

医薬ジャーナル

11月号 Vol. 48 No. 11 2012
Medicine and Drug Journal

■特集・腎疾患診療の最前線

1. 糖尿病性腎症の病態と新たな治療 ……小川大輔・四方賢一
2. 高齢者ネフローゼ症候群の病像と治療 ……横山 仁ほか
3. 膜性腎症の抗PLA2R抗体測定の現状と展望 ……秋山真一・今井圓裕
4. 腎線維化の病態解明と治療戦略 ……高折光司・柳田素子
5. 腎臓病に伴う脂質異常とその対策 ……山本 卓ほか
6. AKIの病態, 管理と予後 ……緒方巧二ほか
7. 多発性嚢胞腎の新たな治療 ……武藤 智・堀江重郎
8. 腎交感神経アブレーションの現状と展望 ……木村玄次郎
9. IgA腎症のバイオマーカーと治療戦略 ……鈴木祐介

■小特集・新規持続型赤血球造血刺激因子製剤 エポエチン ベータ ペゴル

■欧州におけるサリドマイドのリスク管理プログラム ……白國優子ほか

■原著・低用量シナカルセト塩酸塩の使用経験 ……佐々木直美ほか

座談会 小児インフルエンザ患者における抗インフルエンザ薬治療の検討
～2011/2012年シーズンの臨床データを比較して～
……………菊田英明(司会)・富樫武弘・石黒信久・柴田睦郎・松園嘉裕

鼎談 骨粗鬆症治療におけるSERM製剤の役割
～早期治療のための整形外科医のアプローチ～
……………山本憲男(司会)・高木治樹・中藤真一

医薬ジャーナル論壇 ▶FRAX®の臨床有用性と限界

メディカルトレンド 学会・ニュース・トピックス

▶日薬「未来を奏でる薬剤師響奏曲 ～その機能は新たなステージへ～」

▶骨折とビタミンD不足に強い関連——骨粗鬆症学会シンポ——ほか

編集長VISITING(348)・「ロタウイルスワクチンの効果 入院・重症化を大きく抑制」

……………庵原 俊昭氏

警告欄に見る必須検査とタイミング(47) リバーロキサパン(中村敏明・政田幹夫)

資料・厚生労働省医薬食品局・「使用上の注意改訂情報」(平成24年9月25日指示分)

◆連載◆

薬剤師が知っておくべき臓器別画像解析の基礎知識(23)(神崎 歩)／実務
実習をより良くするために(5)(戸田 潤)／副作用・薬物相互作用トレンド
チェック(8)(佐藤宏樹・澤田康文)

特集 腎疾患診療の最前線

5. 腎臓病に伴う脂質異常とその対策

山本 卓^{*1)}・風間順一郎^{**}
丸山弘樹^{*2)}・成田一衛^{***}

慢性腎臓病 (CKD) は心血管系疾患の独立したリスクファクターであり, CKD の進行に伴い心血管系疾患の発症頻度が増加することが知られている。近年, high density lipoprotein (HDL) コレステロールのマクロファージに対する機能が注目され, 動脈硬化の進行との関連が指摘されている。特に透析患者の HDL では, マクロファージの脂質代謝と抗炎症作用が損なわれていることが明らかになっている。CKD 患者において, スタチンなどによる脂質異常の改善が, 心血管系疾患発症を抑制することが期待されているが, HDL の機能異常に対する介入が, さらなる治療効果の強化につながるかもしれない。

1. はじめに

慢性腎臓病 (CKD) は心血管系疾患の独立したリスクファクターであり, CKD の進行に伴い心血管系疾患の発症頻度が増加することが知られている。一方, 脂質異常症は非 CKD 患者においても心血管系疾患の強力なリスクファクターであり, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬 (スタチン) などによる血中 low density lipoprotein (LDL) 値の低下は, 心血管系疾患の発症を抑制することが知られている。しかし, CKD の特に透析患者では, その効果は限定的であり, 心血管系疾患の発症増加に関して CKD に特有な要因があると考えられる。近年, high density lipoprotein (HDL) コレステロールのマクロファージに対する機能が注目され, 動脈硬化の進行との関連が指摘されている。

本稿では, CKD の脂質異常と心血管系疾患の基

盤となる動脈硬化病変内におけるマクロファージに対する HDL コレステロールの機能について, 最近の知見を概説する。

2. CKD の脂質異常症

CKD の主な脂質異常は高トリグリセリド血症と低 HDL 血症であり, 総コレステロールの上昇を伴わないことが多い。高トリグリセリド血症は, アポリポ蛋白質 C-III の増加など, トリグリセリドの構成の変化, あるいはリポ蛋白質リパーゼや hepatic triglyceride lipase の活性の低下によるトリグリセリドのクリアランスの低下が原因と考えられている¹⁾。低 HDL 血症は, lecithin-cholesterol acyltransferase の減少のため HDL を構成するエステル化したコレステロールが減少することが一因であると考えられている²⁾。近年, 血清 LDL 値, 血清 HDL 値などの一般的なリポ蛋白質の量だけでなく, 修飾されたりポ蛋白質量と心血

*新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎医学医療センター ¹⁾(やまもと・すぐる) ²⁾特任教授 (まるやま・ひろき)

**新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部・准教授 (かざま・じゅんいちろう)

***新潟大学大学院医歯学総合研究科 内部環境医学講座 腎・膠原病内科学・教授 (なりた・いちえい)

■特集・腎疾患診療の最前線

管系疾患の関連が注目されている。CKD 患者において、LDL 値は著しい高値を示さなくても、動脈硬化を促進する酸化 LDL は増加していた³⁾。一方、Honda ら⁴⁾は約 400 人の維持血液透析 (HD) 患者における酸化 HDL と心血管系疾患の関連について、3 年間観察した。その結果、酸化 HDL は透析患者の頸動脈内膜中膜壁肥厚に関連した。また総死亡に有意な関連は認めなかったものの、心血管系疾患の発症あるいはそれに関連した死亡は、酸化 HDL と関連し、特に interleukin (IL)-6 が高値であると、その傾向は大きく現れた。

以上から、CKD の脂質異常は、日常臨床で測定される検査値 (量) では心血管系疾患との関連が明らかでないことも多いが、酸化 LDL、酸化 HDL のような修飾されたリポ蛋白質が心血管系疾患の発症・進展に関与していることが示唆されている。

3. CKD に対する心血管系疾患の増加とその対策

CKD は心血管系疾患の独立した強力なリスクファクターである。米国で約 110 万人が推定糸球体濾過率 (eGFR) 別に平均 2.84 年観察され、心血管系イベントの発症について検討された⁵⁾。その結果、eGFR 60mL/分以上の腎機能が保たれている群と比較して、45～59mL/分、30～44mL/分、15～29mL/分、15mL/分未満は、それぞれ 1.4, 2.0, 2.8, 3.4 のハザード比を示した。以上から CKD の進行に伴って心血管系イベントの発症が増加することが明らかになった。さらに CKD の進行は、心血管系疾患のうち安定労作性狭心症より急性心筋梗塞の発症リスクが高いことも明らかになった⁶⁾。一方、日本では約 3,000 人における腎機能と心血管系疾患、死亡などの関連を調査するコホート研究が実施されている⁷⁾。参加時の心血管系疾患の合併は 45～59mL/分、30～44mL/分、15～29mL/分、10～15mL/分で、それぞれ 18.1, 23.9, 26.5, 31.7%であり、CKD の進行に伴い心血管系疾患の既往が増加した。

一般に、脂質異常症、糖尿病、高血圧、肥満、

喫煙、加齢、男性は、心血管系疾患の発症を促進する古典的なリスクファクターとして知られている。しかし、過去 20 年間で世界的に冠動脈疾患による死亡は 40%減少したと言われ⁸⁾、その原因として、前述のリスクファクターへの介入と、心血管系疾患に対する治療法の改善があげられる。一方、報告に差はあるものの、CKD や末期腎不全において、そのような傾向はなく、年齢補正の上、一般と比較すると、その頻度は 5～500 倍高いと報告されている⁹⁾¹⁰⁾。

CKD 患者における心血管系疾患への治療として、血中の脂質プロファイルを改善させ、かつ抗炎症作用を有するスタチンの効果が検討されている。最近、透析患者を含む約 9,000 人の CKD 患者に対し、シンバスタチンとエゼチミブ併用療法による 5 年間の心血管系イベント発症効果について検討された¹¹⁾。その結果、CKD 患者全体で治療群はプラセボ群と比較して血中 LDL 値の低下とともに 17%のイベント発症率の低下を認めた。これらの結果は CKD 患者の心血管系イベントの発症に対し脂質レベルの厳格な管理が有効であることを示したが、そのうち約 3,000 人の透析患者ではそれらの効果は示されず、未だ透析患者に対する心血管系疾患の発症予防に課題を残した形となった。その他、透析患者におけるスタチンの心血管系疾患に対する発症抑制の効果は限定的である報告が多く¹²⁾、CKD 患者における心血管系疾患発症の増悪には脂質レベル (量) 以外の CKD 特有の要因があると考えられる。

4. CKD における HDL コレステロールの機能異常

CKD で心血管系疾患が増加するメカニズムの一つとして、その基盤となる動脈硬化病変内におけるマクロファージと HDL の機能異常が生じている可能性がある。(図 1)。一般に HDL は動脈硬化病変内におけるマクロファージ内に蓄積した脂質の放出 (cholesterol efflux) を促進し、抗炎症作用を示すことにより動脈硬化の進展を抑制することが知られている。近年、これらの機能異常が

CKD : 慢性腎臓病, LDL : low density lipoprotein, HDL : high density lipoprotein

HD : 血液透析, eGFR : 推定糸球体濾過率

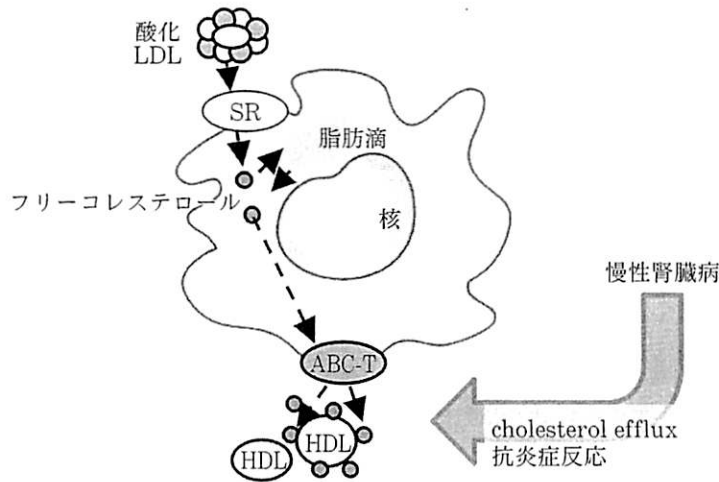


図1 動脈硬化病変内におけるマクロファージとリポ蛋白質機能異常への慢性腎臓病 (CKD) の影響

動脈硬化病変内ではマクロファージがスカベンジャーレセプター (SR) を介して酸化 low density lipoprotein (LDL) を取り込んで脂質を蓄積する。蓄積した脂質は通常 ABC トランスポート (ABC-T) を介して細胞外に排出され、その際 high density lipoprotein (HDL) が脂質を受けて肝臓へ移送する (コレステロール逆輸送)。CKD では動脈硬化が増悪することから、病変内のマクロファージに対する HDL の機能 (cholesterol efflux, 抗炎症作用) が損なわれている可能性がある。(筆者ら作成)

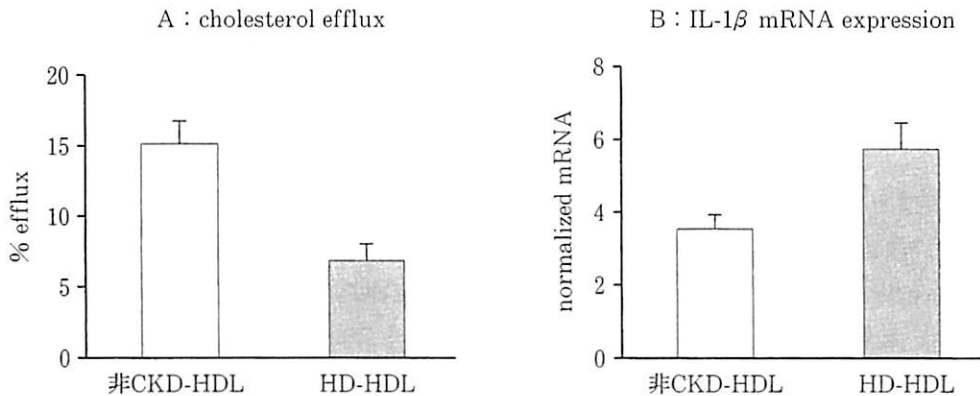


図2 透析患者 HDL (HD-HDL) はマクロファージに対する機能を損なう

A) HD-HDL は非 CKD-HDL と比較してマクロファージからの脂質の取り込み (cholesterol efflux) が損なわれていた。

B) リポポリサッカライドと反応したマクロファージに HDL を反応させたところ、HD-HDL は非 CKD-HDL と比較してマクロファージの抗炎症作用が損なわれていた。

HDL : high density lipoprotein, CKD : 慢性腎臓病, IL : interleukin

(筆者ら作成)

動脈硬化の進展に関与している可能性が示唆されている。心血管系疾患の既往のある患者血清から HDL 分画を精製し、マウスマクロファージと反応させた際、健常者と比較してマクロファージ cholesterol efflux が損なわれていることが明らかになった¹³⁾。これらの HDL 分画は HDL の濃度に個

体差があることと、分画内に HDL 以外の蛋白質も含まれているなど実験系の問題点はあるものの、HDL のマクロファージに対する機能と臨床病態の関連を調査した点で画期的であった。

一方、我々は CKD により HDL の機能障害が引き起こされていると仮定し、透析患者の HDL (HD-

■特集・腎疾患診療の最前線

HDL) のマクロファージに対する作用を解析した¹⁴⁾。HD 患者およびHD 患者と年齢、性、糖尿病の有無などを合致させた非CKD 患者の血漿から密度勾配超遠心法にてHDL 分画を精製した。泡沫細胞化されたヒトマクロファージモデルにHD-HDL あるいは非CKD 患者由来HDL (非CKD-HDL) を反応させ cholesterol efflux を評価したところ、HD-HDL の cholesterol efflux は非CKD-HDL と比較して明らかに低下していた。(図2A)。次にHDL の抗炎症効果を調査した。ヒト単球由来白血球細胞 (THP-1) マクロファージをリポポリサッカライド (LPS) で刺激し、炎症反応を惹起した。そこにHD-HDL あるいは非CKD-HDL を反応させ、HDL の抗炎症効果を炎症性サイトカイン (IL-1 β , tumor necrosis factor [TNF]- α , IL-6) mRNA の発現を測定した。その結果、HD-HDL は非CKD-HDL と比較してLPS で誘導したマクロファージの炎症反応を増強させた。(図2B)。

これらHDL の機能異常は、末期腎不全患者における動脈硬化の増悪のメカニズムの一端を担っている可能性が高く、スタチンのイベント抑制効果が小さいことを説明できるかもしれない。

5. おわりに

CKD の脂質異常とそのメカニズムについて概説した。スタチンなどによる脂質異常の改善は、CKD 患者の心血管系疾患発症を抑制することが期待されるが、現時点で不十分であり、他の治療戦略を考慮する必要がある。その点でHDL の機能異常とそれに対する介入は、CKD 患者における心血管系疾患発症ならびに進展抑制につながるかもしれない、今後も更なる検討が必要である。

文 献

- 1) Senti M, et al: Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normolipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure. *Kidney Int* **41** : 1394-1399, 1992.
- 2) Yamamoto S, Kon V: Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **18** : 181-188, 2009.
- 3) Maggi E, et al: Enhanced LDL oxidation in uremic patients: an additional mechanism for accelerated atherosclerosis? *Kidney Int* **45**:876-883, 1994.
- 4) Honda H, et al: Oxidized high-density lipoprotein as a risk factor for cardiovascular events in prevalent hemodialysis patients. *Atherosclerosis* **220** : 493-501, 2012.
- 5) Go AS, et al: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* **351** : 1296-1305, 2004.
- 6) Go AS, et al: Chronic kidney disease and risk for presenting with acute myocardial infarction versus stable exertional angina in adults with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* **58** : 1600-1607, 2011.
- 7) Imai E, et al: Chronic Kidney Disease Japan Cohort study: baseline characteristics and factors associated with causative diseases and renal function. *Clin Exp Nephrol* **14** : 558-570, 2010.
- 8) Ford ES, et al: Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* **356** : 2388-2398, 2007.
- 9) Tonelli M, et al: Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* **17** : 2034-2047, 2006.
- 10) US renal data system. Excerpts from the USRDS. 2006. Annual data report. *Am J Kidney Dis* **49** : S1-S296, 2006.
- 11) Baigent C, et al: The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **377** : 2181-2192, 2011.
- 12) Fellstrom BC, et al: Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* **360**:1395-1407, 2009.
- 13) Khara AV, et al: Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* **364** : 127-135, 2011.
- 14) Yamamoto S, et al: Dysfunctional high density lipoprotein in chronic hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol*, 2012. (in press)