立たない。事実、ヘルシンキ地域におけるメタ解析ではフェノフィブラート群で腎機能の悪化が明らかとなっており(*Diabetes Care* 2010 33:215)、クレアチニン値の倍化もフェノフィブラート群では対照群の2倍と報告されている。

一方、パルモディアの臨床試験においては、腎機能正常、GFR低下群いずれにおいても投与開始によるGFRの低下の現象は観察されておらず (*J Atheroscler Thromb.* 2018 25:521, *Intern Med* 2021 60: 2741, *Int. J. Mol. Sci.* 2019 20:706)、またCK値の上昇の頻度もGFRの程度で差がないことも報告されており (*Int. J. Mol. Sci.* 2019 20:706)、パルモディアはフィブラート系薬剤ではあるが、その他のフィブラート製剤と異なり、GFR低下例において投与を回避する必要はない薬剤と考えている。

CKDの心血管系合併症抑制を目的とした脂質管理においてはスタチンの投与が原則である(*Ann Intern Med.* 2012 157: 263)。特に顕性腎症の糖尿病患者における心血管系合併症のリスクは急性心筋梗塞合併後の糖尿病患者よりも高いと想定されており(*Circulation.* 2004;110:921-927)、積極的なスタチン投与が好ましいと考える。また、CKD患者を対象としたスタチンへのezetimibeの追加投与のは、CKDを対象としたSHARP trialで有効性が示されており(*Lancet.* 2011 377(9784): 2181)、

コレステロールの低下は保存期CKDにおける心血管系合併症の抑制に有効であることは明らかと認識されている。

一般人と同様に、CKDの患者でも ApoproteinB高値、中性脂肪高値、HDL-C低値 TG/HDL-C高値は心血管系合併症のリスクとなることが報告されており (CJASN 15: 47–60, 2020)、また、FIELD試験のサブ解析でもGFR低下例で予防効果が高いことが示唆されているが、フィブラート系の薬剤の介入により予後が改善するか否かはいわゆるcontroversialな問題である。いくつかのRCTで有効性を示唆する結果がでているものの、有効性が明らかとならなかったRCTもある。近年、冠動脈閉塞狭窄によるイベントは 1) 血管壁での粥状硬化巣の形成 2) 粥状硬化巣の不安定化とその破綻 3) 破綻した粥状硬化巣での血栓形成、といった経緯をとると考えられている。低容量のスタチンの心血管系イベントの抑制効果が明らかとなるのは投与開始数年後からであるが(N Engl J Med 1996; 335:1001)、スタチンの高用量投与は投与開始直後から心血管系イベントを抑制することが知られている(N Engl J Med 2005;352:1425)。低用量スタチンは粥状硬化巣形成を抑制、高用量スタチンは粥状硬化巣形成の抑制に加え、粥状硬化巣の不安定化も抑制すると解釈するにより、この事実は説明可能と思われる。フィブラート系薬剤の心筋梗塞後の再発予防は数年後から認められることが報告されていることから(N Engl J Med 1999;341:410)、フィブラート系薬剤は粥状硬化巣の不安定化抑制効果は弱いものの、粥状硬化巣の拡大の抑制作用はあるのかもしれない。

近年、Mendelian Randomization という手法を用いたコホート研究が増えてきた。コホート研究において多変量解析や傾向スコアを用いて交絡因子を排除する手法があるが、未知のものも含め交絡因子を確実に排除するためにはランダム化が必要である。遺伝的な変異はランダムに分配されると考えられるが、ある危険因子Qが低値となる遺伝子変異が複数知られ、それらの変異を有する集団で心血管系合併症が少ないことが明らかとなれば、Qが独立した危険因子であり、その介入により予後の改善が期待できることになる。コホート研究でランダム化が可能という特色に加え、危険因子抑制の超長期の影響を捉えることができることも利点であるが、TGの低下をきたす複数の遺伝子変異で心血管系合併症発症リスクが低下することが示されている (Nat Genet. 2013 45: 1345、Clinical Chemistry 2014 60 737)。TG高値が心血管系合併症のリスクであることは明らかであり、5年程度のRCTで有効性が示されないとしても、副作用の少ない薬剤での長期の介入により、予後が改善する可能性は十分にあると考えている。