

# 血液透析患者におけるコレステロール合成・吸収と心血管リスク

庄司哲雄

大阪市立大学大学院医学研究科老年血管病態学

key words : コレステロール吸収, コレステロール合成, 透析, 心血管リスク, コホート研究

## 要 旨

透析患者では、肝臓でのコレステロール合成や小腸からのコレステロール吸収に変調をきたし、心血管疾患 (CVD) リスク上昇に関連している可能性がある。本研究では、維持血液透析患者 518 人と、年齢・性に差のない健常対照群 114 人を対象に、血清 lathosterol (Latho) 濃度および campesterol (Campe) 濃度を測定し、透析患者のコレステロール代謝の特徴を明らかにし、またこれらのコレステロール代謝マーカーが透析患者の CVD リスクを予測するかどうかを 5 年間の前向きコホートで検討した。健常対照群に比較し、透析患者では血清 Latho 濃度 (コレステロール合成マーカー) は有意に低値で、血清 Campe 濃度 (コレステロール吸収マーカー) は有意に高値であった。透析患者において Campe 濃度と CVD 発症に関連は認められなかったが、Latho 低値と CVD 高リスクとが有意に関連した。以上より、透析患者ではコレステロール代謝に変調をきたしていること、およびコレステロール合成低下が CVD 発症の独立した予測因子であることが示された。

## 緒 言

透析患者では心血管疾患 (CVD) 発症リスクが高く、脂質代謝の関与が考えられる。体内のコレステロールの In-Out バランスを考えると、In は主に肝臓での合成と小腸からの吸収からなり、Out はコレステロ

ールから胆汁酸への代謝が重要である。コレステロールの合成と吸収について、透析患者では合成が低下し吸収が亢進しているとの報告が二つある<sup>1,2)</sup>。また、我々は<sup>3)</sup>未透析 2 型糖尿病において、eGFR が低値な患者でコレステロール合成低値、吸収高値となることを報告している。これらのコレステロール代謝の変調が予後に関与するかどうかについては、Rogacev らの 113 人の透析患者を 3.4 年追跡した小規模なコホート研究があるだけで、それにはコレステロール吸収亢進が総死亡の予測因子であったと報告されているのみで、CVD リスクとの関連は不明である。

そこで本研究では、透析患者におけるコレステロール代謝の特徴を検討し、CVD 発症リスクとの関連を検討した。

## 1 対象・方法

対象は DREAM コホート<sup>4,5)</sup>に参加した維持血液透析患者 518 人、および年齢・性に差のない健常対照群 114 人である。血清 lathosterol (Latho) 濃度と campesterol (Campe) 濃度をガスクロマトグラフィ法で測定し、それぞれコレステロール合成、吸収のマーカーとした。定量下限値はいずれも 1 μg/mL であり、これ以下の値は 1 μg/mL と取り扱った。透析患者は 5 年間追跡し、その間の CVD 発症を記録した。ベースラインの Latho 濃度、Campe 濃度が CVD 発症を予測するかどうか Kaplan-Meier 法および多変量 Cox モデルで解析した。

## 2 結果

健常対照群に比較し、透析患者の Latho 濃度は有意に低値（中央値 3.2 vs. 1.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）で、Campe 濃度は有意に高値（中央値 3.2 vs. 4.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）であった。

透析患者を Latho 濃度（単位  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）で、低値（1以下）、中値（1.1~1.6）、高値（1.7以上）の3群に分けて Kaplan-Meier 曲線を描くと、Latho 低値ほど CVD リスクが高かった。多変量 Cox モデルで年齢、性別、糖尿病、透析年数、CVD 既往歴に対して調整後の Latho 高値群に対するハザード比は中値群で 1.51（0.98~2.32）、低値群で 1.79（1.21~2.72）であった。一方、Campe 濃度を3群（単位  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で、低値（4以下）、中値（4.1~5.4）、高値（5.5以上））に分けて Kaplan-Meier 曲線を描いても Campe 濃度と CVD リスクとの関連は有意ではなかった。多変量 Cox モデルにて同上の因子に対して調整後も、Campe 濃度と CVD リスクとの間には有意な関連は認められなかった。

## 3 考察

透析患者と健常対照群との比較から、透析患者ではコレステロール代謝は合成低下、吸収亢進となっていることが示され、先行研究に合致する結果であった。

コホート研究の部分では、血清 Latho 低値が透析患者の CVD の独立した予測因子となることが示された。総死亡をエンドポイントとした既報では、コレステロール吸収亢進が総死亡の予測因子であることが示されており、今回の結果は若干異なる結果であった。本コホートで総死亡をエンドポイントに追加解析したところ、血清 Latho 低値は有意に予測したのに対し、血清 Campe は総死亡との関連を示さなかった。研究間で異なった結果となる理由は明らかではないものの、コレステロール代謝の変調が透析患者の adverse events の予測因子となるという点は共通している。

ただし、これらの研究は観察コホート研究であり、

因果関係を示すものではない。透析患者において、コレステロール合成や吸収を変化させることで CVD リスク低下が可能かどうかを明らかにするには、介入試験が必要である。

## 結語

本研究では次の2点が明らかとなった。

- ① 透析患者ではコレステロール合成が低下、吸収が亢進し、コレステロール代謝に変調をきたしている。
- ② 透析患者ではコレステロール合成低下は CVD 高リスクと関連する独立した予測因子である。

本研究の一部は、第47回日本動脈硬化学会総会・学術集会（2015年7月9~10日、仙台）にて発表した（プログラム・抄録集248頁）。また、この研究は平成26年度日本透析医会公募研究助成によってなされた。

## 文献

- 1) Rogacev KS, Pinsdorf T, Weingartner O, et al. : Cholesterol synthesis, cholesterol absorption, and mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7 : 943-948.
- 2) Fukushima M, Miura S, Mitsutake R, et al. : Cholesterol metabolism in patients with hemodialysis in the presence or absence of coronary artery disease. *Circ J.* 2012; 76 : 1980-1986.
- 3) Sonoda M, Shoji T, Kimoto E, et al. : Kidney function, cholesterol absorption and remnant lipoprotein accumulation in patients with diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 2014; 21 : 346-354.
- 4) Kakiya R, Shoji T, Hayashi T, et al. : Decreased serum adrenal androgen dehydroepiandrosterone sulfate and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27 : 3915-3922.
- 5) Shoji T, Kakiya R, Hayashi T, et al. : Serum n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acid profile as an independent predictor of cardiovascular events in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62 : 568-576.