

III-4

特集 糖尿病腎症の診断と治療 Up To Date

III. 治療の実践

脂質異常管理の腎保護効果

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

慢性腎臓病(CKD)は、その重症度分類にも用いられているように、糸球体濾過率(GFR)の低下と蛋白尿の増加で特徴づけられる。GFR低下や蛋白尿に続発して脂質代謝に変調をきたすと、今度は脂質異常症が腎臓病変を悪化させるのではないかと脂質腎毒性仮説が以前から唱えられている。本稿では、まずこの仮説を紹介し、脂質低下治療で腎保護が可能かどうかについて、最近の代表的臨床試験について概説する。

脂質腎毒性仮説

腎臓病が原因で生じた二次性脂質異常症が、もし腎臓に対して障害的に作用するとすれば、さらに腎臓病が進展することになるため、悪循環を形成することになる。この仮説が「脂質腎毒性仮説」(Lipid nephrotoxicity)と呼ばれるもので、1982年にMoorheadら¹⁾により発表された。これは、動脈における粥状硬化の病態を糸球体に当てはめたような概念であった。

その後、動物実験をはじめとするさまざまな研究結果が報告されたのを踏まえ、Moorheadら自身により2009年に「改訂脂質腎毒性仮説」がNature Review Nephrology誌に出された²⁾ (図1)。

改訂脂質腎毒性仮説以前の研究成果

「改訂脂質腎毒性仮説」が出された2009年以前の研究成果の詳細については、Moorheadらの総説を参考にさせていただくのがよいと考えるが、いくつかの重要な報告についてはここでも紹介することにする。

まず、ヒトにおける観察コホート研究³⁾があり、ベースラインの脂質レベルが高い群で腎予後が悪いことが示された(図2)。

冠動脈疾患の二次予防試験として実施されたGREACE試験のデータが後付け解析され、腎機能に対するアトルバスタチンの影響(効果)が報告された⁴⁾ (図3)。

図4にPravastatin Pooling Project⁵⁾の結果を提示する。この研究は、プラバスタチン40 mg/日を投与し約5年追跡したプラセボ比較の3つのCVD予防試験の統合解析である。3つの試験とは、心筋梗塞既往のないハイリスク男性を対象としたWOSCOPS試験、心筋梗塞既往のある男女を対象としたCARE試験およびLIPID試験であ

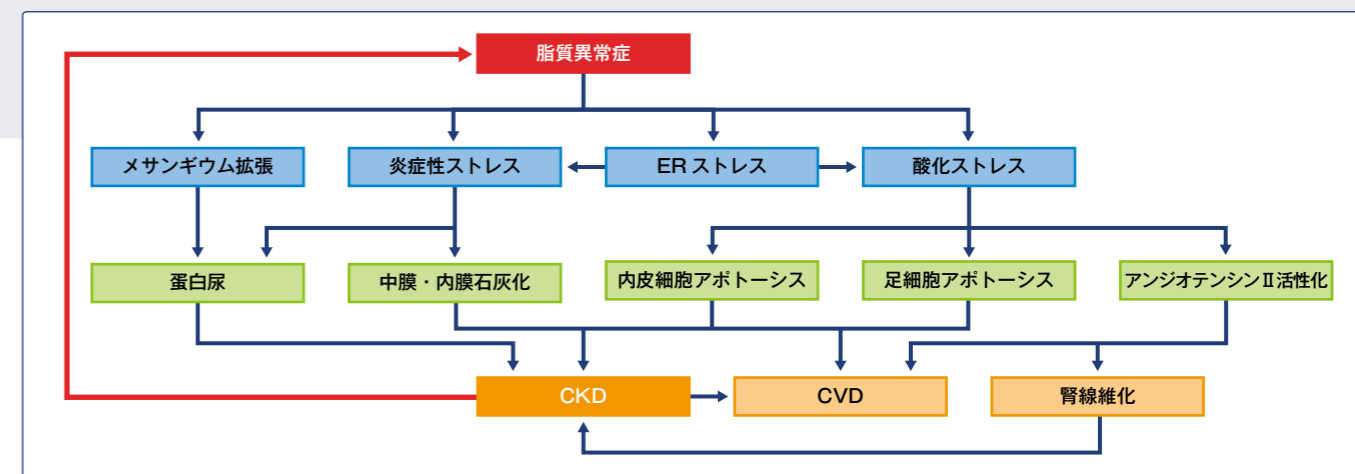


図1 改訂脂質腎毒性仮説(文献2改変)
慢性腎臓病(CKD)に続発して脂質異常症が生じると、炎症性ストレス、ERストレス、酸化ストレス、アンジオテンシンII活性化などの機序により、メサンギウム、内皮細胞、足細胞(上皮細胞)の異常や腎線維化をきたし、CKDが増悪、またCVDリスクも高まるという仮説。

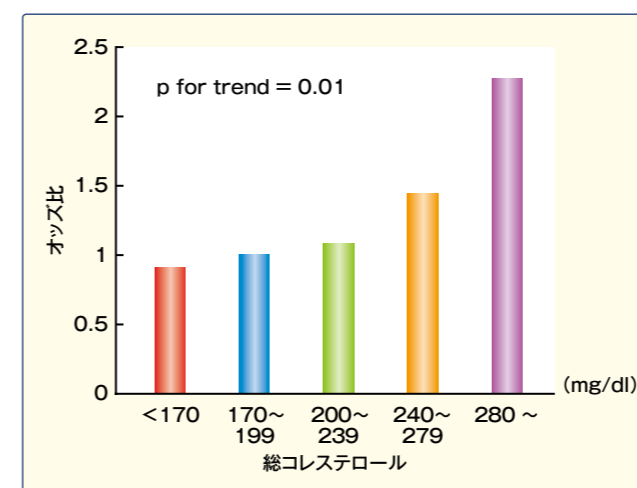


図2 観察コホート研究における脂質と腎機能低下の関係(文献3改変)
対象：健康男性 4483例
エンドポイント：血清クレアチニン1.5 mg/dl以上
平均観察期間：14.2年(1982～1996年)
Physicians' Health Studyにおいて、男性において高コレステロール血症は腎機能低下の独立した予測因子であった。

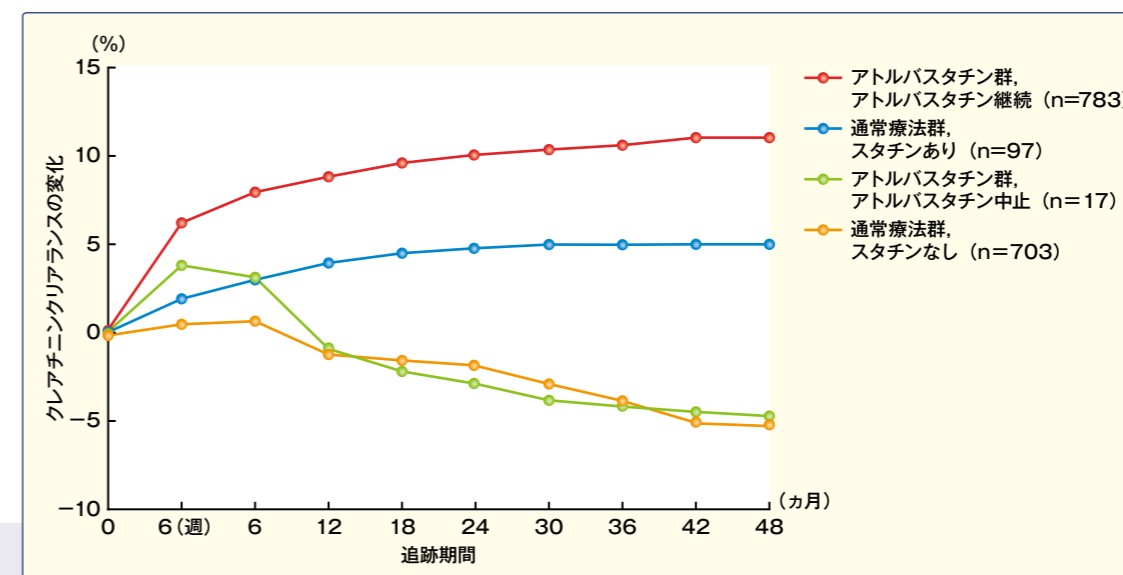


図3 スタチン治療に伴うクレアチンクリアランスの変化(GREACE試験)(文献4改変)
GREACE試験はもともとアトルバスタチンを用いた冠動脈疾患の二次予防試験で、そのデータを後付けで腎機能に関心をもって解析した。