

HDL-コレステロールの慢性腎臓病における 発症・進展に関する研究

深江裕子¹, 石原旅人², 林英里香², 平塚雄聡²,
生島一平², 石崎淳三², 上田正人³

¹南九州大学健康栄養学部管理栄養学科; ²宮崎県立日南病院内科; ³あげた内科クリニック

2008年10月8日受付; 2009年1月28日受理

Low HDL-cholesterol is a prognosis or incidence determinant factor of renal function

Hiroko Fukae¹, Tabito Ishihara², Erika Hayashi², Takeaki Hiratsuka²,
Ippei Ikushima², Junzo Ishizaki² and Masato Ageta³

¹The Department of Nutrition Management, Faculty of Health and Nutrition, Minami-Kyushu University, Miyazaki 880-0032, Japan;

²Department of Internal Medicine, Miyazaki Prefectural Nichinan Hospital, Miyazaki 887-0013, Japan;

³Ageta Clinic for Internal Medicine, Miyazaki 889-2533, Japan

Received October 8, 2008; Accepted January 28, 2009

[Objectives] The multiple risk factors such as metabolic syndrome are associated with atherosclerotic disease. It is also considered that chronic kidney disease (CKD) have various dysfunctions of metabolism included dyslipidemia. The purpose of this study is to clarify association between dyslipidemia and prognosis of renal function. **[Methods]** The subjects were 249 outpatients with hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia. We eliminated the patients with nephritic syndrome and end stage renal disease in this study. The patients were classified five group by serum cholesterol concentration of high density lipoprotein fraction (HDL-C): HDL-C < 40mg/dl (n=46, group I), 40 ≤ HDL-C < 50 (n=62, group II), 50 ≤ HDL-C < 60 (n=62, group III), 60 ≤ HDL-C < 70 (n=47, group IV), 70 ≤ HDL-C (n=31, Group V). And we compared the atherosclerotic parameters (body mass index, blood pressure, HbA1c, serum creatinine, total cholesterol, triglyceride, HDL-C, apolipoprotein (Apo) A-I, Apo A-II for 3 years. **[Results]** The patients of group I tend to have more than two complications. The levels of Apo A-I and Apo A-II is low in the group I, and Apo A-I/A-II ratio was lower in group I than the other groups. And the concentration of Apo B in group I, II is higher than group III, IV, V. The serum level of creatinine at the beginning was obviously higher in the group I than the other groups. After 3 years, newly incidence of chronic kidney disease was observed 6.5% in group I, 4.8% in group II, 1.6% in group III, and 2.1% in group IV, 0% in group V. **[Conclusion]** Low HDL-C and Apo B level seems to be an association with renal function independent of LDL-C level. The low HDL-C level might be a signal of prognosis or incidence of CKD.

Key words: HDL-cholesterol, chronic kidney disease, metabolic syndrome, Apolipoprotein A-I, Apolipoprotein A-II.

緒言

慢性腎臓病 (CKD, chronic kidney disease) は2002年に米国腎臓財団NKFにより提唱された新しい概念である。CKDとは、腎障害を示唆する血液、尿検査や画像診断の検査の異常、もしくは糸球体濾過値 (GFR, glomerular filtration rate) 60ml/分/1.73m²未満が3か月以

上にわたり持続する状態である。^{1) 2) 3)}

近年メタボリックシンドロームを筆頭に耐糖能異常、高脂血症、高血圧症などを有するマルチプルリスクファクターの状態が動脈硬化を進展させることが明らかになってきた。さらに軽度の腎障害を含む慢性腎臓病は脂質代謝異常を合併していることが多く、また動脈硬化性の疾患を合併する確率も高いことから、腎機能の増悪には動脈硬化が寄与していると考えられて

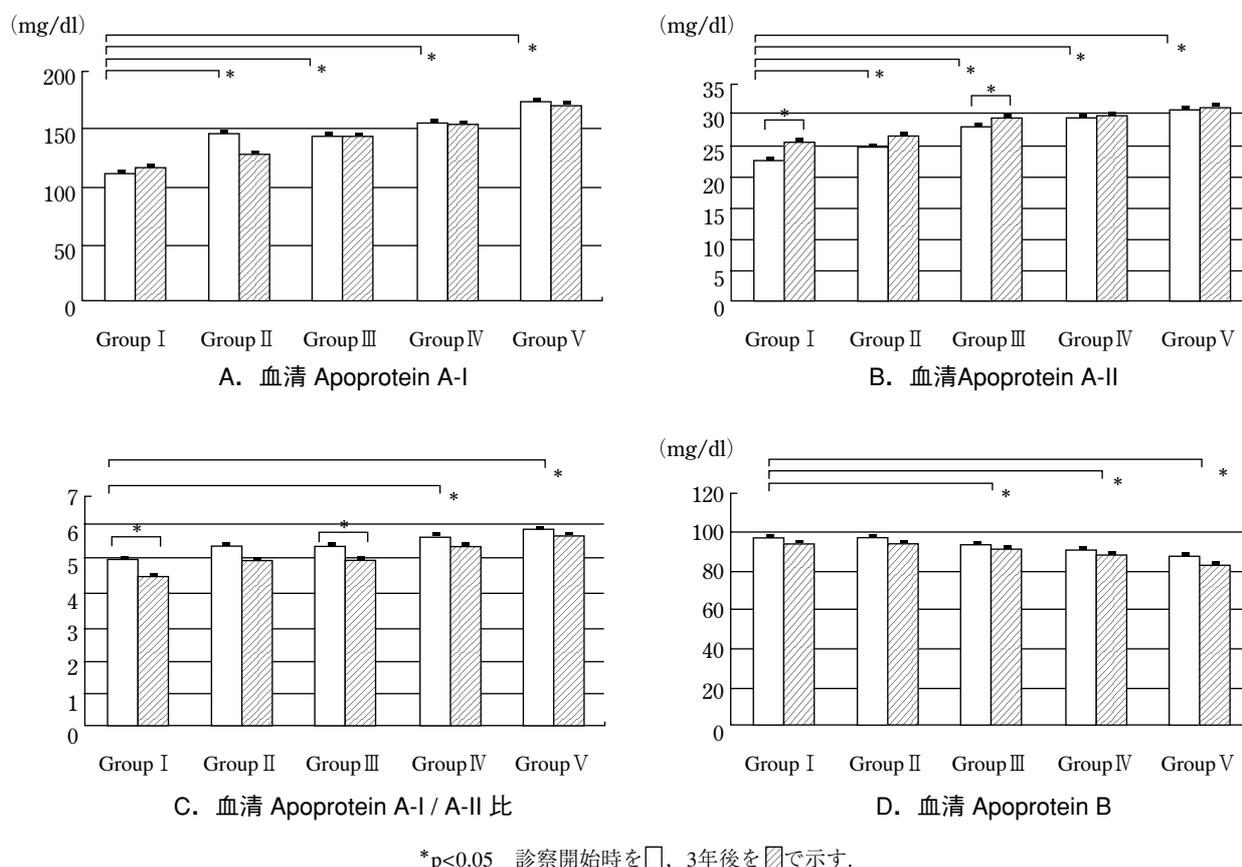


図1. 各群における血清 Apoprotein 濃度の比較

いる。⁴⁾我々は、メタボリックシンドロームの診断基準に含まれるHDL-コレステロール (HDL-C, High Density Lipoprotein-cholesterol) との関係を検討した。

対象・方法

宮崎県立日南病院内科に通院する249人の外来患者を平成14年から平成17年の3年間観察し、比較検討した。対象患者全体では、高血圧症合併症例は192名(77.1%)、高脂血症症例は110名(44.1%)、糖尿病合併症例は62名(24.9%)、Body Mass Index (BMI) が25以上の肥満症例は55名(22.0%)、高尿酸血症合併症例は23名(9.0%)であった。観察開始時に血清クレアチニン (Cre) 1.2mg/dl以上のものをこの検討においては慢性腎臓病と定義し、これに該当する患者は10名(4.0%)であった。今回の調査では腎機能正常患者や最も高い血清Cre値1.6mg/dlでCKD分類stage I, II程度の軽度腎機能低下患者を対象としており、ネフローゼ状態や末期腎不全患者で透析療養を受けている患者は対象から除外した。観察開始時点のHDL-C値を基準にして外来患者を以下の5群に分類した。HDL-C39mg/dl以下の患者46名をI群、40mg/dl以上49mg/dl以下の患者62名をII群、50mg/dl以上59mg/dl以下の患者62名をIII群、60mg/dl以上69mg/dl以下の患者47名をIV群、70mg/dl

以上をV群と分類した。

以下に示す動脈硬化に関与するパラメーター：BMI、血圧、HbA1c、尿酸、血清Cre、総コレステロール (TC)、HDL-C、LDL-コレステロール (LDL-C)、中性脂肪 (TG) とアポプロテインA-I (Apo A-I)、アポプロテインA-II (Apo A-II) 及びアポプロテインB (Apo B) を観察開始時と3年後に測定し、各群間および観察前後における上記パラメーターの比較を行った。なお、LDL-Cは中性脂肪が400mg/dl以下のときFriedwaldの式： $[LDL-C] = [TC] - ([HDL-C] + [TG]/5)$ を用いて算出した。TG値が400mg/dl以上の患者は除外した。各群で観察開始時におけるCKD患者の割合 (CKD患者数/全患者数) と、3年後のCKD新規発症率 (CKD新規発症患者/全患者数) を計算した。観察開始時の検査データをGroup Iと他のGroupをt検定で比較した。さらに同じ群の内で観察開始時と3年後の比較を、paired t-testで比較した。有意差検定ではp値0.05以下を有意とした。

結果

表1に示すように、観察開始時には各群間で、年齢に有意差なく、いずれの群でも男性が多いが各群の男女比に差は見られなかった。収縮期血圧、拡張期血圧

表1. 各群における観察開始時の患者の特徴

	Group I HDL-C<40 (mg/dl)	Group II 40≤HDL-C<50 (mg/dl)	Group III 50≤HDL-C<60 (mg/dl)	Group IV 60≤HDL-C<70 (mg/dl)	Group V HDL-C≥70 (mg/dl)
n	46	62	62	47	31
M:F	30:16	33:29	35:27	32:15	24:7
Age (year)	66.4±1.7	64.9±1.9	62.6±2.1	63.3±1.8	65.9±1.5
BMI	25.9±0.6	23.8±0.8*	25.6±0.5	22.4±0.8*	23.0±0.7*
SBP (mmHg)	140.1±2.7	137.6±2.3	136.4±2.1	135.6±1.91	140.2±3.4
DBP (mmHg)	82.6±1.4	81.3±1.7	80.1±1.2	80.4±1.4	82.1±2.1
s-Cre (mg/dl)	0.85±0.03	0.74±0.03*	0.7±0.02*	0.66±0.02*	0.61±0.02*
UA (mg/dl)	5.78±0.21	5.15±0.16*	5.16±0.16*	6.2±1.25	5.02±0.21*
HbA1c (%)	5.75±0.10	5.90±0.15	5.75±0.13	5.68±0.12	5.50±0.13
T-Chol (mg/dl)	187±5	195±5	200±4*	207±5*	214±5*
TG (mg/dl)	183±15	147±26	113±12*	86±6*	85±6*
HDL-C (mg/dl)	35.6±0.51	45.2±0.4	54.8±0.3	64.5±0.4	82.3±2.1
LDL-C (mg/dl)	114±5	121±4	123±4	126±5	115±5
Apo A-I (mg/dl)	110±3	126±2.0*	143±1.4*	154±1.4*	172±3.0*
Apo A-II (mg/dl)	22.9±0.7	24.8±0.7*	27.8±0.7*	28.5±0.8*	30.5±1.0*
Apo B (mg/dl)	98.4±2.5	95.8±2.1	93.0±2.0*	90.1±2.8*	86.1±2.7*
Apo E (mg/dl)	98.4±0.27	4.72±0.34	4.40±0.12*	4.51±0.18	4.81±0.18

Mean±SE, *p<0.05

表2. 各群における合併症の頻度 (%)

	DM	HL	HT	HUA	OB	CKD
Group I	13	23	39	10	13	7
Group II	21	23	49	4	12	8
Group III	14	27	44	4	18	5
Group IV	11	19	36	4	6	4
Group V	3	18	24	1	5	2

DM, diabetes mellitus; HL, hyperlipidemia; HT, hypertension; HUA, hyperuricemia; OB, obesity; CKD, chronic kidney disease

表3. 各群の3年後の検査成績

	Group I HDL-C<40 (mg/dl)	Group II 40≤HDL-C<50 (mg/dl)	Group III 50≤HDL-C<60 (mg/dl)	Group IV 60≤HDL-C<70 (mg/dl)	Group V HDL-C≥70 (mg/dl)
n	46	62	62	47	31
BMI	25.5±0.6	23.8±0.9	25.4±0.5	23.5±0.8	22.8±0.7
SBP (mmHg)	136.5±1.7	137.1±1.8	138.4±1.8	135.0±1.6	32.4±4.7
DBP (mmHg)	77.9±1.3*	78.9±1.7	78.8±1.1	77.5±1.5*	76.7±1.9*
s-Cre (mg/dl)	0.96±0.04*	0.80±0.02*	0.81±0.03*	0.77±0.03*	0.69±0.02*
UA (mg/dl)	7.19±1.38	6.77±1.18	5.08±0.17	5.00±0.23	4.91±0.22
HbA1c (%)	6.04±0.16	6.27±0.20	5.92±0.17	6.00±0.19	5.65±0.13
T-Chol (mg/dl)	189±5	195±4	202±3	205±4	212±5
TG (mg/dl)	188±15	159±19	143±12*	126±10*	110±10*
HDL-C (mg/dl)	43.1±1.3*	52.0±1.4*	62.2±2.0*	69.7±1.8*	85.5±3.5
LDL-C (mg/dl)	108±5	111±4	111±3	110±3	104±5
Apo A-I (mg/dl)	115±3	127±2	142±2	153±3	169.4±4.6
Apo A-II (mg/dl)	25.7±0.7*	26.4±0.6	29.5±0.7*	29.8±0.9	30.9±1.0
Apo B (mg/dl)	95.0±2.9	93.4±2.6	91.6±1.9	88.1±2.4	81.7±2.8
Apo E (mg/dl)	5.11±0.39	5.00±0.41	4.76±0.17*	4.82±0.26	5.03±0.27

Mean±SE, *p<0.05

ともに有意差は見られなかった。血糖コントロールを表すHbA1cにおいて有意差は見られなかった。BMIはHDL-C値との相関は見られないものの、I群とIII群で

高い傾向が見られた。尿酸値はI群で有意に高かった。観察開始時の血清脂質検査では表2に見られるように、TCはHDL-Cが高い群で高値を示した (p<0.05)。

TGについてはHDL-CのⅢ群、Ⅳ群、Ⅴ群で低かった ($p<0.05$). LDL-Cは全群間で有意差を認めなかった. 図1-A, 1-Bのグラフに示すように、Ⅰ群が他群に比し Apo A-I と Apo A-II はともに低値であった ($p<0.05$). しかしながら Apo A-I/A-II 比はⅠ群と比較すると (図1-C) HDL-C高値群で高くなり、Ⅲ、Ⅳ群で有意差が見られた ($p<0.05$). 一方図1-Dで示されるように Apo BはⅠ群に比し、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ群で有意に低くなっていた ($p<0.05$).

Ⅰ群の血清Cre値は、他の群に比べ前値で高い傾向があり (表1)、高血圧、糖尿病、CKDなどを合併する確率が高かった (表2). 観察開始時からCKDを合併する割合も、図3に見られるように、HDL-Cの低いⅠ群で高かった. さらに新たにCKDが発症した症例は全症例中8例見られ、Ⅰ群、Ⅱ群で発症率が高い傾向を示した (図2, 3).

対象患者を、CKDを発症したCKD発症群と、発症しなかった非CKD群に分けると、非CKD群に比べてCKD発症群ではHDL-Cが前値で有意に低かった (図4).

また観察開始時と3年後の検査データを前後で比較すると (表3)、外来で治療を継続しており薬剤の介入の効果とも考えられるが、Ⅰ群では3年後の拡張期血圧が改善しており、全群でHDL-C値の改善が見られた. Apo A-Iの前後の比較では、有意差は見られないものの (図1)、Apo A-IIはⅠ群とⅢ群で増加を認め (図2)、Apo A-I/A-II比はⅠ、Ⅱ群で低下を認めた.

考 察

2002年から米国腎臓財団からCKDが提唱され、アメリカでのCKDの有病率は人口の11%にも及ぶことが報告され²⁾、その数は従来考えられていた以上に多いことが判明した. 日本人全体のCKDの予備軍は、人種による差異を考えると20%くらいと推定されている⁵⁾. CKDがcardiovascular eventの独立した危険因子であることが証明され⁶⁾、CKDに対する注意深い観察とフォローアップが必要である. CKDは糖尿病や高血圧などの一般外来患者の中にまぎれてCKDとして認識されず潜在している可能性がある疾患であり、その潜在する有病率を知ることは大切である. しかしながらまだ具体的な報告はなく、住民検診での検討が計画されている段階である. そして一般診療においてCKD患者の数および一般診療からのCKDの発症率を知ることは、患者の予後を知る上で極めて重要なことだと考えられる.

LDL-Cとともにメタボリック症候群が動脈硬化を進展させることはよく知られており、メタボリック症候群がCKD進展や発症に関与していることが証明されてきている⁴⁾. そのメタボリック症候群の判定基準のひとつである血糖値についてはHDL-C値を基準に分類した今回のわれわれの検討では、各群間に有意差は認めなかった. したがって、HDL-Cは血糖値とは無関係にCKD新規発症のリスクファクターであると考えた (図2, 3).

CKDの原疾患は、慢性糸球体腎炎以外にも糖尿病や

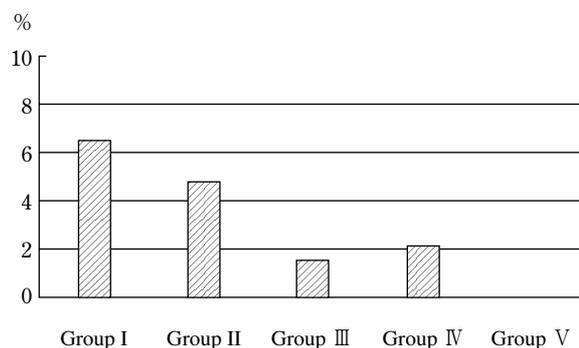


図2. CKD患者の新規発症率

診察開始時を□、3年後を■で示す.

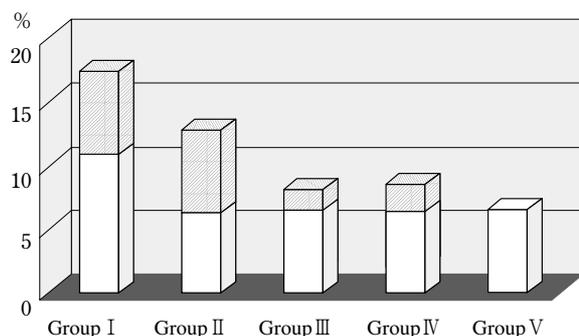


図3. 当院外来におけるCKD患者の割合と新規発症率

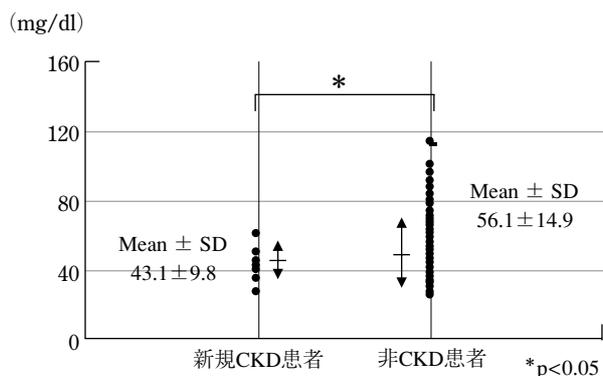


図4. CKD新規発症患者と非CKD患者のHDL-C値

高血圧など動脈硬化性の疾患があり、特に人口が高齢化してきているわが国では後者が今後のCKD増加、ひいては末期腎不全患者の増加に関与していくと考えられる. 今回のHDL-C値を基準とした検討から、HDL-Cの低値がCKD発症のリスクファクターであることが明らかになった. 図2のように、Ⅰ、Ⅱ群でCKD発症の頻度が高く、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ群で頻度が低くなっており、今回のわれわれの結果からはHDL-C値が60mg/dl以上を保っていく治療を行うことでCKDの予防につながる

る可能性が示唆された。このことは通常の診療においてもHDL-Cの値を意識しながら、フォローアップして行くことが重要であることを意味する。3年後のデータではこの間外来治療を継続して行っており、各群間でのHDL-Cは改善している。しかしながら、Apo A-I/A-II比をみると図3に示すようにI群とIII群で有意な低下がみられた。動脈硬化予防にはHDL-Cの分画を検査し、Apo A-I/A-II比を増加させることがよいと考えられた。動脈硬化促進作用をもつApo BはHDL-Cの低いI群とII群で高い傾向を認めており、Apo Bも考慮した治療が有効でないか考えた。

今回のわれわれの検討では対象がさまざまな疾患を有する外来患者であり、HDL-Cの低い患者からCKDの発症率が高いということ以外の検討はなされていない。今後はさらに年齢、性差や合併症の疾患別などを調整したCox Biohazard Modelあるいはロジスティック回帰分析などの詳細な解析により予後因子の検討を行う必要がある。

腎機能低下患者では高脂血症治療薬のHMG-Co還元酵素阻害薬（スタチン系薬剤）やフィブラート系薬剤使用で横紋筋融解症のリスクが高くなることもあり、その使用には注意を要する⁷⁾。しかし近年高脂血症薬の蛋白尿減少効果が報告されてきていることから^{8) 9)}、こうした薬剤の適正使用で腎障害進展の抑制効果が期待できる。

結 論

脂質代謝異常、特にHDL-C低下の状態がCKDの進行予測因子となる可能性が考えられた。

参考文献

- 1) 杉山 齊, 菊本 陽子, 槇野 博史: 慢性腎臓病: 診断と治療の進歩, I. 概念 日本内科学会雑誌 **96**, 864-868, 2007.
- 2) National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* **39**, S1-S266, 2002.
- 3) Levey AS, et al: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* **67**, 2089, 2005.
- 4) Ninomiya T, et al: Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* **48**, 383-391, 2006.
- 5) 井関 邦敏: 慢性腎臓病: 診断と治療の進歩, II. 疫学 日本内科学会雑誌 **96**, 869-874, 2007.
- 6) Go AS, et al: Chronic kidney disease and risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Eng J Med* **351**, 1296-1305, 2004.
- 7) Aronoff GR, et al: 腎不全時の薬物使用 臨床透析増刊号 **16**(3), 184-187, 2000.
- 8) Fried LF, et al: Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* **59**, 260-269, 2001.
- 9) Tonelli M, et al: Cholesterol and Recurrent Event Trial Investigators. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* **14**, 1605-1613, 2003.