

HDL コレステロールサブクラスと、慢性腎臓病進行、動脈硬化および Klotho との関係についての研究

神田英一郎*1 藍 真澄*2 岡崎三代*3 吉田雅幸*4 前田益孝*5

*1 東京共済病院腎臓内科 *2 東京医科歯科大学医学部附属病院保険医療管理部 *3 東京医科歯科大学名誉教授
*4 東京医科歯科大学生命倫理研究センター *5 JA とりで総合医療センター腎臓内科

key words : HDL コレステロール, Klotho, FGF23, 慢性腎臓病, 動脈硬化

要 旨

慢性腎臓病患者にはリポ蛋白の代謝異常が生じる。リポ蛋白サブクラスと末梢動脈硬化の関係を調査するため、ステージ4から5の患者71人を対象とした前向き観察研究を行った。ステージ4群のsmall HDL粒子数はステージ5群より多かった。ステージ4群ではvery small HDLのコレステロール濃度割合はeGFR低下率と負に、ABIと正に関係した。ステージ5群ではvery small HDL粒子数はs- α -Klothoと正の関係にあった。HDLサブクラスの役割はステージ毎に異なる可能性がある。

1 目 的

脂質異常症およびCKD-mineral and bone disorder (CKD-MBD)のため慢性腎臓病(CKD)患者には動脈硬化が生じやすく、心血管疾患(CVD)が生じる危険が高い。

脂質プロファイルの異常は、尿蛋白量やCKDステージによって異なる。ステージ3以降では、カイロミクロン(CM)や超低比重リポ蛋白(very-low-density lipoproteins; VLDLs)は上昇する^{1,2)}。またCKD患者では、低比重リポ蛋白(low-density lipoprotein cholesterol; LDL)濃度が正常値範囲内であっても、small

dense LDLコレステロール濃度は高く、large LDLコレステロール濃度は低い³⁻⁵⁾。さらに、高比重リポ蛋白コレステロール(high-density lipoprotein; HDL)濃度は低い。原始型HDL中のコレステロールは、lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT)によってエステル化され、粒子の中心に集まってコアとなり、形状は球形となってHDL3となる。さらに、エステル化されたコレステロールはコアへ移行し、HDL2となる。

CKD-MBDはCKD早期から生じ、Klotho濃度の低下およびfibroblast growth factor 23 (FGF23)濃度の上昇を伴う⁶⁾。横断的研究では、FGF23濃度はHDLコレステロール濃度と逆相関していたと報告されている⁷⁾。また、KLOTHO遺伝子の機能不全バリエーションは、HDLコレステロール濃度と逆相関すると報告されている^{8,9)}。

一般集団では、HDLはCVDのリスクを減少する。しかしながら、CKD患者では、HDLは必ずしも生命予後に関係していない¹⁰⁾。これは、リポ蛋白のコレステロール濃度だけでなく、リポ蛋白のサブクラスが影響している可能性がある。リポ蛋白の役割を評価するためには、リポ蛋白コレステロール濃度およびリポ蛋白の粒子サイズが必要である。我々は、リポ蛋白の20分画(CM2分画、VLDL5分画、LDL6分画、HDL7分画)の分析が可能な高速液体クロマトグラフィー法

Association of high-density lipoprotein subclasses with chronic kidney disease progression, atherosclerosis, and klotho

Department of Nephrology, Tokyo Kyosai Hospital

Eiichiro Kanda

Department of Insured Medical Care Management, Graduate School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

Masumi Ai

Professor emeritus, Tokyo Medical and Dental University

Mitsuyo Okazaki

(high-performance gel permeation chromatography; HPGPC)を開発し、これを用いて、腹膜透析患者における脂質プロファイルと動脈硬化の関係を報告した¹¹⁻¹³⁾。本研究では、CKD患者の脂質プロファイルと、CKD進行、ankle-brachial index (ABI)、CKD-MBD関係因子(Klotho, FGF23)との関係を調査した。

2 方法

本研究は、東京共済病院およびJAとりで総合医療センターに通院中のCKD患者を対象とした前向きコホート研究である。追跡期間は6カ月間であった。患者背景(年齢、性別、合併症)を調査し、ABIおよび空腹時の血液検査を測定した。血清可溶性 α -Klotho(Klotho)とFGF23濃度は、スカイライトバイオテックにて測定した(human soluble α -Klotho assay kit, Immuno-Biological Laboratories Co., Gunma, Japan; FGF-23 ELISA Kit, Kainosu laboratories Inc., Tokyo, Japan)。脂質プロファイルはHPGPCを用いて測定した¹¹⁻¹³⁾。

解析した分画は、CM [Fraction (F)1, F2], large VLDL (F3-F5), medium VLDL (F6), small VLDL (F7), large LDL F8, medium LDL F9, small LDL F10, very small LDLs (F11, F12), very large HDLs (F14, F15), large HDL F16, medium HDL F17, small HDL F18, very small HDLs (F19, F20)である。本解析のmedium, small, and very small LDLs (F9-F13)は、small dense LDL particlesに相当する¹¹⁾。また、very large HDLs (F14, F15), large HDL (F16), およびmedium HDL (F17)はHDL2に、small HDL (F18)およびvery small HDL (F19, F20)はHDL3に相当する¹³⁾。

総コレステロール濃度に対する各分画のコレステロール濃度の割合は、コレステロール割合(%)=各リポ蛋白分画のコレステロール濃度(mg/dl)/総コレステロール濃度(mg/dl) \times 100として求めた。糸球体濾過率(estimated glomerular filtration rate; eGFR)は、日本腎臓学会で提唱されている推算式を使用した¹⁴⁾。eGFR decline (ml/min/1.73m²/month)は最小二乗法で求め、eGFR変化率(%/year)はeGFR decline/開始時eGFR \times 12で算出した。eGFR変化率の負の値は腎機能が低下することを示す。急速な腎機能低下を、

-30%/year以上のeGFR変化率とした。

正規分布していない変数は、自然対数変換を行い解析に用いた。群間比較は、カイ二乗検定、独立2標本のt検定、マン・ホイットニーのU検定を適宜行った。リポ蛋白の各分画におけるコレステロール割合とリポ蛋白粒子数の、CKDステージ4群と5群の比較は、年齢、性別、DMの有無、尿タンパク濃度、そしてスタチンの使用で調整した重回帰分析で行った。リポ蛋白の各分画での、eGFR変化率とコレステロール割合、ないしリポ蛋白粒子数の関係は、単回帰分析で統計学的に有意な因子を調整因子とした重回帰分析で解析した。急速な腎機能低下とコレステロール割合ないしリポ蛋白粒子数の関係は、単変量ロジスティック回帰分析で関係性を認めた変数で調整した多変量ロジスティック回帰分析で検討した。同様に、コレステロール割合ないしリポ蛋白粒子数とln (ABI), ln (Klotho), ln (FGF23)の関係を重回帰分析で検討した。

3 結果

3-1 CKDステージとリポ蛋白分画

71人の患者が解析対象となった。ステージ4群とステージ5群は、それぞれ36人と35人であった(表1)。リポ蛋白コレステロールと中性脂肪の濃度に有意差を認めなかった(表2)。各リポ蛋白分画のコレステロール割合を比較したところ、CM (F1, 2)およびlarge VLDL (F3)のコレステロール割合は、ステージ5群よりもステージ4群のほうが高かった(表3, 図1)。Small HDL (F18)のコレステロール割合は、統計学的優位ではなかったが、ステージ5よりもステージ4のほうが高かった。また、small VLDL (F7)とlarge LDL (F8)のコレステロール割合はステージ5群よりもステージ4群のほうが低かった。背景因子で調整したところ、F2とF3のコレステロール割合は、ステージ4群とステージ5群の間に有意差を認めた(F2 : p=0.029, F3 : p=0.008)。

Large VLDL (F3, F4, F5)およびsmall HDL (F18)のリポ蛋白粒子数は、ステージ4群のほうがステージ5群よりも多く、背景因子で調整後も有意であった(F3 : p=0.0007, F4 : p=0.0016, F5 : p=0.0043, F18 : p=0.0073)(表4, 図2)。

表 1 患者背景

| | 全 体 | ステージ 4 群 | ステージ 5 群 | <i>p</i> |
|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|----------|
| 人 数 | 71 | 36 | 35 | |
| 年 齢 | 75±11.1 | 76.9±9.6 | 73.1±12.4 | 0.16 |
| 男性 (%) | 50 (70.42) | 29 (80.56) | 21 (60) | 0.058 |
| 糖尿病 (%) | 17 (23.94) | 8 (22.22) | 9 (25.71) | 0.73 |
| CVD (%) | 24 (33.8) | 13 (36.11) | 11 (31.43) | 0.68 |
| BMI (kg/m ²) | 22.4±3.8 | 22.9±3.4 | 21.8±4.1 | 0.22 |
| eGFR (ml/min/1.72m ²) | 17.2±8.3 | 23.9±5.9 | 10.2±2.8 | 0.0001* |
| 尿蛋白 (g/gcr) | 1.9±2.5 0.99 (0.32, 2.29) | 0.9±1 0.565 (0.205, 1.065) | 2.9±3.1 1.65 (0.8, 3.98) | 0.0001* |
| カルシウム (mg/dl) | 9.3±0.7 | 9.5±0.5 | 9.1±0.7 | 0.0062* |
| リン (mg/dl) | 3.9±0.9 | 3.4±0.6 | 4.5±0.9 | 0.0001* |
| Intact PTH (pg/ml) | 247.7±269.1 162 (103.1, 257) | 134.6±57.2 126 (99.85, 172.85) | 364±343.9 220.2 (126.8, 518.6) | 0.0004* |
| 25-hydroxy vitamin D (ng/ml) | 20.7±10.2 | 24±11.1 | 15.7±6.1 | 0.002* |
| FGF23 (pg/mL) | 269.7±356.2 124.8 (81, 257) | 98.7±60.2 89.45 (72, 113.2) | 445.5±441.2 246.6 (165.7, 654.2) | 0.0001* |
| 可溶性 α -Klotho (pg/mL) | 509.4±147.6 494 (405.8, 584.1) | 473.9±121.4 480.9 (386.025, 535.7) | 546±164.3 551.4 (432.2, 661.8) | 0.053 |
| ABI | 1.1±0.1 1.09 (1, 1.14) | 1.1±0.1 1.09 (1.03, 1.145) | 1±0.2 1.07 (0.995, 1.14) | 0.39 |
| ARB 使用 (%) | 47 (66.2) | 22 (61.11) | 25 (71.43) | 0.36 |
| スタチン使用 (%) | 25 (35.21) | 17 (47.22) | 8 (22.86) | 0.032* |
| 沈降炭酸カルシウム使用 (%) | 5 (7.04) | 0 (0) | 5 (14.9) | 0.019* |
| ビタミン D 使用 (%) | 22 (30.99) | 11 (30.56) | 11 (31.43) | 0.94 |

数値は平均±SD で表記している。尿蛋白, intact PTH, FGF23 そして可溶性 α -Klotho は中央値と四分位範囲で表記している。群間比較は、カイ二乗検定, 独立 2 標本の t 検定, マン・ホイットニーの U 検定を適宜行った。*: $p < 0.05$ 。

略語: CVD: cardiovascular disease, BMI: body mass index, eGFR: estimated glomerular filtration rate, PTH: parathyroid hormone, FGF23: fibroblast growth factor 23, ABI: ankle-brachial index, ARB: angiotensin II receptor blocker。

表 2 リポ蛋白コレステロールと中性脂肪値

| | 全 体 | ステージ 4 群 | ステージ 5 群 | <i>p</i> |
|------------------|------------|------------|------------|----------|
| 総コレステロール (mg/dl) | 169.9±36 | 176.9±39.8 | 162.7±30.6 | 0.096 |
| VLDL-C (mg/dl) | 36.8±14.9 | 39.5±18 | 34.1±10.4 | 0.13 |
| LDL-C (mg/dl) | 80.9±21.1 | 81.9±22.8 | 79.9±19.5 | 0.7 |
| HDL-C (mg/dl) | 48.4±15.3 | 50.6±16.5 | 46.2±13.9 | 0.23 |
| 中性脂肪 (mg/dl) | 146.3±91.5 | 162.2±86.3 | 129.9±94.9 | 0.14 |

数値は平均±SD で表記している。群間比較は独立 2 標本の t 検定で行った。

略語: VLDL-C: very-low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol。

3-2 CKD 進行とリポ蛋白分画

eGFR 変化率は, ステージ 5 群のほうがステージ 4 群よりも速かった (表 5)。ステージ 4 群では, eGFR 変化率は, very small HDL (F19) のコレステロール割合やリポ蛋白粒子数に負の関係にあった (表 6)。また, ステージ 5 群では, large HDL (F16) と medium HDL (F17) のリポ蛋白粒子数は, eGFR 変化率

に負に関係する傾向があった。また, ステージ 4 群で, very small HDL (F19) の割合の増加は急速な腎機能低下の危険因子であり, オッズ比 (OR) 7.102 (95% confidence interval (CI) 1.047, 48.163), adjusted OR 7.813 (95% CI 1.056, 57.797) であった。ステージ 5 群では, コレステロール割合ないしリポ蛋白粒子数との関係を認めなかった。

表3 リポ蛋白分画のコレステロール割合

| Class | Subclass | Fraction | 全 体 | ステージ4群 | ステージ5群 | p |
|-------|----------------|----------|------------|------------|------------|--------|
| CM | | F1 (%) | 1.51±1.72 | 1.92±1.84 | 1.1±1.51 | 0.044* |
| | | F2 (%) | 0.68±0.58 | 0.84±0.64 | 0.51±0.48 | 0.016* |
| VLDL | Large VLDL | F3 (%) | 1.71±0.93 | 2±1.01 | 1.41±0.74 | 0.006* |
| | | F4 (%) | 2.41±1.3 | 2.69±1.42 | 2.11±1.11 | 0.061 |
| | | F5 (%) | 7.93±2.45 | 8.38±2.82 | 7.47±1.94 | 0.12 |
| | Medium VLDL | F6 (%) | 4.85±1.73 | 4.62±1.97 | 5.09±1.43 | 0.26 |
| | Small VLDL | F7 (%) | 4.34±1.09 | 3.99±0.93 | 4.7±1.15 | 0.005* |
| LDL | Large LDL | F8 (%) | 14.31±3.4 | 13.33±3.34 | 15.32±3.2 | 0.013* |
| | Medium LDL | F9 (%) | 21.42±3.01 | 21.1±3.11 | 21.75±2.92 | 0.37 |
| | Small LDL | F10 (%) | 8.4±2.51 | 8.38±2.56 | 8.41±2.49 | 0.96 |
| | Very small LDL | F11 (%) | 2.54±0.76 | 2.46±0.68 | 2.61±0.83 | 0.42 |
| | | F12 (%) | 0.21±0.2 | 0.17±0.17 | 0.25±0.21 | 0.094 |
| | | F13 (%) | 0.56±0.13 | 0.57±0.15 | 0.55±0.11 | 0.66 |
| HDL | Very large HDL | F14 (%) | 0.24±0.19 | 0.26±0.24 | 0.22±0.13 | 0.37 |
| | | F15 (%) | 1.83±1.36 | 1.82±1.45 | 1.84±1.29 | 0.94 |
| | Large HDL | F16 (%) | 8±5.83 | 7.67±6.84 | 8.34±4.64 | 0.63 |
| | Medium HDL | F17 (%) | 8.95±2.89 | 9.22±3.26 | 8.68±2.48 | 0.43 |
| | Small HDL | F18 (%) | 7.42±2.49 | 7.95±2.71 | 6.88±2.15 | 0.071 |
| | Very small HDL | F19 (%) | 2.01±0.55 | 1.97±0.57 | 2.05±0.53 | 0.58 |
| | | F20 (%) | 0.67±0.15 | 0.65±0.13 | 0.69±0.17 | 0.21 |

数値は平均±SD で表記している。群間比較は独立2標本のt検定で行った。* : p<0.05.

略語 : CM : chylomicron, VLDL : very-low-density lipoprotein, LDL : low-density lipoprotein, HDL : high-density lipoprotein.

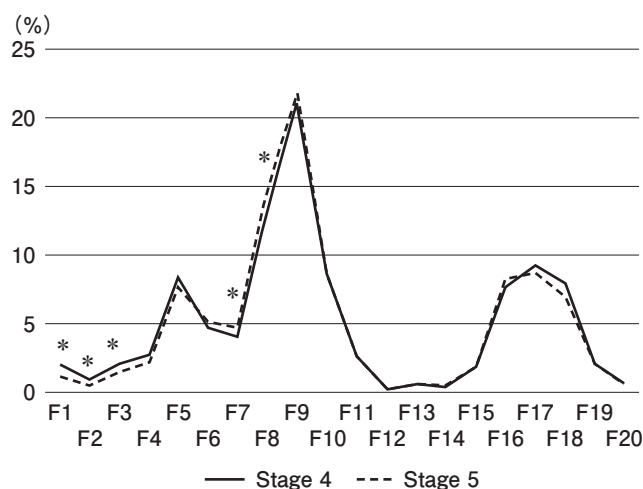


図1 コレステロール割合の分布

各リポ蛋白分画のコレステロール割合の平均値を示す。群間比較を独立2標本のt検定で行った (* : p<0.05).

略語 : F1-20, Fractions 1-20.

3-3 ABI とリポ蛋白分画

ABI とコレステロール割合ないしリポ蛋白粒子数との関係を検討した(表7)。ステージ4群では, ln (ABI) と very small HDL (F19) に正の関係を認めた。ステージ5群では, medium VLDL (F6) のコレステロール割合と負の関係を認めた。また, ln (ABI) は, ステージ4群では, small HDL (F18) と very small

HDL (F19) のリポ蛋白粒子数と正の関係にあり, ステージ5群では, large VLDL (F5) と medium VLDL (F6) のリポ蛋白粒子数と負の関係にあった。

3-4 CKD-MBD 関連指標との関係

ステージ4群では, ln (Klotho) とコレステロール割合, ないしリポ蛋白粒子数に関係は認められなかつ

表 4 リポ蛋白粒子数

| Class | Subclass | Fraction | 全 体 | ステージ 4 群 | ステージ 5 群 | p |
|-------|----------------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|--------|
| VLDL | Large VLDL | F3 (nM) | 3.3±2.34 | 4.16±2.63 | 2.42±1.6 | 0.001* |
| | | F4 (nM) | 9.1±5.53 | 10.89±6.12 | 7.25±4.19 | 0.005* |
| | | F5 (nM) | 33.74±13.39 | 37.32±15.21 | 30.05±10.17 | 0.021* |
| | Medium VLDL | F6 (nM) | 46.6±18.65 | 46.3±21.46 | 46.91±15.56 | 0.89 |
| | Small VLDL | F7 (nM) | 52.19±15.62 | 50.72±16.65 | 53.7±14.58 | 0.43 |
| LDL | Large LDL | F8 (nM) | 215.87±64.66 | 210.86±73.84 | 221.03±54.24 | 0.51 |
| | Medium LDL | F9 (nM) | 492.75±118.43 | 501.51±130.02 | 483.74±106.34 | 0.53 |
| | Small LDL | F10 (nM) | 223.37±75.93 | 229.01±77.24 | 217.56±75.25 | 0.53 |
| | Very small LDL | F11 (nM) | 77.62±26.07 | 77.91±24.03 | 77.32±28.36 | 0.92 |
| | | F12 (nM) | 10.65±9.01 | 10.34±8.7 | 10.97±9.43 | 0.77 |
| | | F13 (nM) | 36.62±12.16 | 38.9±14.34 | 34.28±9.03 | 0.11 |
| HDL | Very large HDL | F14 (nM) | 24.05±23.4 | 27.88±30.22 | 20.11±12.47 | 0.16 |
| | | F15 (nM) | 274.86±201.45 | 278.66±208.91 | 270.95±196.45 | 0.87 |
| | Large HDL | F16 (nM) | 1934.1±1336.39 | 1878.26±1540.09 | 1991.53±1108.41 | 0.72 |
| | Medium HDL | F17 (nM) | 3444.14±878.92 | 3613.54±887.22 | 3269.89±847.64 | 0.1 |
| | Small HDL | F18 (nM) | 4733.74±1274.93 | 5194.57±1378.55 | 4259.76±966.5 | 0.002* |
| | Very small HDL | F19 (nM) | 2190.36±498.55 | 2208.54±497.77 | 2171.66±505.92 | 0.76 |
| | | F20 (nM) | 891.95±228.19 | 873.83±171.2 | 910.58±276.27 | 0.5 |

数値は平均±SD で表記している。群間比較は独立 2 標本の t 検定で行った。* : p<0.05.
略語 : VLDL : very-low-density lipoprotein, LDL : low-density lipoprotein, HDL : high-density lipoprotein.

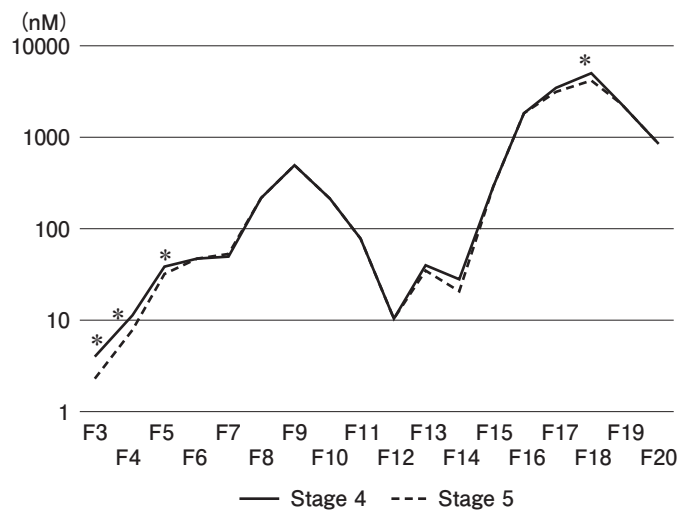


図 2 リポ蛋白粒子数の分布

各リポ蛋白分画の粒子数の平均値を示す。群間比較を独立 2 標本の t 検定で行った (* : p<0.05).

略語 : F1-20, Fractions 1-20.

表 5 CKD の進行

| | 全 体 | ステージ 4 群 | ステージ 5 群 | p |
|-------------------|------------|------------|------------|---------|
| eGFR 変化率 (%/year) | -23.3±30.5 | -15.7±29.6 | -31.0±29.9 | 0.034* |
| 急速な腎機能低下 (%) | 18 (25.35) | 4 (11.11) | 14 (40.0) | 0.0051* |

数値は平均±SD で表記している。群間比較は独立 2 標本の t 検定ないしカイ二乗検定で行った。* : p<0.05.
略語 : eGFR : estimated glomerular filtration rate, 急速な腎機能低下 : -30%/year より速い eGFR 変化率.

表6 eGFR 変化率とコレステロール割合ないしリポ蛋白粒子数の関係

| Fraction | コレステロール割合 | | | | リポ蛋白粒子数 | | | |
|----------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | ステージ4群 | | ステージ5群 | | ステージ4群 | | ステージ5群 | |
| | Univariate | Multivariate | Univariate | Multivariate | Univariate | Multivariate | Univariate | Multivariate |
| F1 | -4.09 (2.68) 0.14 | -4.25 (2.51) 0.1 | 5.14 (3.34) 0.13 | 1.49 (4.26) 0.73 | | | | |
| F2 | -7.32 (7.87) 0.36 | -8.45 (7.42) 0.26 | 20.38 (10.3) 0.056 | 14.19 (13.19) 0.29 | | | | |
| F3 | -2.46 (5.01) 0.63 | -2.99 (4.79) 0.54 | 16.75 (6.41) 0.013* | 14.9 (7.81) 0.066 | -1.53 (1.91) 0.43 | -1.69 (1.81) 0.36 | 4.65 (3.15) 0.15 | 4.95 (3.84) 0.21 |
| F4 | -1.44 (3.57) 0.69 | -1.49 (3.45) 0.67 | 11 (4.27) 0.015* | 9.09 (4.59) 0.057 | -0.71 (0.82) 0.4 | -0.66 (0.79) 0.41 | 1.6 (1.21) 0.19 | 1.63 (1.28) 0.21 |
| F5 | 1.07 (1.8) 0.56 | 1.36 (1.73) 0.44 | 5.8 (2.48) 0.026* | 4.84 (2.41) 0.055 | -0.11 (0.33) 0.75 | 0.014 (0.34) 0.97 | 0.62 (0.5) 0.22 | 0.6 (0.46) 0.2 |
| F6 | 1.12 (2.58) 0.67 | 1.57 (2.53) 0.54 | 2.2 (3.62) 0.55 | 5.21 (3.43) 0.14 | -0.017 (0.24) 0.94 | 0.051 (0.24) 0.83 | -0.15 (0.33) 0.65 | 0.14 (0.32) 0.67 |
| F7 | 7.34 (5.34) 0.18 | 7.17 (5) 0.16 | -6.75 (4.38) 0.13 | -1.59 (4.7) 0.74 | 0.18 (0.3) 0.55 | 0.25 (0.29) 0.4 | -0.78 (0.33) 0.02* | -0.4 (0.38) 0.3 |
| F8 | 2.47 (1.46) 0.1 | 2.66 (1.4) 0.066 | -2.34 (1.57) 0.15 | -0.4 (1.76) 0.82 | 0.064 (0.068) 0.35 | 0.081 (0.063) 0.21 | -0.21 (0.089) 0.028* | -0.11 (0.11) 0.31 |
| F9 | 1.99 (1.6) 0.22 | 1.9 (1.56) 0.23 | -1.61 (1.76) 0.37 | 1.29 (1.86) 0.49 | 0.029 (0.039) 0.46 | 0.035 (0.036) 0.34 | -0.077 (0.047) 0.11 | -0.015 (0.053) 0.78 |
| F10 | -1.46 (1.97) 0.46 | -1.54 (1.87) 0.42 | 2.05 (2.06) 0.33 | 2.66 (2.06) 0.21 | -0.025 (0.066) 0.7 | -0.022 (0.063) 0.72 | 0.0089 (0.069) 0.9 | 0.043 (0.068) 0.53 |
| F11 | -9.4 (7.27) 0.21 | -7.9 (6.96) 0.26 | 5.97 (6.14) 0.34 | 6.97 (6.24) 0.27 | -0.18 (0.21) 0.38 | -0.13 (0.2) 0.53 | 0.023 (0.18) 0.9 | 0.088 (0.18) 0.63 |
| F12 | 6.53 (29.99) 0.83 | 24.66 (30.09) 0.42 | 31.05 (23.59) 0.2 | 31.73 (27.59) 0.26 | -0.14 (0.58) 0.81 | 0.14 (0.59) 0.82 | 0.57 (0.54) 0.3 | 0.56 (0.65) 0.4 |
| F13 | -9.61 (33.81) 0.78 | 13.57 (33.25) 0.69 | 32.34 (46.03) 0.49 | -4.82 (47.75) 0.92 | -0.16 (0.35) 0.66 | 0.072 (0.35) 0.84 | -0.15 (0.58) 0.8 | -0.44 (0.6) 0.47 |
| F14 | 0.29 (21.45) 0.99 | 7.21 (20.32) 0.72 | 25.13 (40.03) 0.53 | 37.44 (37.37) 0.32 | -0.0092 (0.17) 0.96 | 0.068 (0.16) 0.68 | 0.25 (0.41) 0.55 | 0.42 (0.4) 0.3 |
| F15 | 1.35 (3.51) 0.7 | 1.4 (3.31) 0.68 | -2.25 (4.03) 0.58 | -5.77 (3.89) 0.15 | 0.0069 (0.024) 0.78 | 0.01 (0.023) 0.66 | -0.019 (0.026) 0.47 | -0.04 (0.026) 0.1 |
| F16 | 0.15 (0.74) 0.84 | 0.06 (0.7) 0.94 | -0.94 (1.11) 0.4 | -1.72 (1.05) 0.11 | 0.00044 (0.0033) 0.89 | 0.00036 (0.0031) 0.91 | -0.0048 (0.0046) 0.31 | -0.0085 (0.0044) 0.067 |
| F17 | 0.15 (0.74) 0.84 | -1.33 (1.56) 0.4 | -1.82 (2.07) 0.39 | -3.09 (2.02) 0.14 | -0.00051 (0.0057) 0.93 | -0.0026 (0.0059) 0.66 | -0.0088 (0.0059) 0.15 | -0.011 (0.0055) 0.063 |
| F18 | -3.17 (1.8) 0.09 | -2.63 (1.74) 0.14 | -0.71 (2.42) 0.77 | -2.15 (2.64) 0.42 | -0.0049 (0.0036) 0.19 | -0.0036 (0.0035) 0.3 | -0.0061 (0.0053) 0.26 | -0.0058 (0.0052) 0.27 |
| F19 | -20.77 (8.16) 0.016* | -17.63 (8.04) 0.036* | 0.63 (9.84) 0.95 | -6.82 (9.49) 0.48 | -0.022 (0.0095) 0.025* | -0.019 (0.01) 0.068 | -0.0069 (0.01) 0.5 | -0.0075 (0.0095) 0.43 |
| F20 | -80.91 (36.75) 0.03* | -61.4 (36.53) 0.1 | 11.46 (29.97) 0.7 | -31.73 (29.86) 0.3 | -0.0092 (0.03) 0.76 | 0.011 (0.029) 0.72 | -0.013 (0.019) 0.51 | -0.024 (0.02) 0.25 |

eGFR 変化率とコレステロール割合ないしリポ蛋白粒子数の関係を, 単回帰ないし重回帰分析で評価した. 数値は回帰係数 (標準誤差) と p 値を表記している. *: $p < 0.05$

略語: eGFR: estimated glomerular filtration rate.

表7 ABIとコレステロール割合ないしリポ蛋白粒子数の関係

| Fraction | コレステロール割合 | | | | リポ蛋白粒子数 | | | |
|----------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | ステージ4群 | | ステージ5群 | | ステージ4群 | | ステージ5群 | |
| | Univariate | Multivariate | Univariate | Multivariate | Univariate | Multivariate | Univariate | Multivariate |
| F1 | 0.0055 (0.0073) 0.46 | 0.0056 (0.007) 0.43 | 0.011 (0.023) 0.63 | 0.0069 (0.023) 0.77 | | | | |
| F2 | 0.017 (0.0211) 0.41 | 0.0169 (0.02) 0.41 | 0.0085 (0.077) 0.91 | -0.017 (0.075) 0.82 | | | | |
| F3 | 0.0064 (0.013) 0.63 | 0.0065 (0.013) 0.62 | -0.015 (0.051) 0.77 | -0.034 (0.047) 0.47 | 0.0054 (0.0051) 0.29 | 0.0052 (0.0049) 0.3 | -0.02 (0.027) 0.46 | -0.036 (0.025) 0.16 |
| F4 | 0.0069 (0.0096) 0.48 | 0.0062 (0.0093) 0.51 | -0.026 (0.033) 0.44 | -0.044 (0.03) 0.16 | 0.0025 (0.0022) 0.26 | 0.0024 (0.0021) 0.27 | -0.0091 (0.0094) 0.34 | -0.015 (0.0083) 0.08 |
| F5 | -0.0065 (0.0047) 0.18 | -0.0057 (0.0046) 0.23 | -0.018 (0.017) 0.3 | -0.02 (0.017) 0.24 | -0.00021 (0.00093) 0.82 | -0.00004 (0.0009) 0.97 | -0.0042 (0.0033) 0.22 | -0.0064 (0.0031) 0.054 |
| F6 | 0.0032 (0.0077) 0.68 | -0.00077 (0.0078) 0.92 | -0.038 (0.023) 0.11 | -0.046 (0.02) 0.031* | 0.00043 (0.00072) 0.55 | 0.00023 (0.0007) 0.74 | -0.002 (0.0021) 0.36 | -0.0036 (0.002) 0.08 |
| F7 | -0.0065 (0.0147) 0.66 | -0.0063 (0.014) 0.66 | -0.0075 (0.029) 0.8 | 0.013 (0.029) 0.66 | 0.000063 (0.00083) 0.94 | 0.000094 (0.0008) 0.91 | -0.000027 (0.0023) 0.99 | 0.00016 (0.0023) 0.94 |
| F8 | -0.0033 (0.004) 0.42 | -0.003 (0.0039) 0.45 | -0.0073 (0.011) 0.5 | -0.00012 (0.011) 0.99 | -0.000068 (0.00018) 0.71 | -0.000039 (0.00018) 0.83 | -0.00029 (0.0006) 0.64 | -0.00029 (0.00059) 0.63 |
| F9 | 0.0024 (0.0043) 0.59 | 0.0027 (0.0042) 0.53 | -0.0059 (0.011) 0.6 | -0.0056 (0.01) 0.6 | 0.000045 (0.0001) 0.67 | 0.000059 (0.0001) 0.56 | -0.00017 (0.0029024) 0.57 | -0.00032 (0.00028) 0.25 |
| F10 | 0.0068 (0.0054) 0.21 | 0.0072 (0.0051) 0.17 | -0.0079 (0.014) 0.59 | -0.015 (0.013) 0.25 | 0.00023 (0.00018) 0.2 | 0.00025 (0.00017) 0.16 | -0.00033 (0.00043) 0.46 | -0.00065 (0.00039) 0.11 |
| F11 | 0.0258 (0.021) 0.23 | 0.026 (0.02) 0.22 | -0.015 (0.045) 0.75 | -0.035 (0.042) 0.41 | 0.00076 (0.00059) 0.21 | 0.00077 (0.00056) 0.18 | -0.00063 (0.0012) 0.6 | -0.0014 (0.0011) 0.2 |
| F12 | 0.034 (0.1) 0.74 | 0.046 (0.1) 0.64 | -0.15 (0.2) 0.46 | -0.21 (0.18) 0.25 | 0.0013 (0.0017) 0.45 | 0.00153 (0.0017) 0.36 | -0.0034 (0.0045) 0.46 | -0.0056 (0.0041) 0.18 |
| F13 | -0.033 (0.091) 0.72 | -0.049 (0.089) 0.58 | -0.017 (0.38) 0.97 | -0.02 (0.35) 0.96 | 0.00017 (0.00095) 0.86 | 0.00012 (0.00092) 0.9 | -0.0014 (0.0044) 0.76 | -0.0037 (0.004) 0.36 |
| F14 | -0.062 (0.056) 0.28 | -0.048 (0.059) 0.42 | 0.078 (0.25) 0.76 | 0.028 (0.24) 0.91 | -0.00032 (0.00045) 0.48 | -0.00023 (0.00045) 0.62 | -0.000061 (0.0028) 0.98 | -0.001 (0.0026) 0.7 |
| F15 | -0.0068 (0.0094) 0.47 | -0.0094 (0.009) 0.31 | 0.017 (0.033) 0.62 | 0.024 (0.03) 0.44 | -0.000026 (0.00065) 0.69 | -0.000046 (0.00063) 0.47 | 0.00014 (0.00023) 0.55 | 0.00014 (0.00021) 0.52 |
| F16 | -0.0015 (0.002) 0.44 | -0.0019 (0.0019) 0.33 | 0.003 (0.0077) 0.7 | 0.0037 (0.0071) 0.6 | -0.000005 (0.000089) 0.58 | -0.000007 (0.000085) 0.42 | 0.00002 (0.000033) 0.55 | 0.000015 (0.000031) 0.63 |
| F17 | -0.00098 (0.0043) 0.82 | -0.00068 (0.0042) 0.87 | 0.021 (0.012) 0.1 | 0.022 (0.011) 0.071 | 0.0000025 (0.000016) 0.88 | 0.00000093 (0.000015) 0.95 | 0.000064 (0.000036) 0.091 | 0.000046 (0.000034) 0.19 |
| F18 | 0.0065 (0.0049) 0.2 | 0.0084 (0.0048) 0.09 | 0.02 (0.014) 0.18 | 0.027 (0.015) 0.092 | 0.000019 (0.000093) 0.048* | 0.000023 (0.00009) 0.016* | 0.000036 (0.000033) 0.28 | 0.000021 (0.000033) 0.54 |
| F19 | 0.036 (0.023) 0.12 | 0.047 (0.022) 0.047* | 0.05 (0.058) 0.4 | 0.039 (0.064) 0.55 | 0.000066 (0.000026) 0.014* | 0.000079 (0.000024) 0.0023* | 0.000021 (0.000064) 0.75 | -0.000052 (0.000066) 0.44 |
| F20 | 0.01 (0.11) 0.38 | 0.13 (0.11) 0.25 | 0.18 (0.21) 0.37 | 0.25 (0.24) 0.3 | 0.000068 (0.000081) 0.4 | 0.000071 (0.000079) 0.38 | 0.000058 (0.00015) 0.7 | -0.00011 (0.00015) 0.48 |

ABIとコレステロール割合ないしリポ蛋白粒子数の関係を，単回帰ないし重回帰分析で評価した。数値は回帰係数（標準誤差）とp値を表記している。

* : $p < 0.05$

略語 : ABI : ankle-brachial index.

表 8 可溶性 α -Klotho 濃度とコレステロール割合ないしリポ蛋白質粒子数の関係

| Fraction | コレステロール割合 | | | | リポ蛋白質粒子数 | | | |
|----------|------------------|------|---------------|--------|----------------------|------|--------------------|--------|
| | ステージ 4 | | ステージ 5 | | ステージ 4 | | ステージ 5 | |
| | Univariate | | Univariate | | Univariate | | Univariate | |
| F1 | -0.023(0.023) | 0.32 | 0.0059(0.036) | 0.87 | | | | |
| F2 | -0.075(0.066) | 0.26 | 0.053(0.11) | 0.65 | | | | |
| F3 | -0.051(0.041) | 0.22 | 0.079(0.073) | 0.29 | -0.025(0.016) | 0.12 | 0.045(0.033) | 0.18 |
| F4 | -0.029(0.03) | 0.33 | 0.06(0.048) | 0.22 | -0.0087(0.0068) | 0.21 | 0.019(0.013) | 0.14 |
| F5 | -0.0062(0.015) | 0.68 | 0.033(0.028) | 0.25 | -0.0024(0.0028) | 0.38 | 0.0099(0.0051) | 0.06 |
| F6 | 0.0092(0.022) | 0.67 | 0.031(0.038) | 0.42 | 0.00012(0.002) | 0.95 | 0.0065(0.0033) | 0.058 |
| F7 | 0.031(0.046) | 0.5 | -0.028(0.048) | 0.56 | 0.0013(0.0026) | 0.63 | 0.0028(0.0037) | 0.46 |
| F8 | 0.0042(0.013) | 0.74 | -0.031(0.016) | 0.062 | 0.000078(0.00058) | 0.89 | -0.000052(0.001) | 0.96 |
| F9 | -0.0031(0.014) | 0.82 | -0.028(0.018) | 0.13 | -0.00019(0.00033) | 0.57 | 0.00033(0.00051) | 0.53 |
| F10 | 0.0021(0.017) | 0.9 | 0.022(0.022) | 0.31 | -0.00024(0.00055) | 0.67 | 0.0013(0.00069) | 0.067 |
| F11 | 0.024(0.062) | 0.71 | 0.083(0.064) | 0.2 | -0.00065(0.0018) | 0.71 | 0.0037(0.0018) | 0.048* |
| F12 | 0.29(0.25) | 0.25 | 0.16(0.25) | 0.52 | 0.003(0.0049) | 0.55 | 0.0055(0.0057) | 0.35 |
| F13 | 0.26(0.28) | 0.35 | 0.46(0.48) | 0.35 | 0.00013(0.003) | 0.96 | 0.013(0.0056) | 0.026* |
| F14 | 0.069(0.18) | 0.7 | -1.02(0.39) | 0.013* | 0.0002(0.0014) | 0.89 | -0.007(0.0042) | 0.11 |
| F15 | 0.0037(0.029) | 0.9 | 0.048(0.042) | 0.26 | -0.000013(0.0002) | 0.95 | 0.00051(0.00026) | 0.06 |
| F16 | 0.000074(0.0062) | 0.99 | 0.0078(0.012) | 0.51 | -0.0000069(0.000028) | 0.8 | 0.000077(0.000048) | 0.12 |
| F17 | 0.0066(0.013) | 0.62 | -0.02(0.022) | 0.36 | -0.0000065(0.000048) | 0.89 | 0.000036(0.000064) | 0.58 |
| F18 | 0.0074(0.016) | 0.64 | -0.017(0.025) | 0.51 | -0.0000034(0.000031) | 0.91 | 0.000047(0.000056) | 0.41 |
| F19 | 0.014(0.074) | 0.85 | 0.074(0.1) | 0.48 | -0.000063(0.000085) | 0.47 | 0.00026(0.000098) | 0.012* |
| F20 | 0.38(0.32) | 0.24 | 0.29(0.31) | 0.36 | 0.000098(0.00025) | 0.69 | 0.00041(0.00019) | 0.036* |

ln (Klotho) と患者背景因子との関係を認めなかったため、ln (Klotho) とコレステロール割合ないしリポ蛋白質粒子数の関係を、単回帰分析で評価した。数値は回帰係数 (標準誤差) と p 値を表記している。* : $p < 0.05$
略語 : ln (Klotho) : natural logarithm of serum soluble α -Klotho level.

た (表 8)。ステージ 5 群では、ln (Klotho) は very large HDL (F14) のコレステロール割合と負の関係にあった。また、ln (Klotho) は、very small LDL (F11, F13) および very small HDL (F19, F20) と正の関係にあった。

ステージ 4 では、ln (FGF23) とコレステロール割合ないしリポ蛋白質粒子数に関係は認められなかった (表 9)。ステージ 5 群では、ln (FGF23) と very large HDL (F14) のコレステロール割合、ないしリポ蛋白質粒子数に正の関係を認めた。

4 考察

Large VLDL と small HDL のコレステロール割合、ないしリポ蛋白質粒子数はステージ 4 群のほうがステージ 5 群よりも多かった。CKD 患者では、リポ蛋白質リパーゼ (lipoprotein lipase; LPL) の活性

が低下しており、VLDL コレステロール濃度が上昇する¹⁵⁾。また、LCAT 活性の低下とコレステロールエステルトランスファープロテイン (cholesterol ester transfer protein; CETP) の活性化により、HDL コレステロール濃度は減少する。CKD 患者では、HDL から CM や VLDL へ渡される ApoC2 や ApoE が減少し、LPL 活性を低下させる¹⁶⁾。つまり CKD 患者では、HDL の減少により CM や VLDL の低下が生じる可能性がある。

本研究では、ステージ 4 群にて、very small HDL のコレステロール割合やリポ蛋白質粒子数は、eGFR 変化率や急速な腎機能低下に関係していた。Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 研究や Helsinki Heart 研究では、主にステージ 3 や 4 を対象としており、低 HDL コレステロールは腎機能低下に関係していた^{17, 18)}。HDL は抗酸化作用や内皮機能維持

表9 FGF23 濃度とコレステロール割合ないしリボ蛋白粒子数の関係

| Fraction | コレステロール割合 | | | | リボ蛋白粒子数 | | | |
|----------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | ステージ4群 | | ステージ5群 | | ステージ4群 | | Stage 5 | |
| | Univariate | Multivariate | Univariate | Multivariate | Univariate | Multivariate | Univariate | Multivariate |
| F1 | 0.0017 (0.07) 0.98 | 0.0077 (0.067) 0.91 | 0.16 (0.12) 0.18 | 0.21 (0.14) 0.14 | | | | |
| F2 | -0.029 (0.2) 0.88 | -0.028 (0.19) 0.89 | 0.46 (0.37) 0.22 | 0.55 (0.43) 0.21 | | | | |
| F3 | -0.00092288 (0.13) 0.99 | -0.0036 (0.13) 0.98 | 0.23 (0.24) 0.35 | 0.2 (0.26) 0.44 | 0.003 (0.049) 0.95 | -0.00015637 (0.048) 1 | 0.085 (0.11) 0.45 | 0.066 (0.12) 0.6 |
| F4 | 0.0066 (0.09) 0.94 | -0.016 (0.089) 0.86 | 0.14 (0.16) 0.38 | 0.039 (0.16) 0.8 | 0.0017 (0.021) 0.94 | -0.0027 (0.021) 0.9 | 0.027 (0.043) 0.53 | 0.012 (0.041) 0.77 |
| F5 | 0.043 (0.045) 0.34 | 0.051 (0.045) 0.27 | -0.013 (0.093) 0.89 | -0.0051 (0.083) 0.95 | 0.0062 (0.0084) 0.46 | 0.0073 (0.009) 0.42 | -0.005 (0.018) 0.78 | -0.0015 (0.015) 0.92 |
| F6 | 0.072 (0.064) 0.27 | 0.039 (0.069) 0.57 | 0.022 (0.13) 0.86 | -0.099 (0.11) 0.38 | 0.0059 (0.0059) 0.33 | 0.0031 (0.0065) 0.63 | -0.0094 (0.011) 0.42 | -0.0077 (0.0098) 0.44 |
| F7 | 0.12 (0.14) 0.39 | 0.085 (0.13) 0.52 | -0.18 (0.15) 0.24 | -0.23 (0.16) 0.15 | 0.0072 (0.0076) 0.35 | 0.0067 (0.0074) 0.37 | -0.019 (0.012) 0.12 | -0.015 (0.012) 0.24 |
| F8 | 0.0034 (0.038) 0.93 | 0.03 (0.037) 0.42 | -0.042 (0.056) 0.46 | -0.024 (0.06) 0.7 | 0.00058 (0.0017) 0.74 | 0.0017 (0.0017) 0.32 | -0.0037 (0.0033) 0.27 | -0.0015 (0.0038) 0.71 |
| F9 | -0.019 (0.041) 0.65 | 0.016 (0.041) 0.7 | -0.034 (0.061) 0.58 | -0.0048 (0.06) 0.94 | -0.00014 (0.00098) 0.89 | 0.00055 (0.00096) 0.57 | -0.0014 (0.0017) 0.42 | -0.0000052 (0.0017) 1 |
| F10 | -0.0017 (0.05) 0.97 | -0.016 (0.048) 0.74 | -0.044 (0.072) 0.55 | -0.018 (0.069) 0.8 | 0.000059 (0.0017) 0.97 | -0.00018 (0.0016) 0.91 | -0.0019 (0.0024) 0.44 | -0.00036 (0.0023) 0.87 |
| F11 | 0.013 (0.19) 0.94 | -0.035 (0.18) 0.85 | -0.18 (0.21) 0.41 | -0.078 (0.22) 0.73 | 0.00064 (0.0053) 0.91 | 0.00031 (0.0052) 0.95 | -0.0057 (0.0063) 0.37 | -0.0013 (0.0063) 0.84 |
| F12 | 0.15 (0.75) 0.85 | -0.3 (0.77) 0.69 | -0.27 (0.83) 0.75 | 0.15 (1.1) 0.89 | 0.0067 (0.015) 0.65 | 0.00047 (0.015) 0.97 | -0.0037 (0.019) 0.85 | 0.0072 (0.024) 0.77 |
| F13 | 0.15 (0.85) 0.86 | 0.063 (0.85) 0.94 | -2 (1.6) 0.2 | -1.45 (1.7) 0.41 | 0.003 (0.0089) 0.74 | 0.0042 (0.0089) 0.64 | -0.023 (0.019) 0.24 | -0.013 (0.021) 0.56 |
| F14 | 0.22 (0.54) 0.68 | 0.45 (0.55) 0.42 | 0.14 (1.4) 0.92 | 2.6 (1.2) 0.034* | 0.0017 (0.0042) 0.68 | 0.0035 (0.0042) 0.41 | 0.000066 (0.014) 1 | 0.026 (0.013) 0.059 |
| F15 | -0.0031 (0.089) 0.97 | -0.039 (0.084) 0.65 | -0.14 (0.14) 0.31 | -0.15 (0.12) 0.25 | 0.000094 (0.00061) 0.88 | -0.00015 (0.00059) 0.79 | -0.00115 (0.00089) 0.2 | -0.0012 (0.00083) 0.17 |
| F16 | -0.0034 (0.019) 0.86 | -0.008 (0.018) 0.65 | -0.0091 (0.039) 0.82 | -0.0054 (0.034) 0.88 | -0.0000029 (0.000083) 0.97 | -0.000022 (0.000079) 0.78 | -0.000076 (0.00016) 0.64 | -0.00005 (0.00015) 0.73 |
| F17 | -0.046 (0.039) 0.24 | -0.054 (0.041) 0.19 | 0.072 (0.071) 0.32 | 0.066 (0.065) 0.32 | -0.00018 (0.00014) 0.2 | -0.00017 (0.00015) 0.25 | 0.00015 (0.00021) 0.49 | 0.00015 (0.00018) 0.41 |
| F18 | -0.0024 (0.047) 0.96 | -0.00033381 (0.046) 0.99 | 0.12 (0.081) 0.16 | 0.078 (0.096) 0.42 | 0.000016 (0.000093) 0.87 | 0.000035 (0.00009) 0.7 | 0.00019 (0.00018) 0.29 | 0.000095 (0.00018) 0.61 |
| F19 | 0.19 (0.22) 0.4 | 0.13 (0.22) 0.57 | 0.24 (0.34) 0.48 | 0.16 (0.35) 0.65 | 0.00034 (0.00025) 0.18 | 0.00035 (0.00026) 0.2 | -0.000017 (0.00035) 0.96 | 0.000044 (0.00035) 0.9 |
| F20 | 0.1 (0.99) 0.92 | -0.45 (1) 0.66 | 0.5 (1) 0.63 | 0.31 (1.2) 0.8 | 0.00028 (0.00075) 0.71 | 0.0002 (0.00076) 0.79 | -0.00048 (0.00064) 0.46 | -0.00052 (0.00088) 0.56 |

ln (FGF23) とコレステロール割合ないしリボ蛋白粒子数の関係を、単回帰ないし重回帰分析で評価した。数値は回帰係数 (標準誤差) と p 値を表記している。* : $p < 0.05$

略語 : ln (FGF23) : natural logarithm of serum fibroblast growth factor 23 level.

に関係しており^{19,20)}, HDL 低下に伴ったこれらの機能低下が腎機能低下を生じるかもしれない。また, CKD の進行にともなった脂質プロファイルの変化とともに, HDL と腎機能低下の関係も変化することが考えられる。

低 HDL は動脈硬化に関係するが, CKD 患者では明らかではない。Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) によると, eGFR 60 ml/min/1.72m² 以上では低 HDL は頸動脈の内膜中膜複合体 (intima-media thickness; IMT) 肥厚と関係していたが, eGFR 60 ml/min/1.72m² 未満では関係していなかった²¹⁾。本研究では, ステージ 4 群では, small HDL や very small HDL のコレステロール割合やリポ蛋白質粒子数は ABI と正に関係していたが, ステージ 5 群では認めなかった。腎機能の低下にともなった HDL のサブクラスの変化が動脈硬化に影響することが示唆される。

KLOTHO gene の機能不全バリエーションは CVD に関係しており, この関係は HDL に関係する⁸⁾。本研究では, Klotho 濃度は very small HDL のリポ蛋白質粒子数に正に関係し, very large HDL のコレステロール割合に負に関係していた。横断的研究によると, KLOTHO gene の機能不全バリエーションの患者は低 HDL を示した⁹⁾。これらのことから, Klotho と HDL サブクラスの関係が示唆される。Klotho はインスリン/IGF-1 受容体 (IR/IGF-Rs) のシグナルを阻害し, インスリン抵抗性を生じる^{22,23)}。CKD 患者では HDL3 から HDL2 への移行が障害されており, これにはインスリン抵抗性が関与する^{24,25)}。つまり, Klotho はインスリン抵抗性を介して HDL 代謝に影響している可能性がある。

本研究では, ステージ 5 群にて FGF23 濃度は very large HDL のコレステロール割合, およびリポ蛋白質粒子数と正に関係していた。透析患者では, non-HDL コレステロール濃度は FGF23 濃度と負に相関する²⁶⁾。FGF23 濃度がインスリン感受性に関係することが報告されている²⁷⁾。これらの結果は, FGF23 が脂質代謝に関与することを示唆している。脂質代謝に対する Klotho と FGF23 の複合的作用は報告されておらず, 今後の研究課題である。

HDL は脂質異常症の治療ターゲットとして期待されるが, これまで HDL 増加を目的とした CETP inhibitors やナイアシンなどの治療薬による CVD 予防効果

は認められなかった²⁸⁻³⁰⁾。透析患者では尿毒症は HDL 機能を低下させる¹⁶⁾。HDL には様々なサブクラスがあり, 異なった機能を有しているため, HDL の単なる増加ではなく, HDL 機能の改善を目的とした治療が CVD 予防に効果があるかもしれない。

5 結 論

本研究では, CKD ステージ 4 とステージ 5 の間に脂質プロファイルの違いを認めた。また, HDL サブクラスが, 腎機能の低下, ABI, Klotho そして FGF23 と関係していることを示した。HDL サブクラスが腎機能低下や動脈硬化へ影響している可能性が示唆された。

平成 26 年度日本透析医会公募研究助成により得られた成果は, 原著論文として Plos One に投稿したため, 二重投稿となることを避け, 本報告書ではその概要を総説的に記載した。なお, 原著論文は 28 年 11 月に上記論文として公表された。PLoS One. 2016 Nov 18; 11(11) : e0166459. Kanda E, Ai M, Okazaki M, et al. Association of High-Density Lipoprotein Subclasses with Chronic Kidney Disease Progression, Atherosclerosis, and Klotho.

文 献

- 1) Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, et al. : Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 : 1246-1261.
- 2) Attman PO, Samuelsson O : Dyslipidemia of kidney disease. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20 : 293-299.
- 3) Rajman I, Harper L, McPake D, et al. : Low-density lipoprotein subfraction profiles in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 : 2281-2287.
- 4) Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, et al. : Atherogenic lipoprotein phenotype in end-stage renal failure : origin and extent of small dense low-density lipoprotein formation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 : 852-862.
- 5) Chu M, Wang AY, Chan IH, et al. : Serum small-dense LDL abnormalities in chronic renal disease patients. *Br J Biomed Sci* 2012; 69 : 99-102.
- 6) Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T, et al. : Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification. *Kidney Int* 2014; 85 : 142-150.
- 7) Mirza MA, Alsiö J, Hammarstedt A, et al. : Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with fat mass and dyslipi-

- demia in two independent cohorts of elderly individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31 : 219-227.
- 8) Arking DE, Becker DM, Yanek LR, et al. : KLOTHO allele status and the risk of early-onset occult coronary artery disease. *Am J Hum Genet* 2003; 72 : 1154-1161.
 - 9) Arking DE, Atzmon G, Arking A, et al. : Association between a functional variant of the KLOTHO gene and high-density lipoprotein cholesterol, blood pressure, stroke, and longevity. *Circ Res* 2005; 96 : 412-418.
 - 10) Zewinger S, Speer T, Kleber ME, et al. : HDL cholesterol is not associated with lower mortality in patients with kidney dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25 : 1073-1082.
 - 11) Okazaki M, Usui S, Ishigami M, et al. : Identification of unique lipoprotein subclasses for visceral obesity by component analysis of cholesterol profile in high-performance liquid chromatography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25 : 578-584.
 - 12) Usui S, Hara Y, Hosaki S, et al. : A new on-line dual enzymatic method for simultaneous quantification of cholesterol and triglycerides in lipoproteins by HPLC. *J Lipid Res* 2002; 43 : 805-814.
 - 13) Okazaki M, Yamashita S : Recent Advances in Analytical Methods on Lipoprotein Subclasses: Calculation of Particle Numbers from Lipid Levels by Gel Permeation HPLC Using "Spherical Particle Model". *J Oleo Sci* 2016; 65 : 265-282.
 - 14) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. : Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53 : 982-992.
 - 15) Mordasini R, Frey F, Flury W, et al. : Selective deficiency of hepatic triglyceride lipase in uremic patients. *N Engl J Med* 1977; 297 : 1362-1366.
 - 16) Holzer M, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, et al. : Uremia alters HDL composition and function. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 : 1631-1641.
 - 17) Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, et al. : Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997; 51 : 1908-1919.
 - 18) Mänttari M, Tiula E, Alikoski T, et al. : Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension* 1995; 26(4) : 670-675.
 - 19) Vaziri ND, Ni Z, Wang XQ, et al. : Downregulation of nitric oxide synthase in chronic renal insufficiency : role of excess PTH. *Am J Physiol* 1998; 274 : F642-649.
 - 20) Vaziri ND, Ni Z, Oveisi F, et al. : Enhanced nitric oxide inactivation and protein nitration by reactive oxygen species in renal insufficiency. *Hypertension* 2002; 39 : 135-141.
 - 21) Lamprea-Montealegre JA, Astor BC, McClelland RL, et al. : CKD, plasma lipids, and common carotid intima-media thickness : results from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7 : 1777-1785.
 - 22) Unger RH : Klotho-induced insulin resistance : a blessing in disguise? *Nat Med* 2006; 12 : 56-57.
 - 23) Kuro-o M : Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence. *Biol Chem* 2008; 389 : 233-241.
 - 24) Moriyama K, Negami M, Takahashi E : HDL2-cholesterol/HDL3-cholesterol ratio was associated with insulin resistance, high-molecular-weight adiponectin, and components for metabolic syndrome in Japanese. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 106 : 360-365.
 - 25) Maeda S, Nakanishi S, Yoneda M, et al. : Associations between small dense LDL, HDL subfractions (HDL2, HDL3) and risk of atherosclerosis in Japanese-Americans. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19 : 444-452.
 - 26) Ashikaga E, Honda H, Suzuki H, et al. : Impact of fibroblast growth factor 23 on lipids and atherosclerosis in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2010; 14 : 315-322.
 - 27) Wojcik M, Dolezal-Oltarzewska K, Janus D, et al. : FGF23 contributes to insulin sensitivity in obese adolescents—preliminary results. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77 : 537-540.
 - 28) Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. : Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357 : 2109-2122.
 - 29) Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. : Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367 : 2089-2099.
 - 30) Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. : Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365 : 2255-2267.