

者においても、有害事象はプラセボ群と有意差がなかったことから、積極的脂質低下療法が薦められる。

スタチンによる腎アウトカム改善

高コレステロール血症が腎症を惹起することが動物モデルで証明されており、また疫学的研究においてはコレステロールやTGの高値は腎機能低下を引き起こすことが示されている。

機序としては、腎臓内の動脈に急速に進んだアテローム性動脈硬化、脂質によるメサンギウム細胞の障害が生じることが考えられる。そしていくつかの研究から、スタチンがアルブミン尿を減少させ、メサンギウム基質の増加を軽減させることにより、腎症を抑制することが示されている。2006年には、スタチンが腎機能低下や蛋白尿を改善するか否かについて、メタ解析が報告された¹³⁾。27のRCT(患者3万9704人)で、21の研究がeGFRの変化率についてのデータを報告し、10が蛋白尿、10がアルブミン尿についてのデータを報告した。6つの異なるスタチンが研究され、追跡期間は約3ヵ月～6年に及んだ(平均1年)。研究の質は総じて低く、27の研究のうち4つ(15%)のみがJadadスコア ≥ 4 に該当し、16(59%)が2以下であった。

スタチンがeGFRに与える効果

スタチンがeGFRの変化率に与える効果は、22のコホートのうち18のコホート(患者数3万8867人)で良好であり、スタチン群はプラセボ群と比較して、腎機能の年次変化率を1.24 mL/分/1.73 m²/年だけ改善した(図4・図5)。この効果の程度は、腎機能低下率を約3～4 mL/分/年輕減させるような、厳格な血圧管理やACE阻害薬の投与に比べると比較的緩やかなものである。しかし、多くの症例で血圧管理やACE阻害薬の使

用が十分に行われたうえで、プラセボ群に比べて、腎機能低下率を相対的に約76%軽減させることから、スタチンの効果は大きいといえる。

腎機能低下率の軽減効果の程度については、報告によって大きな異質性が認められ、対象患者が心血管イベントの既往をもつ患者である場合には、eGFRの改善は統計的に有意であったが、高血圧、糸球体腎炎、糖尿病患者では有意とならなかった。年齢、血清コレステロール値、腎機能はスタチンの効果とは関係がなかったが、アトルバスタチンを用いた3つの試験で、腎機能に対するさらなる有益な効果との関連が認められ、これがスタチンの効果における異質性の大きな部分を占めていることが予想された^{14, 15)}。GREACE研究の影響はとくに大きく、この研究を除外することにより、プールされたeGFRの変化率が0.42 mL/分/年へと減少した。アトルバスタチンの効果が、(脂質への作用を介さない)多面的効果によるのか、脂質低下作用によるのか、さらなる研究が必要である。

メタ回帰分析では、ベースラインからのコレステロール減少の程度と、観察されたスタチンの効果との有意な関連は示されなかった。ピタバスタチンを用いたLIVES研究(958人の高コレステロール血症の患者が対象)のサブ解析で、eGFR < 60 mL/分/1.73 m²の患者を104週間追跡したところ、ピタバスタチン服用によってeGFRが5.4 mL/分/1.73 m²増加することが報告された¹⁶⁾。

蛋白尿やアルブミン尿に対するスタチンの効果

スタチン群の蛋白尿減少効果を検討した9つの試験のうち、7つが正の結果を報告している(患者数350人)。全体としては、尿蛋白は0.37 g/24時間の減少を認めたが、統計的に有意ではなかった。アルブミン尿と蛋白尿の減少をともに検討した試験では、スタチンは有意に蛋白尿、あるいはアルブミン尿を減少させた。1年以上の追跡期間を伴った研究のみを解析した場合も、結果は同

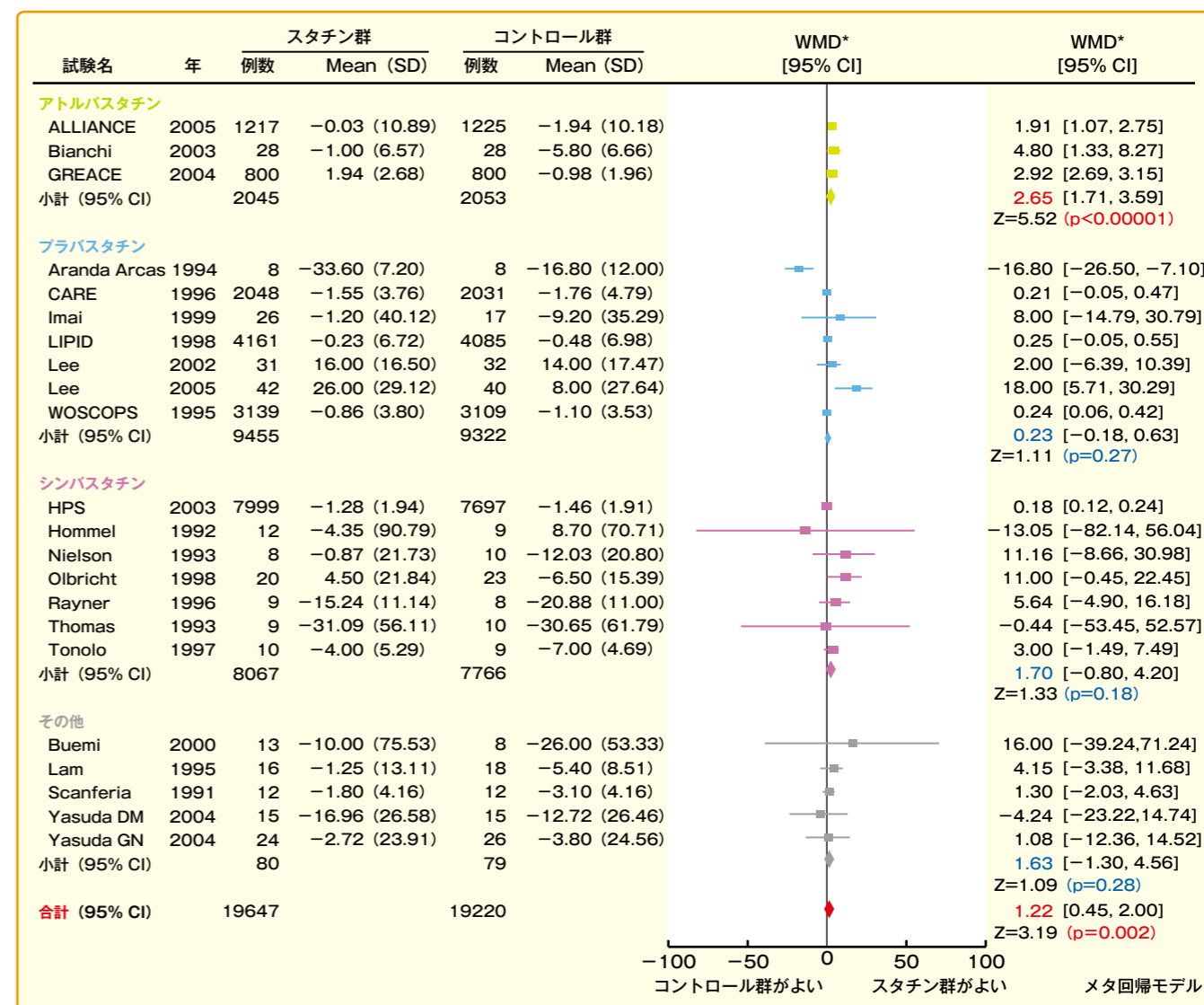


図4 スタチンのRCTメタ解析—各スタチンのeGFRへの影響—(文献¹³⁾より引用改変)
対象・方法: 腎機能の評価を含むスタチンの27のRCTまたはクロスオーバー試験(39704例)のメタ解析により、各スタチンがコントロール群と比較して、どの程度年間のeGFR低下を抑制できるかを検討した。
* WMD: weighted mean differences

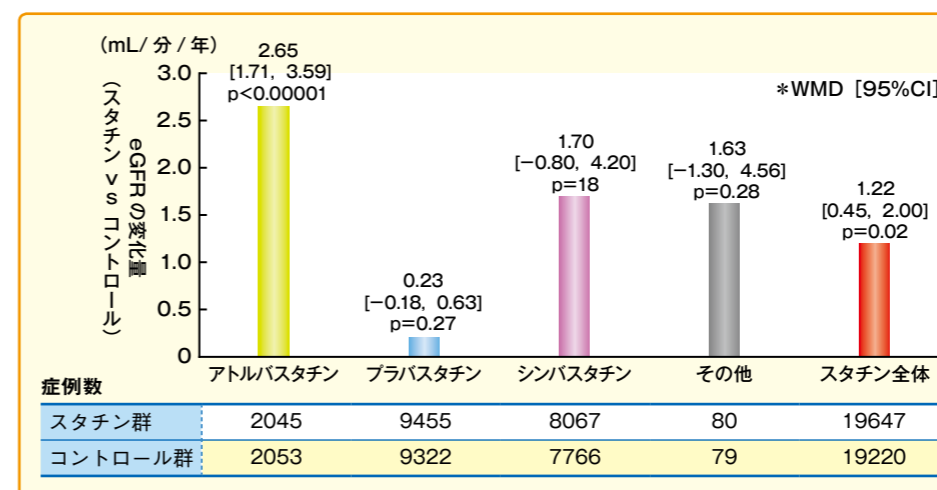


図5 各スタチンがeGFRに及ぼす影響(文献¹³⁾より引用改変)
腎機能の評価を含むスタチンの27のランダム化試験またはクロスオーバー試験(39704例)のメタ解析により、各スタチンが対照群と比較してどの程度年間のeGFR低下を抑制できるかを検討した。
WMD: weighted mean differences