

透析患者における脂質代謝異常

庄司哲雄

大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学

key words : 透析, 慢性腎臓病, 脂質異常症, 動脈硬化

要旨

透析患者におけるリポ蛋白異常は, TG-rich リポ蛋白増加に特徴がある. 透析患者を含む慢性腎臓病 (CKD) 患者でも, 脂質異常は, 動脈壁肥厚, 壁硬化, 心血管イベントリスク高値と関連している. スタチンによるランダム化比較試験では, CKD ステージ3程度までなら CVD リスクを低下させるが, 現時点では透析患者でのエビデンスは不十分である.

1 はじめに

透析患者が心血管疾患のハイリスク群であることを最初に報告したのは, 1974年の Lindner らの NEJM 論文であった. 脂質異常症が動脈硬化の重要な危険因

子であるとの認識がある反面, コレステロールが高いほど死亡率が低いという逆説的な疫学データもあり, 戸惑う臨床家も多い. 本稿では, 透析患者における脂質プロファイルの特徴と代謝障害, 脂質と動脈硬化との関連, 脂質と心血管イベントとの関連, コレステロール・パラドックス, スタチンによる介入試験, および腎臓病患者に対する脂質管理のガイドラインについて概説する.

2 透析患者におけるリポ蛋白プロファイル

透析患者の特徴は, VLDL や IDL といった TG-rich リポ蛋白が貯留することであるが¹⁾, 空腹時高カイロミクロン血症はまれである (図 1). cholesterol-rich リポ蛋白である LDL や HDL は低下し, 血清総コレ

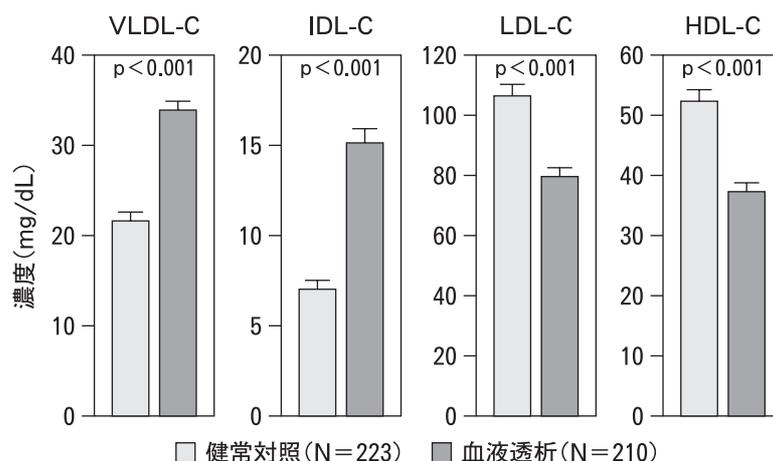


図 1 非糖尿病血液透析患者におけるリポ蛋白異常

腎不全では TG-rich リポ蛋白の異化障害により, VLDL と IDL の増加が特徴で, LDL や HDL は低下する. (文献 1 を改変引用)

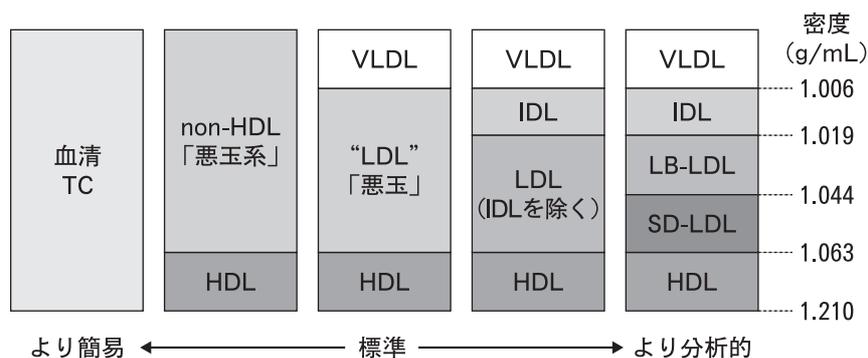


図2 血清リポ蛋白分画と non-HDL-C

non-HDL-C は、LDL と TG-rich リポ蛋白を合わせて評価する脂質指標である。

ステロールは低下する場合が多い。

カイロミクロンがない場合、血清総コレステロールは VLDL, IDL, LDL, HDL のもつコレステロールの合計になる (図 2)。通常「悪玉コレステロール」といえば LDL のコレステロール濃度を指す。しかし、VLDL や IDL という TG-rich リポ蛋白も動脈硬化促進的であるため、これらを加味した指標が求められていた。「悪玉系」リポ蛋白の総和として、「non-HDL コレステロール (non-HDL-C)」が最近よく用いられる。non-HDL-C は VLDL+IDL+LDL のコレステロールの総和であり、総コレステロール-HDL-C で簡単に計算できる。non-HDL-C は、一回の食事前後で変化しないため、採血のための標準的な絶食が困難な透析患者、インスリン治療中の糖尿病患者、夜診の患者などで有用性が高い。

3 透析患者におけるリポ蛋白代謝の変化

リポ蛋白代謝は三つの経路に分けて考えることができる。まず、経口摂取された脂質が小腸からカイロミクロンとして分泌される「外因性リポ蛋白経路」、次に肝臓で合成された脂質が超低比重リポ蛋白 (VLDL) として分泌され、中間比重リポ蛋白 (IDL)、低比重リポ蛋白 (LDL) へと代謝される「内因性リポ蛋白経路」、そして末梢組織から肝臓へコレステロールを回収する「コレステロール逆転送系」である。

透析患者では、肝臓からの VLDL 分泌は正常、VLDL から IDL への異化 (リポ蛋白リパーゼ=LPL が関与) に障害あり、と IDL から LDL への異化 (肝性トリグリセリドリパーゼ=HTGL が関与) に障害あり、LDL の異化 (LDL 受容体が関与) にも低下が示されている²⁾。

LPL 作用の低下について、透析で用いるヘパリンにより組織の LPL が枯渇する可能性が考えられていた。しかし、ヘパリン静注後血漿中の LPL 蛋白量は有意な低下を示さない³⁾。一方、LPL 活性化因子であるアポ C-II と阻害因子である C-III の比率は低下している。したがって、酵素である LPL 側よりも、むしろ基質である VLDL 側の「LPL 抵抗性」が重要であると考えられる⁴⁾。アポ C-III の増加は保存期腎不全患者でも認められる。

透析患者のヘパリン静注後血漿中の HTGL 蛋白量は著明に低下し³⁾、HTGL 量は血清イオン化 Ca 低下、副甲状腺ホルモン (PTH) 高値、女性、高齢と有意で独立した関連が示されている。

LDL 受容体活性が透析患者で低下している機序は明らかではないが、LDL の血中での滞留時間は延長し、健常対照で約 2.2 日に対し、約 4.5 日と 2 倍と報告²⁾されており、LDL 酸化変性などに関係している可能性がある。

透析患者におけるコレステロール逆転送系の障害は、HDL コレステロールの著明な低下³⁾からもうかがえる。しかし、末梢組織のコレステロールを逆転送系に引き込む initial acceptor である pre β -HDL レベルは、透析患者で高い⁵⁾。その理由は、pre β -HDL が、成熟型 HDL に変換する酵素である LCAT の活性が低下しているためである。

コレステロールエステル転送蛋白 (CETP) の作用で、HDL のコレステロールは VLDL の TG と交換され、HDL の TG は HTGL により分解される。透析患者の CETP 活性は低下あるいは亢進と、報告が一定しないが、VLDL が高値、HTGL 低値であり、HDL は TG-rich, cholesterol-poor に組成が変化している。

表1 CKDにおける脂質レベルと動脈壁変化との関連

対 象	動脈評価法	脂質との関連
非糖尿病透析患者+健常対照 (N=389) (J Am Soc Nephrol, 9; 1277-1284, 1998)	大動脈 PWV	non-HDL-Cと正関連 (VLDL, IDL, LDL とも)
非糖尿病腎不全(透析症例除外)+健常対照 (N=355) (Kidney Int, 65; 936-943, 2004)	大動脈 PWV	non-HDL-C と正関連
糖尿病透析患者+非糖尿病透析患者 (N=265) (J Am Soc Nephrol, 12; 2117-2124, 2001)	大動脈 PWV	non-HDL-C と正関連
糖尿病性腎症(透析症例除外)+健常対照 (N=626) (J Am Soc Nephrol, 17; 2245-2252, 2006)	大動脈 PWV	non-HDL-C と正関連
糖尿病透析+非糖尿病透析患者+腎症のない糖尿病+健常対照 (N=897) (Atherosclerosis, 153; 257-258, 2000)	頸動脈 IMT	non-HDL-C と正関連
透析前腎不全+維持透析+健常対照(すべて非糖尿病, N=757) (Kidney Int, 61; 2187-2192, 2002)	頸動脈 IMT	non-HDL-C と正関連

4 透析患者における脂質レベルと動脈硬化の関連

腎不全患者の動脈硬化を大動脈脈波速度 (PWV), あるいは頸動脈内膜中膜肥厚度 (IMT) で定量評価し, 脂質レベルとの関係を調べた. 表1に示すように, 非糖尿病透析患者の大動脈 PWV は, VLDL-C, IDL-C, LDL-C のいずれとも正の関連を示し, 特に IDL との関連が最も密接であった. また, これらリポ蛋白の合計である non-HDL-C とも独立した正の関連が認められた⁶⁾. 透析していない糖尿病性腎症 (CKD ステージ4まで) の解析でも, non-HDL-C との関連が有意であった⁷⁾. 頸動脈 IMT でみた検討^{8, 9)}でも, non-HDL-C と正の関連が認められる.

以上の結果から, 腎不全における脂質レベルと動脈硬化性変化の関係は, 一般住民における関係と同じ方向であると考えられる.

5 透析患者における脂質レベルと心血管イベントとの関連

日本透析医学会の「図説わが国の慢性透析療法の現況 (2004年12月31日現在)」掲載のデータによると, 年齢・性別・透析年数・糖尿病の有無で調整した心筋梗塞の新規発症リスクは, LDL-C 高値で高まり, LDL-C > 100 mg/dL で統計学的に有意となる. 逆に, HDL-C 低値で段階的にリスクは高まっている. さらに, TG 高値ほどリスクが高く, 200 mg/dL 以上で有意になっている. これらの結果は, 透析患者の脂質異常と心血管イベントとの関係は, 一般住民と同じ方

向であることを示している.

6 コレステロール・パラドックス

このように, 透析患者において脂質異常症 (特に non-HDL-C 高値) は動脈壁の変化と関連し, また心血管イベント発症の危険因子である. しかし, 透析患者では総コレステロールが高いほど死亡リスクが低いことが知られている. この奇妙な現象は, コレステロール・パラドックスと呼ばれるが, その機序は必ずしも明らかではない.

われわれは, 「心血管死亡」を「心血管イベント発症」と「イベント発症後の致死」の二段階に分けることで理解できるのではないかと提案している^{4, 10, 11)}. すなわち, 脂質異常は動脈壁変化を促進することで心血管イベント発症リスクを高めるが, 発症後に助かるかどうか (致死率) については, 栄養状態の影響が大きいものと考えられる. 栄養不良の患者では, コレステロールが低値になり, かつ致死率が高くなるため, 透析患者ではコレステロールが低いほど死亡率が高くなるものと考えている. このような考え方が正しければ, 脂質低下のみならず栄養改善が重要な課題になる.

7 4D 試験が示すこと

4D 試験¹²⁾は, CKD を対象としてスタチンで介入した最初のランダム化比較試験 (RCT) で, 現時点で透析患者におけるスタチン治療の唯一の RCT である. 2型糖尿病で透析中の 1,255 名を対象とし, 一次エンドポイントを心臓死, 非致死的心筋梗塞, および脳梗

表2 CKDにおけるスタチンによる心血管イベント抑制効果

研究 (用いたスタチン)	症例数と腎機能	イベント抑制効果 ハザード比(95% 信頼区間)	引用文献
4D 研究 (アトルバスタチン)	N=1,255 維持透析の2型糖尿病 (CKD stage 5Dのみ)	一次エンドポイント 0.92 (0.77~1.10) 非有意 心イベント合計 (二次エンド ポイント) 0.82 (0.68~0.99) 有意	Wanner C, et al.: N Engl J Med, 353; 238-248, 2005.
HPS サブ解析 (シンバスタチン)	N=1,329 S-Cr ($\mu\text{mol/L}$) 男性: 130~200 女性: 110~200 CKD stage 3相当	0.72 (記載なし) 有意	著者名なし Lancet, 360; 7-22, 2002.
ASCOT-LLA サブ解析 (アトルバスタチン)	N=6,517 微量アルブミン尿・蛋白尿 (+) かつ S-Cr < 200 $\mu\text{mol/L}$ CKD stage 1~3相当	0.61 (0.44~0.84) 有意	Sever PS, et al.: Lancet 361; 1149-1158, 2003.
PPP サブ解析 (プラバスタチン)	N=4,491 CKD stage 3のみ	0.77 (0.68~0.86) 有意	Tonelli M, et al.: Circula- tion, 110; 1557-1563, 2004.
30の臨床試験をまとめ たメタ解析 (フルバスタチン)	N=9,920 腎機能中等度~高度低下群 (CCr < 50 mL/min) 腎機能正常~軽度低下群 (CCr \geq 50 mL/min)	心臓死+心筋梗塞 腎機能中等度~高度低下群 HR 0.589, p=0.007 腎機能正常~軽度低下群 HR 0.70, p=0.009 冠動脈インターベンションの リスクは低下なし	Holdaas H, et al.: Int J Cardiol, 117; 64-74, 2007.

塞の複合エンドポイントとした。介入は、プラセボとアトルバスタチン 20 mg で、4年間追跡した。その結果、二次エンドポイントである総心イベントでは18%の有意なリスク低下が認められたものの、一次エンドポイントの低下は8%で統計学的には有意なものではなかった。

4D試験から何を学ぶべきか。まず、大きな脂質低下にもかかわらず、死亡率の増加は認められなかった点が重要で、観察コホートのデータのみに基づいて、「コレステロールを下げると死亡率が上がる」という懸念は払拭された。

二つ目は、40%のLDL低下によっても、糖尿病透析患者のCVDイベント抑制は期待通りに低下できなかったポイントである。動脈硬化が著しく進み、石灰化が問題になる対象では、この段階からの介入では手遅れという可能性がある。スタチンは非腎不全では30%程度のリスク低下を示すのに対し、透析患者におけるリスク低下率は一般よりも小さかった。スタチンを用いた大規模トライアルの対象のうち、CKDに該当する患者のみで検討したサブ解析によると、ステ

ージ3までのCKDであれば、一般とほぼ同じ程度のリスク低下が認められている(表2)。興味深いことに、腎障害のない患者のみではスタチンの効果が有意でなかったとのサブ解析¹³⁾もみられる。これらから、CKD早期(あるいはそれ以前)から心血管保護対策を講じることの重要性を示しているものと考えられる。複数の臨床試験に基づく考察が、より慎重なガイドライン策定に必要であり、現在進行中のAURORA、SHARP試験結果が待たれる。

8 透析患者の脂質管理ガイドライン

米国腎臓財団(NKF)が公表しているK/DOQIガイドライン¹⁴⁾では、透析患者は心血管疾患のハイリスク群であるから、脂質管理を厳格に行うべきであるとの原則に立ち、LDL-C < 100 mg/dL未滿、空腹時TG \geq 200 mg/dLの場合はnon-HDL-C < 130 mg/dLを目標値に掲げている(表3)。

日本腎臓学会のCKD診療ガイド¹⁵⁾では、LDL-C < 120 mg/dL、可能であれば < 100 mg/dLと記載されている。日本動脈硬化学会の診療ガイドラインでは、

表3 CKD成人における脂質管理のK/DOQIガイドライン

脂質異常	目標値	開始治療	治療強化	代替治療
TG \geq 500 mg/dL	TG $<$ 500 mg/dL	TLC	TLC+フィブラート or ニコチン酸	フィブラート or ニコチン酸
LDL 100~129 mg/dL	LDL $<$ 100 mg/dL	TLC	TLC+低容量スタチン	胆汁酸結合レジン or ニコチン酸
LDL \geq 130 mg/dL	LDL $<$ 100 mg/dL	TLC+低用量スタチン	TLC+最大用量スタチン	胆汁酸結合レジン or ニコチン酸
TG \geq 200 mg/dL and non-HDL-C \geq 130 mg/dL	non-HDL $<$ 130 mg/dL	TLC+低用量スタチン	TLC+最大用量スタチン	フィブラート or ニコチン酸

TLC: therapeutic lifestyle change (治療的生活習慣改善)

ここで、フィブラートはゲムフィプロジルを指しており、わが国では市販されていない。わが国で使用可能なクリノフィラート以外は腎排泄性であり、腎不全では使用禁忌である。

腎臓病がハイリスク群であるという特別扱いはない。われわれは、空腹時採血が事実上困難な透析患者の場合、随時採血で non-HDL-C $<$ 130 mg/dL のみを基準にするのがシンプルではないかと提案している¹⁶⁾。

9 透析患者における脂質管理の方法

生活習慣に問題のある患者では、まずその是正を考慮する。コレステロール、脂質摂取の制限が、総カロリー摂取の不足や低栄養をきたさないよう、注意することも重要である。

薬剤を用いる場合、LDL-C や non-HDL-C が高い場合にはスタチンが選択される。わが国でもプラバスタチン¹⁷⁾、シンバスタチン¹⁸⁾、フルバスタチン¹⁹⁾、アトルバスタチン²⁰⁾などの使用報告があり、安全に使用できたと報告されている。透析患者におけるスタチンの脂質低下作用の程度は、一般とほぼ同じであり、LDL 低下は 25~40% 程度である。

エゼチミブは、小腸でのコレステロール吸収を阻害する新規の薬剤で、海外ではCKDでの効果と安全性が報告されている。スタチンとの併用で、LDL をさらに 20% 程度低下させる。胆汁酸結合レジンは LDL-C 低下目的で処方されるが、単独ではTGを上昇させることがある。コレステミド 3g には塩酸セベラマー 3g と同程度の血清 P 低下作用がある²¹⁾。EPA 製剤で腎不全患者のレムナント低下作用が報告されている²²⁾。

腎不全では LPL 作用の不足による TG 上昇がみられるため、機序からはフィブラートが選択される。しかし、多くのフィブラートは腎排泄性であり、横紋筋融解症のリスクが高まるため、禁忌である。ニコチン

酸は、日本人では顔面紅潮や消化器症状が多く、少量から増量するなどの工夫を要する。いずれにしろ、これらの治療で透析患者の CVD リスクが低下するとのエビデンスはない。

TG の増加した透析患者では、われわれは non-HDL-C を計算して、これが高値であればスタチンを用いて管理を考慮している。

透析患者特有の点として、ダイアライザーの膜の種類により脂質レベルが変化する可能性があり、セルコース・トリアセテート膜は、アポ C-III を吸着除去し、TG を低下させるとの報告²³⁾がある。

10 おわりに

脂質異常症は動脈硬化の重要な危険因子である。また透析患者は特有の脂質異常を示す。にもかかわらず、介入試験によるエビデンスが乏しいのも事実である。透析治療期に入った患者では、栄養障害に対する対策に力点を移すべきものと考えられるが、栄養対策で予後が改善するという介入試験もない。さらなるエビデンスが求められるとともに、日常診療では、エキスパートオピニオンを参考にした対応が重要なものと考えられる。

文 献

- 1) Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, et al.: Atherogenic lipoprotein changes in the absence of hyperlipidemia in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. *Atherosclerosis*, 131; 229-236, 1997.
- 2) Ikewaki K, Schaefer JR, Frischmann ME, et al.: Delayed in vivo catabolism of intermediate-density lipoprotein and low-density lipoprotein in hemodialysis pa-

- tients as potential cause of premature atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25; 2615-2622, 2005.
- 3) Shoji T, Nishizawa Y, Nishitani H, et al.: Impaired metabolism of high density lipoprotein in uremic patients. *Kidney Int*, 41; 1653-1661, 1992.
 - 4) Shoji T, Nishizawa Y: Plasma lipoprotein abnormalities in hemodialysis patients—clinical implications and therapeutic guidelines. *Ther Apher Dial*, 10; 305-315, 2006.
 - 5) Miida T, Miyazaki O, Hanyu O, et al.: LCAT-dependent conversion of prebeta 1-HDL into alpha-migrating HDL is severely delayed in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 14; 732-738, 2003.
 - 6) Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, et al.: Intermediate-density lipoprotein as an independent risk factor for aortic atherosclerosis in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 9; 1277-1284, 1998.
 - 7) Kimoto E, Shoji T, Shinohara K, et al.: Regional arterial stiffness in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 17; 2245-2252, 2006.
 - 8) Shoji T, Emoto M, Tabata T, et al.: Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int*, 61; 2187-2192, 2002.
 - 9) Shoji T, Kawagishi T, Emoto M, et al.: Additive impacts of diabetes and renal failure on carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 153; 257-258, 2000.
 - 10) Nishizawa Y, Shoji T, Ishimura E, et al.: Paradox of risk factors for cardiovascular mortality in uremia: is a higher cholesterol level better for atherosclerosis in uremia? *Am J Kidney Dis*, 38; S 4-7, 2001.
 - 11) Shoji T, Nishizawa Y: Chronic kidney disease as a metabolic syndrome with malnutrition—need for strict control of risk factors. *Intern Med*, 44; 179-187, 2005.
 - 12) Wanner C, Krane V, Marz W, et al.: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*, 353; 238-248, 2005.
 - 13) Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al.: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive 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*, 361; 1149-1158, 2003.
 - 14) K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 41; I-IV, S 1-91, 2003.
 - 15) 日本腎臓学会: CKD 診療ガイド. *日腎誌*, 49; 755-870, 2007.
 - 16) 庄司哲雄: 糖尿病透析患者における脂質管理基準. *透析会誌*, 37; 1576-1578, 2004.
 - 17) Nishizawa Y, Shoji T, Emoto M, et al.: Reduction of intermediate density lipoprotein by pravastatin in hemo- and peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol*, 43; 268-277, 1995.
 - 18) Nishikawa O, Mune M, Miyano M, et al.: Effect of simvastatin on the lipid profile of hemodialysis patients. *Kidney Int*, 71(suppl); S 219-221, 1999.
 - 19) Ichihara A, Hayashi M, Ryuzaki M, et al.: Fluvastatin prevents development of arterial stiffness in haemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*, 17; 1513-1517, 2002.
 - 20) Ikejiri A, Hirano T, Murayama S, et al.: Effects of atorvastatin on triglyceride-rich lipoproteins, low-density lipoprotein subclass, and C-reactive protein in hemodialysis patients. *Metabolism*, 53; 1113-1117, 2004.
 - 21) Itoh K, Tanaka M, Hashiguchi J, et al.: Comparison of sevelamer hydrochloride with colestimide, administered alone or in combination with calcium carbonate, in patients on hemodialysis. *Ther Apher Dial*, 12; 126-132, 2008.
 - 22) Ando M, Sanaka T, Nihei H: Eicosapentanoic acid reduces plasma levels of remnant lipoproteins and prevents in vivo peroxidation of LDL in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 10; 2177-2184, 1999.
 - 23) Otsubo Y, Uchida Y, Yasumoto Y, et al.: Apo C-III is a potent factor on lipid abnormalities in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 4; 375, 1993 (Abstract).