

- 18) Hayashi Y, et al : Serum and urinary concentrations of type IV collagen and laminin as a marker of microangiopathy in diabetes. *Diabet Med* 9 : 366-370, 1992.
 - 19) Nakamura A, et al : Serum interleukin-18 levels are associated with nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28 : 2890-2895, 2005.
 - 20) Kajitani N, et al : Microinflammation is a common risk factor for progression of nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 88 : 171-176, 2010.
 - 21) Yoshikawa R, et al : Urinary PGDS levels are associated with vascular injury in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 76 : 358-367, 2007.
 - 22) Makino H, et al : Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30 : 1577-1578, 2007.
 - 23) Imai E, et al : Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy : a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 54 : 2978-2986, 2011.
 - 24) Imai E, et al : Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) : rationale and study design. *Hypertens Res* 29 : 703-709, 2006.
 - 25) Shikata K, et al : Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial in Japan (DNETT-Japan) : rationale and study design. *Diabetes Res Clin Pract* 87 : 228-232, 2010.
-

慢性腎臓病管理と病診連携

木野村 賢, 前島 洋平, 槇野 博史

岡山大学大学院
医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学

1. 慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease : CKD) の背景

CKD は「腎障害の存在, 糸球体濾過量が 60 mL/min/1.73 m²未満の腎機能低下のいずれか, または両方が3ヵ月以上持続するもの」と定義され, 現在その対策が全世界で講じられている。その背景には, CKD から末期腎不全にいたり透析導入となる患者が年々増加していること, CKD は心血管疾患発症の重大な危険因子であることが挙げられる。わが国の CKD 患者数は約 1,330 万と推測され, これを約 3,000 名の腎臓専門医のみで診察していくことは困難である。また CKD は糖尿病, 高血圧など, かかりつけ医が日常で診療する疾患からも発症するため, CKD 管理には, 腎臓専門医とかかりつけ医との医療連携が必須である。

2. CKD 診療における病診連携

CKD の定義は, 従来の腎臓病の疾患名体系とは異なり簡明であり, 腎生検などの専門的検査ではなく, かかりつけ医が日常診療において行う血液検査・尿検査・腹部超音波検査などから診断可能である。CKD と診断した後, かかりつけ医から腎臓専門医に紹介するタイミングについて, 日本腎臓学会より発刊された「CKD 診療ガイド」に, ① 0.5 g/g・Cr 以上または, 2+ 以上の蛋白

尿, ② eGFR 50 mL/min/1.73 m²未満, ③ 蛋白尿と血尿がともに陽性 (1+ 以上) と示されている。これらの場合は将来的に腎機能が悪化する可能性があり, 治療の対象として腎臓専門医に紹介し, 腎臓専門医は病歴や病態から腎生検を含めた精査を行い治療・管理方針を決定し, かかりつけ医と連携しながら治療を行うことと記載している。また「CKD 診療ガイド」には, CKD の各病期における病診連携の指針が示されている。

3. 岡山市における病診連携

現在, 戦略研究「かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防のための診療システムの有用性を検討する研究」(FROM-J) が進行中であり, 5年後に予測される透析導入患者数の 15% 減少を目標としている。また浜松市, 高知市, 熊本市, 名古屋市など, 各地域で CKD 診療連携のシステム作りが開始された状況にある。岡山市においても, 2007 年 7 月に Okayama city CKD NETwork (OCKD-NET) が発足し, 現在岡山大学病院など岡山市内の 6 つの腎臓専門医施設と 106 のかかりつけ医施設が参加している。主な活動として, 腎臓専門医ならびにかかりつけ医のプロフィールおよび所在地を配布し円滑な紹介・逆紹介を図るとともに, 年 2 回のセミナー, 管理栄養士等のコメディカルスタッフによる講義などの情報交換を行っている。また地域医療連携パスを作成し, 腎臓専門医への紹介基準や, CKD 病診連携における診療, 検査, 指導などの各々の役割分担について明確にした。さらに患者配布用の「腎ぞうサポート手帳」を作成し, 患者自身が CKD に対する認識を高めるとともに, 経時的な検査値や血圧等の記載欄を設けて, 患者・かかりつけ医・腎臓専門医の 3 者が情報を共有できることが可能となっている。

CKD は早期発見し, 治療介入できれば, 薬物療法・食事療法・生活改善によりその進行を抑制できることが可能になってきている。CKD の病診連携は, 患者, 腎臓専門医, かかりつけ医が, 同じ方向性を持って継続的に治療していく点で重要な位置づけになる。

Management of anemia in chronic kidney disease patients: baseline findings from Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study

Tadao Akizawa · Hirofumi Makino · Seiichi Matsuo · Tsuyoshi Watanabe · Enyu Imai · Kosaku Nitta · Yasuo Ohashi · Akira Hishida · Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study Group

Received: 4 October 2010 / Accepted: 13 December 2010 / Published online: 15 January 2011
© Japanese Society of Nephrology 2011

Abstract

Background Anemia is a factor that affects the outcome of patients with chronic kidney disease (CKD); however, there are only a few reports on the management of anemia in Japanese patients with CKD who are not on dialysis.

Methods We investigated the prevalence, related factors and management of anemia in CKD stage 3–5 patients in Japan based on the baseline data obtained from a prospective cohort study (Chronic Kidney Disease Japan Cohort). Anemia was

defined as having a hemoglobin (Hb) level of <11 g/dL or receiving erythropoiesis stimulating agent (ESA) therapy.

Results The result indicated that 946 out of 2,930 patients had anemia. Of these 946 patients, 385 were receiving ESA treatment for anemia and had an Hb level of 10.28 ± 1.19 g/dL (mean \pm SD). The percentage of these patients with an Hb level above the target of 11 g/dL proposed for treatment by the Japanese guidelines, and above the maintenance level of 10 g/dL approved for ESA therapy in Japan, was only 30.1 and 61.6%, respectively. In contrast, the percentage of patients receiving no ESA therapy was 67.6 and 55.7%, respectively, among those with an Hb level of <11 and <10 g/dL.

Conclusions These data suggested that prevalence of anemia was high in Japanese patients with CKD stage 3–5, that the percentage of patients receiving ESA was low among those who required ESA, and that a large number of patients receiving ESA failed to maintain the recommended level of Hb.

T. Akizawa (✉)

Division of Nephrology, Department of Medicine,
Showa University School of Medicine, 1-5-8 Hatanodai,
Shinagawa-ku, Tokyo 142-8666, Japan
e-mail: akizawa@med.showa-u.ac.jp

H. Makino

Department of Medicine and Clinical Science,
Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

S. Matsuo · E. Imai

Department of Nephrology, Nagoya University
Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

T. Watanabe

The Third Department of Internal Medicine,
Fukushima Medical College, Fukushima, Japan

K. Nitta

Department of Medicine, Kidney Center,
Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Y. Ohashi

Department of Biostatistics, School of Public Health,
The University of Tokyo, Tokyo, Japan

A. Hishida

First Department of Medicine, Hamamatsu University
School of Medicine, Shizuoka, Japan

Keywords CKD · Erythropoiesis stimulating agent (ESA) · Hemoglobin (Hb) · Anemia

Introduction

The number of incident patients with end-stage renal disease (ESRD) in Japan is increasing annually. Excluding dialysis and kidney transplant patients, approximately 10% or more of the general population reportedly suffer from stage 3 or more advanced CKD. In particular, reports indicated that the number of people in Japan with positive proteinuria or an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of <50 mL/min/1.73 m², who were at a higher risk for worsening renal function or emergence of cardiovascular disease (CVD),

was approaching six million [1]. Although anemia is a factor that affects the outcome of CKD patients, there have been few large-scale clinical studies investigating the effects of anemia in CKD patients in Japan.

The Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC) study is the first large-scale prospective observational study in pre-dialysis patients in Japan. We analyzed the baseline data on the management of anemia to evaluate the prevalence and factors associated with anemia as well as the current practice of anemia treatment with a focus on erythropoiesis stimulating agents (ESA).

Subjects and methods

Study subjects were outpatients with CKD who were enrolled between April 2007 and December 2008 in the CKD-JAC study in 17 large-scale hospitals throughout Japan. The inclusion and exclusion criteria for enrollment are described elsewhere [2].

In this paper we describe baseline data from patients with anemia, defined as having an Hb level of <11 g/dL, or receiving ESA therapy, for which epoetin alfa and beta were the only preparations available at the time of enrollment. In addition, diabetes patients were defined as those with diabetic nephropathy as the primary cause of CKD, with a diabetes complication, undergoing treatment with a diabetes drug or having an HbA1c of >6.5%. Diabetic nephropathy was classified by the medical judgment provided on each patient's medical record. A descriptive analysis of continuous and categorical variables was performed. Continuous variables are presented as means, medians, standard deviations and ranges, and categorical variables are presented as proportions. Comparisons were made by means of *t* test or chi-square test, as appropriate. Plots of eGFR versus Hb level, along with coefficient of variation (R^2) and corresponding *P* derived from the linear regression analysis, were generated. Statistical analyses included logistic regression analysis to determine odd ratios for assessing patient characteristics that had an effect on anemia and ESA therapy. A stepwise selection process was then used for developing multivariate logistic regression models, in which all independent variables with univariate associations of *P* of 0.10 or less were allowed to enter the model. The two-sided level of significance was set at 5%.

Results

Subjects and their characteristics

Of the total 2,977 enrolled patients eligible for follow-up observation, 2,930 patients whose Hb values were

documented at study initiation were analyzed for anemia management (Table 1). Out of 2,930 subjects, 946 (32.3%) met the definition of anemia (Table 2).

Distribution of patients with anemia

The relationship between eGFR and Hb level is shown in Figs. 1 and 2. eGFR and Hb level were in a positive correlation ($R^2 = 0.2294$; $P < 0.0001$), and the percentage of patients having an Hb level of <11 g/dL increased as eGFR declined.

Table 3 shows the distribution of patients with anemia by eGFR. A breakdown by eGFR (10.4% with an eGFR of >45 mL/min/1.73 m²; 15.1% with 30 to <45 mL/min/1.73 m²; 38.3% with 15 to <30 mL/min/1.73 m²; and 68.4% with <15 mL/min/1.73 m²) indicated a rise in the percentage of patients with anemia associated with a decline in renal function ($P < 0.0001$).

Figure 3 shows the percentage of patients with anemia by eGFR among diabetics and nondiabetics. The prevalence of anemia was higher in diabetic patients compared with nondiabetic patients ($P < 0.0001$). In the group of patients with an eGFR of >45 mL/min/1.73 m², the prevalence more than doubled from 7.5% among nondiabetics to 16.7% among diabetics. The prevalence of anemia also increased from 64.3% among nondiabetics to 73.9% among diabetic patients and to 82.7% among those with diabetic nephropathy as the primary disease in the group with an eGFR of <15 mL/min/1.73 m².

Treatment for anemia

The percentage of patients on ESA (epoetin alfa or beta) therapy was 13.1% (385 of 2,930) of the entire study group or 40.7% (385 of 946) of the group of patients with anemia. Of the 946 patients with anemia, 158 (16.7%) were receiving iron therapy.

Figure 4 shows the percentage of patients undergoing such therapy by Hb level. The percentage of patients receiving anemia treatment increased as the Hb level declined ($P < 0.0001$). The number of patients concomitantly placed on ESA plus iron therapy, however, was less than the number of those on ESA therapy alone across all Hb levels. Among 830 patients with an Hb level of <11 g/dL, the number of patients on ESA therapy was 269 (32.4%), with only 71 (8.6%) concomitantly receiving ESA and iron therapy. In the group of 334 patients with an Hb level of <10 g/dL, which is the level for treatment initiation according to the package insert of the current ESA preparation, 148 (44.3%) were undergoing ESA therapy.

The percentage of patients receiving ESA therapy by eGFR indicates that the earlier the stage of CKD, the lower the percentage of patients receiving ESA to treat anemia

Table 1 Patient characteristics classified by anemia

Variable	Total (<i>n</i> = 2,930)	Anemia ^a (<i>n</i> = 946)	Without anemia (<i>n</i> = 1,984)	<i>P</i> value
Sex [<i>n</i> (%)]				
Female	1,111 (37.9)	472 (49.9)	639 (32.2)	<0.0001
Male	1,819 (62.1)	474 (50.1)	1,345 (67.8)	
Age (year)				
Mean (SD)	60.9 (11.5)	62.7 (11.2)	60.0 (11.6)	<0.0001
Median (min–max)	63.0 (22–77)	66.0 (22–77)	62.0 (22–77)	
1Q–3Q	55.0–70.0	58.0–71.0	53.0–69.0	
Causative diseases of CKD [<i>n</i> (%)]				
Diabetic nephropathy	608 (20.8)	292 (30.9)	316 (15.9)	<0.0001
Glomerulonephritis	1,125 (38.4)	307 (32.5)	818 (41.2)	<0.0001
Secondary glomerulonephritis/vasculitides	86 (2.9)	28 (3.0)	58 (2.9)	0.9564
Interstitial nephritis/pyelonephritis	167 (5.7)	35 (3.7)	132 (6.7)	0.0013
Hypertension/large vessel disease	539 (18.4)	154 (16.3)	385 (19.4)	0.0411
Cystic/hereditary/congenital diseases	38 (1.3)	12 (1.3)	26 (1.3)	0.9252
Neoplasms/tumors	17 (0.6)	9 (1.0)	8 (0.4)	0.0678
Miscellaneous conditions	350 (11.9)	109 (11.5)	241 (12.1)	0.6257
Medical history [<i>n</i> (%)]				
Hypertension	2,391 (81.6)	796 (84.1)	1,595 (80.4)	0.0143
Myocardial infarction	146 (5.0)	47 (5.0)	99 (5.0)	0.9799
Angina	251 (8.6)	93 (9.8)	158 (8.0)	0.0913
Congestive heart failure	114 (3.9)	48 (5.1)	66 (3.3)	0.0222
ASO	107 (3.7)	48 (5.1)	59 (3.0)	0.0046
Stroke	340 (11.6)	119 (12.6)	221 (11.1)	0.2551
Diabetes	1,109 (37.8)	435 (46.0)	674 (34.0)	<0.0001
Cancer	213 (7.3)	64 (6.8)	149 (7.5)	0.4678
Diastolic blood pressure (mmHg)^b				
Mean (SD)	76.2 (11.9)	73.0 (11.9)	77.8 (11.5)	<0.0001
Median (min–max)	76.0 (33–128)	73.7 (33–116)	78.0 (35–128)	
1Q–3Q	68.7–84.0	65.3–81.0	70.0–85.0	
Systolic blood pressure (mmHg)^b				
Mean (SD)	131.7 (18.6)	132.2 (19.4)	131.4 (18.2)	0.2803
Median (min–max)	130.7 (68–235)	130.8 (73–218)	130.3 (68–235)	
1Q–3Q	119.7–142.7	120.0–144.0	119.5–142.0	
BMI				
Mean (SD)	23.51 (3.81)	22.50 (3.61)	23.99 (3.80)	<0.0001
Median (min–max)	23.16 (10.3–39.8)	22.22 (10.3–36.0)	23.71 (12.1–39.8)	
1Q–3Q	20.96–25.74	20.13–24.64	21.45–26.22	
<25	1,816 (62.0)	662 (70.0)	1,154 (58.2)	<0.0001
≥25 to <30	684 (23.3)	169 (17.9)	515 (26.0)	
30≤	145 (4.9)	26 (2.7)	119 (6.0)	
Serum Cr (mg/dL)				
Mean (SD)	2.16 (1.06)	2.72 (1.23)	1.89 (0.85)	<0.0001
Median (min–max)	1.83 (0.7–8.4)	2.50 (0.8–8.4)	1.64 (0.7–8.0)	
1Q–3Q	1.38–2.63	1.76–3.49	1.31–2.18	
eGFR (mL/min/1.73 m²)				
Mean (SD)	28.66 (12.23)	21.35 (10.47)	32.15 (11.45)	<0.0001
Median (min–max)	27.96 (5.4–73.6)	19.00 (5.4–61.9)	32.55 (6.4–73.6)	
1Q–3Q	18.63–37.64	12.91–26.81	23.11–40.47	

Table 1 continued

Variable	Total (n = 2,930)	Anemia ^a (n = 946)	Without anemia (n = 1,984)	P value
Uric protein (g/day) ^c				
Mean (SD)	1.347 (2.010)	1.761 (2.647)	1.153 (1.593)	<0.0001
Median (min–max)	0.690 (0.00–28.08)	0.851 (0.00–28.08)	0.600 (0.00–12.83)	
1Q–3Q	0.210–1.677	0.285–2.226	0.170–1.460	
HbA1c (%)				
Mean (SD)	5.93 (0.91)	5.94 (0.90)	5.92 (0.92)	0.6519
Median (min–max)	5.70 (4.1–11.7)	5.70 (4.2–10.1)	5.70 (4.1–11.7)	
1Q–3Q	5.30–6.20	5.30–6.30	5.30–6.20	
Uric albumin (mg/g Cr)				
Mean (SD)	981.14 (1,347.01)	1,262.46 (1,545.78)	845.38 (1,217.16)	<0.0001
Median (min–max)	481.60 (2.5–14,168.2)	726.50 (4.8–9,605.1)	393.40 (2.5–14,168.2)	
1Q–3Q	121.50–1,298.60	216.35–1,684.60	90.90–1,089.90	
Ca (mEq/L)				
Mean (SD)	9.00 (0.53)	8.77 (0.59)	9.11 (0.46)	<0.0001
Median (min–max)	9.00 (5.4–11.6)	8.80 (5.4–10.6)	9.10 (6.4–11.6)	
1Q–3Q	8.70–9.30	8.40–9.20	8.80–9.40	
P (mg/dL)				
Mean (SD)	3.53 (0.70)	3.86 (0.76)	3.37 (0.60)	<0.0001
Median (min–max)	3.50 (1.6–8.6)	3.80 (1.7–8.6)	3.40 (1.6–5.8)	
1Q–3Q	3.10–3.90	3.40–4.30	3.00–3.80	
iPTH (pg/mL)				
Mean (SD)	106.0 (92.0)	144.0 (123.4)	87.8 (64.9)	<0.0001
Median (min–max)	79.0 (5–1,540)	108.5 (13–1,540)	72.0 (5–1,020)	
1Q–3Q	54.0–126.0	67.0–179.0	50.0–104.0	
CRP (mg/dL)				
Mean (SD)	0.263 (0.833)	0.337 (1.174)	0.227 (0.594)	0.0031
Median (min–max)	0.100 (0.00–23.08)	0.085 (0.00–23.08)	0.100 (0.00–11.99)	
1Q–3Q	0.040–0.200	0.040–0.200	0.040–0.200	
RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)				
Mean (SD)	389.2 (62.0)	333.0 (47.4)	415.9 (48.8)	<0.0001
Median (min–max)	386.0 (107–940)	333.0 (107–940)	410.0 (252–599)	
1Q–3Q	347.0–428.0	307.0–355.0	380.0–446.0	
Hb (g/dL)				
Mean (SD)	12.06 (1.84)	10.16 (0.97)	12.97 (1.42)	<0.0001
Median (min–max)	11.90 (5.2–19.7)	10.30 (5.2–13.2)	12.70 (11.0–19.7)	
1Q–3Q	10.80–13.20	9.60–10.80	11.80–13.85	
Ht (%)				
Mean (SD)	36.15 (5.24)	30.86 (3.01)	38.68 (4.05)	<0.0001
Median (min–max)	35.85 (17.4–55.2)	31.20 (17.4–41.3)	38.00 (25.6–55.2)	
1Q–3Q	32.60–39.55	29.20–32.70	35.60–41.20	
MCV (fL)				
Mean (SD)	93.22 (5.13)	93.27 (5.87)	93.20 (4.75)	0.7391
Median (min–max)	93.00 (63.6–125.9)	93.20 (64.0–125.9)	93.00 (63.6–116.1)	
1Q–3Q	90.00–96.20	89.60–96.90	90.30–96.00	
MCH (pg)				
Mean (SD)	31.12 (1.93)	30.80 (2.20)	31.27 (1.77)	<0.0001
Median (min–max)	31.10 (19.8–42.4)	30.80 (19.8–40.7)	31.20 (22.9–42.4)	
1Q–3Q	30.00–32.30	29.50–32.10	30.20–32.40	

Table 1 continued

Variable	Total (<i>n</i> = 2,930)	Anemia ^a (<i>n</i> = 946)	Without anemia (<i>n</i> = 1,984)	<i>P</i> value
MCHC (g/dL)				
Mean (SD)	33.35 (1.07)	33.00 (1.15)	33.52 (0.98)	<0.0001
Median (min–max)	33.40 (28.8–37.0)	33.10 (28.8–36.7)	33.60 (29.6–37.0)	
1Q–3Q	32.70–34.10	32.20–33.80	32.80–34.20	
Serum albumin (g/dL)				
Mean (SD)	3.97 (0.43)	3.81 (0.46)	4.04 (0.40)	<0.0001
Median (min–max)	4.00 (1.4–5.3)	3.90 (1.6–4.9)	4.10 (1.4–5.3)	
1Q–3Q	3.70–4.20	3.60–4.10	3.80–4.30	
Ferritin (ng/dL)				
Mean (SD)	137.56 (137.45)	147.69 (158.37)	131.71 (123.47)	0.0280
Median (min–max)	100.00 (2.6–1,520.0)	107.00 (2.6–1,520.0)	98.00 (4.1–1,088.9)	
1Q–3Q	51.00–183.00	49.70–194.90	51.00–171.00	
TSAT (%)				
Mean (SD)	30.89 (12.25)	30.97 (13.38)	30.85 (11.61)	0.8814
Median (min–max)	29.73 (3.0–94.7)	29.93 (3.0–94.7)	29.63 (6.2–92.7)	
1Q–3Q	22.52–37.96	21.96–39.10	22.89–37.48	

ASO arteriosclerosis obliterans, BMI body mass index, MCV mean corpuscular volume, MCH mean corpuscular hemoglobin, MCHC mean corpuscular hemoglobin concentration, TSAT transferrin saturation, 1Q–3Q first quartile to third quartile range

^a Anemia is defined as an Hb level of <11 g/dL or receiving ESA therapy

^b Average of three measurements

^c Corrected with urinary creatinine

Table 2 Distribution of patients (*n* = 2,930)

ESA therapy	Iron therapy	No. of patients (%)	
		Hb < 11 g/dL	Hb ≥ 11 g/dL
Without	With	63 (2.2)	84 (2.9)
	Without	498 (17.0)	1,900 (64.8)
With	With	71 (2.4)	24 (0.8)
	Without	198 (6.8)	92 (3.1)

Anemia is defined as an Hb level of <11 g/dL or receiving ESA therapy

(*P* < 0.0001), with 9.7% at >45 mL/min/1.73 m², 17.0% between 30 and <45 mL/min/1.73 m², 40.5% between 15 and <30 mL/min/1.73 m² and 55.3% at <15 mL/min/1.73 m² (Table 4). The percentage of patients receiving iron therapy was 6.5, 13.7, 15.2 and 21.1%, respectively (*P* = 0.0365) (Table 5).

Table 6 shows ESA dosage and dosing frequencies. Information on dosage and dosing frequency is available for 273 of the 385 patients on ESA therapy and indicates that 1.1% were receiving ESA at least once a week, 30.4% once every 2 weeks, 67.8% once every 3 weeks or monthly, and 0.7% once every 2 months. Of the 273 patients, 83 (30.4%) were receiving ESA at the approved dosage and administration.

The mean Hb level was 10.28 ± 1.19 g/dL (mean ± SD) among the 385 patients on ESA therapy, with 116 (30.1%) of these patients showing an Hb level of ≥11 g/dL. Furthermore, in the group of 273 patients whose statistical data regarding dosing frequency are shown in Table 7, the percentage of those who achieved the target Hb level of ≥11 g/dL was 31.6% in the subgroup receiving ESA at a frequency of less than once every 2 weeks and was slightly lower than 39.5% in the subgroup receiving ESA above the approved dosage interval. The percentage of patients with ≥10 g/dL was 61.6% (237 of 385). In the group of 273 patients, the percentage of patients who achieved an Hb level of ≥10 g/dL was 67.4% in the subgroup of patients receiving ESA above the approved dosage interval and 64.7% in the subgroup receiving ESA at a frequency of less than once every 2 weeks (Table 7).

In contrast, the percentage of patients receiving no ESA therapy was 67.6 and 55.7%, respectively, among those with an Hb level of <11 and <10 g/dL.

Background factors that influence anemia or ESA therapy

Table 8 shows the background factors that affect anemia, with multivariate analyses showing factors of statistical

Fig. 1 Correlation between eGFR and Hb level

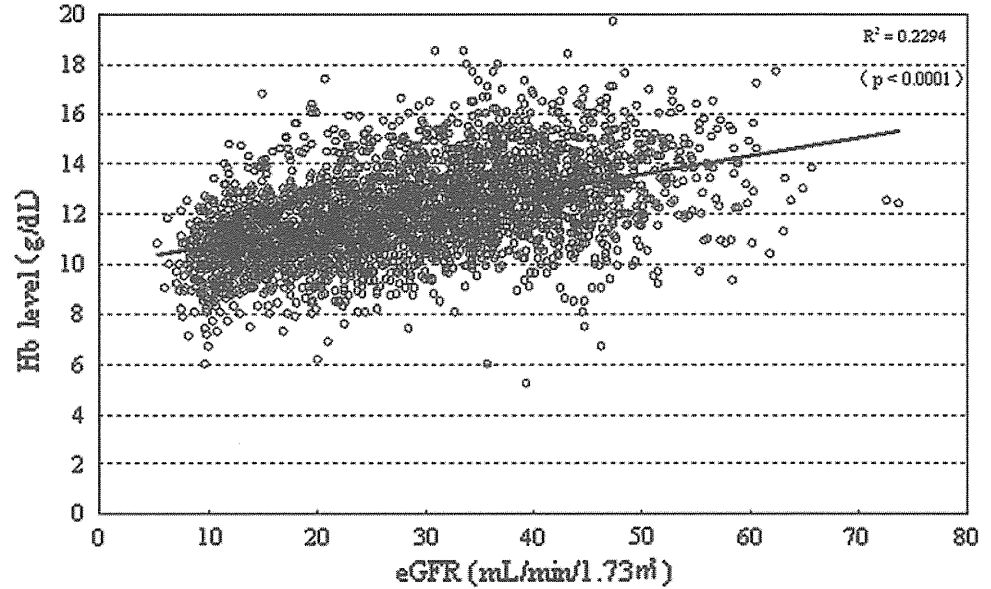
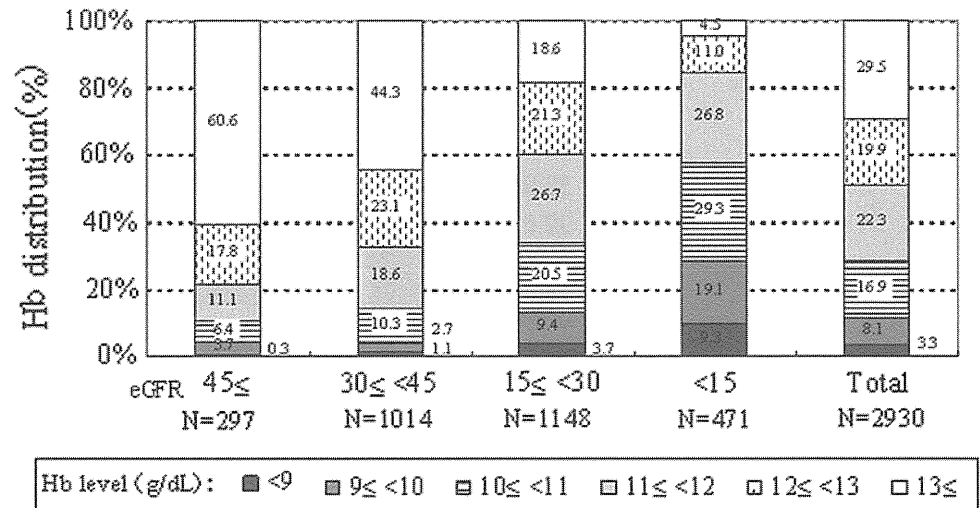


Fig. 2 Distribution of Hb level stratified by eGFR. The percentage of patients having an Hb level of <11 g/dL increased as eGFR declined



significance to be diabetic nephropathy, the main cause of CKD, and low levels of eGFR and serum albumin.

Table 9 shows the assessment results on patient characteristics that affect ESA therapy. Multivariate analyses showed, with statistical significance, that diabetic nephropathy, the main cause of CKD, and low levels of eGFR and serum albumin, were associated with lower odds of ESA therapy.

Discussion

Anemia is an independent risk factor for cardiovascular disease (CVD) [3, 4]. In CKD patients, kidney and cardiac diseases progress in a vicious circle (cardio-renal anemia syndrome) [3–5]. While many of the risk factors for CKD and CVD are difficult to intervene, it is possible to treat anemia by ESA and/or iron supplementation. Reports

suggested that treating anemia may allow control of this vicious circle [5–7].

Meanwhile, large-scale intervention studies of CKD patients such as CHOIR [8] or CREATE [9] reported higher rates of composite CV endpoint or early initiation of renal replacement therapy for ESA therapy, with a target Hb of ≥13 g/dL compared with the slightly lower target Hb of 10.5–11.5 g/dL. Reports also indicated that in the TREAT study conducted in CKD patients with type 2 diabetes and an Hb level of <11 g/dL, the ESA therapy group that maintained Hb at 13 g/dL showed increased rates of stroke and cancer mortality among those with a history of cancer; however, there was no difference in all cause mortality or CVD incidence, when compared with the placebo group. In response to these reports, the US and European guidelines [10, 11] lowered their target Hb to between 11 and 12 g/dL for ESA therapy.

In 2008, the Japanese Society of Dialysis Therapy [12], and in 2009, the Japanese Society of Nephrology, established treatment guidelines for renal anemia in CKD patients to promote appropriate anemia management in CKD patients, setting a target Hb of ≥ 11 g/dL and an Hb

level of >13 g/dL for dose reduction or withdrawal of ESA therapy (12 g/dL for patients with a CV complication or other medically required conditions). In the present study, we analyzed the data taken at survey initiation of the CKD-JAC study to examine factors associated with anemia management in Japanese CKD patients. The percentage of patients with anemia (defined as patients with an Hb of <11 g/dL or patients receiving ESA therapy) increased along with the progression of CKD stage, and multivariable analyses identified diabetic nephropathy as well as low serum albumin level as contributing factors to anemia, suggesting a need for early treatment of anemia in patients with diabetes or low serum albumin level. It appeared that a low serum albumin level was related to dietary therapy, dilution of blood due to fluid retention, or proteinuria.

Table 3 Distribution of anemia by eGFR (%)

eGFR	No. of patients (n = 2,930)	Patients with anemia (n = 946)
45 \leq	297	31 (10.4)
≥ 30 to <45	1,014	153 (15.1)
≥ 15 to <30	1,148	440 (38.3)
<15	471	322 (68.4)

Fig. 3 Prevalence of patients with anemia by eGFR among diabetics and nondiabetics. The prevalence of anemia was higher in diabetic patients compared with nondiabetic patients

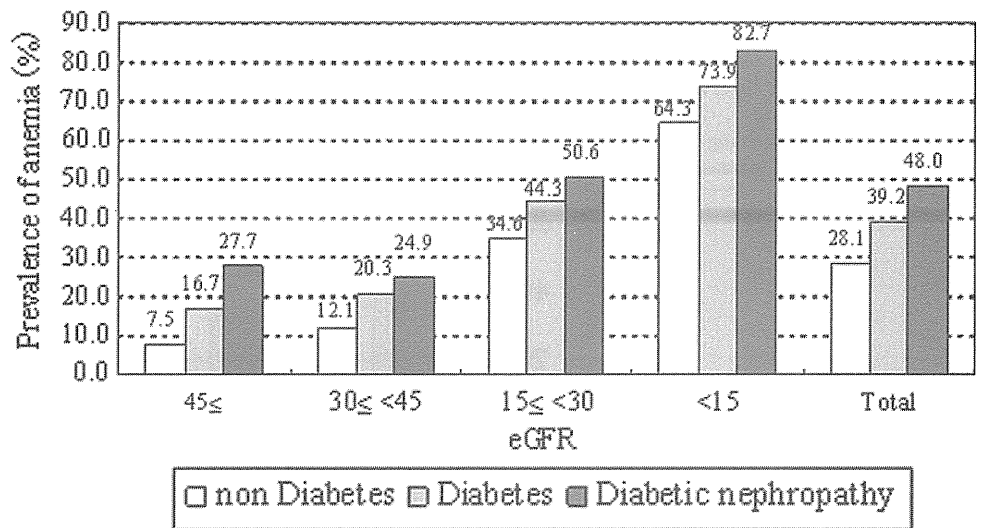


Fig. 4 Percentage of patients receiving anemia treatment by Hb level. The percentage of patients receiving anemia treatment increased as the Hb level declined

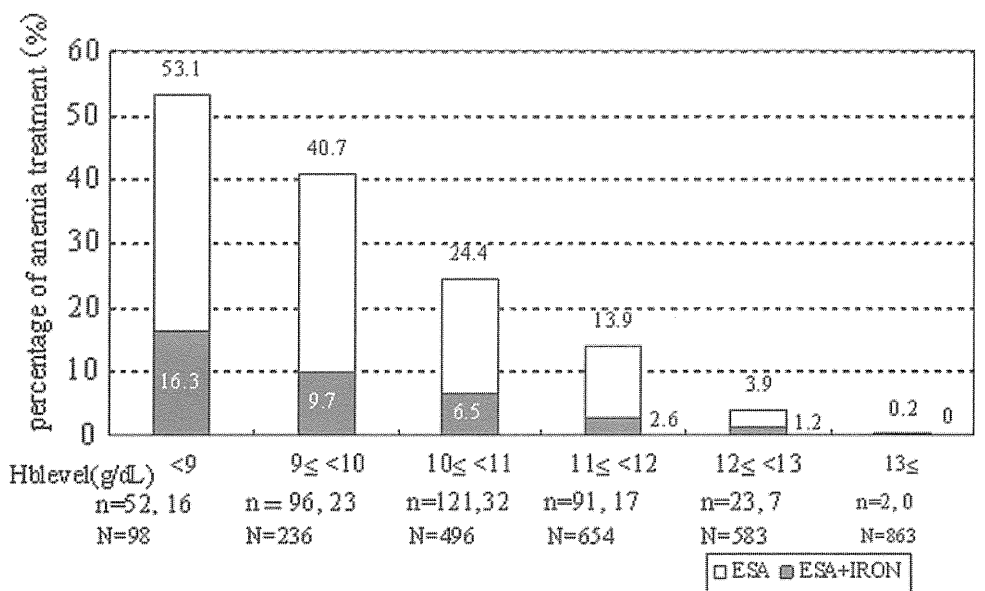


Table 4 Distribution of ESA therapy in anemia patients by eGFR (%)

eGFR	No. of patients with anemia (n = 946)	Hb < 11 g/dL not on ESA (n = 561)	Hb < 11 g/dL on ESA (n = 269)	Hb ≥ 11 g/dL on ESA (n = 116)	ESA therapy (n = 385)
45 ≤	31	28 (90.3)	3 (9.7)	0 (0.0)	3 (9.7)
≥30 to <45	153	127 (83.0)	15 (9.8)	11 (7.2)	26 (17.0)
≥15 to <30	440	262 (59.5)	123 (28.0)	55 (12.5)	178 (40.5)
<15	322	144 (44.7)	128 (39.8)	50 (15.5)	178 (55.3)

Table 5 Distribution of iron therapy in anemia patients by eGFR (%)

eGFR	No. of patients with anemia (n = 946)	Hb < 11 g/dL on iron (n = 63)	Hb < 11 g/dL on iron + ESA (n = 71)	Hb ≥ 11 g/dL on iron + ESA (n = 24)	Iron therapy (n = 158)
45 ≤	31	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)
≥30 to <45	153	14 (9.2)	3 (2.0)	4 (2.6)	21 (13.7)
≥15 to <30	440	27 (6.1)	31 (7.0)	9 (2.0)	67 (15.2)
<15	322	20 (6.2)	37 (11.5)	11 (3.4)	68 (21.1)

Table 6 Distribution of ESA dosage and dosing frequencies

Dosing frequency	n (%)	Dosage	No. of patients achieving Hb level				
			Hb < 11	Hb ≥ 11	Hb < 10	Hb ≥ 10	
>Once/week	2 (0.7)	6,000 U	1	0	1	0	1
		12,000 U	1	1	0	0	1
Once/week	1 (0.4)	12,000 U	1	0	1	0	1
Once/2 weeks ^a	83 (30.4)	6,000 U ^a	16	8	8	2	14
		9,000 U ^a	3	1	2	0	3
		12,000 U ^a	64	42	22	26	38
Once/3 weeks	13 (4.8)	6,000 U	3	1	2	0	3
		12,000 U	10	9	1	5	5
Once/month	172 (63.0)	3,000 U	2	0	2	0	2
		6,000 U	27	20	7	9	18
		9,000 U	1	0	1	0	1
		12,000 U	142	96	46	50	92
Once/2 months	2 (0.7)	12,000 U	2	2	0	2	0
Total	273	–	273	180	93	94	179

^a The dosage and dosing frequency approved in Japan are: “The initial dose for subcutaneous injection should be 6,000 IU, which is administered once a week. When anemia-improving effects are achieved, the dose is administered at 6,000–12,000 IU once every 2 weeks”

Table 7 Distribution of ESA dosing frequencies by Hb level (%)

Dosing frequency	n (%)	Achievement of Hb level			
		Hb < 11 g/dL	Hb ≥ 11 g/dL	Hb < 10 g/dL	Hb ≥ 10 g/dL
≥Once/2 weeks ^a	86 (31.5)	52 (60.5)	34 (39.5)	28 (32.6)	58 (67.4)
<Once/2 weeks ^b	187 (68.5)	128 (68.4)	59 (31.6)	66 (35.3)	121 (64.7)
Total	273	180 (65.9)	93 (34.1)	94 (34.4)	179 (65.6)

^a “≥Once/2 weeks” includes >once/week, once/week and once/2 weeks

^b “<Once/2 weeks” includes once/3 weeks, once/month and once/2 months

Table 8 Factors associated with anemia (univariate and multivariate logistic regression analysis)

	Univariate OR (95% CI)	<i>P</i> value	Multivariate OR (95% CI)	<i>P</i> value
Sex (female)	2.096 (1.789–2.456)	<0.0001		
Age (≥65 year)	1.766 (1.511–2.065)	<0.0001		
Causative diseases of CKD				
Diabetic nephropathy	2.357 (1.963–2.830)	<0.0001	1.899 (1.530–2.357)	<0.0001
Glomerulonephritis	0.685 (0.582–0.806)	<0.0001		
Others	0.773 (0.659–0.906)	0.0015		
Medical history				
Hypertension	1.294 (1.053–1.591)	0.0145	0.952 (0.750–1.208)	0.6857
Myocardial infarction	0.995 (0.697–1.421)	0.9799		
Angina	1.260 (0.963–1.649)	0.0919		
Congestive heart failure	1.553 (1.062–2.272)	0.0231	1.016 (0.649–1.590)	0.9463
ASO	1.744 (1.182–2.574)	0.0051		
Stroke	1.148 (0.905–1.456)	0.2554		
Diabetes	1.655 (1.413–1.938)	<0.0001		
Cancer	0.894 (0.660–1.211)	0.468		
Serum creatinine (mg/dL)	2.168 (1.993–2.357)	<0.0001		
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.914 (0.906–0.922)	<0.0001	0.916 (0.908–0.924)	<0.0001
P (mg/dL)	3.138 (2.719–3.623)	<0.0001		
CRP (≥1 mg/dL)	1.806 (1.229–2.656)	0.0026		
Serum albumin (g/dL)	0.284 (0.233–0.346)	<0.0001	0.355 (0.285–0.441)	<0.0001

OR odd ratio, CI confidence interval

Table 9 Factors associated with ESA therapy (univariate and multivariate logistic regression analysis)

	Univariate OR (95% CI)	<i>P</i> value	Multivariate OR (95% CI)	<i>P</i> value
Sex (female)	1.637 (1.319–2.031)	<0.0001		
Age (≥65 year)	1.848 (1.487–2.298)	<0.0001		
Causative diseases of CKD				
Diabetic nephropathy	2.236 (1.771–2.823)	<0.0001	1.641 (1.248–2.157)	0.0004
Glomerulonephritis	0.603 (0.477–0.763)	<0.0001		
Others	0.847 (0.679–1.056)	0.1398		
Medical history				
Hypertension	1.925 (1.381–2.683)	0.0001	1.367 (0.949–1.969)	0.0932
Myocardial infarction	0.865 (0.516–1.452)	0.5834		
Angina	1.118 (0.772–1.619)	0.5555		
Congestive heart failure	1.521 (0.935–2.473)	0.0908	0.962 (0.553–1.671)	0.8897
ASO	1.451 (0.873–2.410)	0.1511		
Stroke	1.289 (0.943–1.762)	0.1120		
Diabetes	1.766 (1.424–2.191)	<0.0001		
Cancer	1.091 (0.730–1.630)	0.6718		
Serum creatinine (mg/dL)	2.192 (1.997–2.407)	<0.0001		
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.884 (0.871–0.897)	<0.0001	0.885 (0.872–0.899)	<0.0001
P (mg/dL)	2.973 (2.512–3.518)	<0.0001		
CRP (≥1 mg/dL)	1.525 (0.941–2.470)	0.0868		
Serum albumin (g/dL)	0.379 (0.301–0.478)	<0.0001	0.514 (0.392–0.675)	<0.0001

OR odd ratio, CI confidence interval

The percentage of CKD patients receiving anemia treatment increased as the Hb level declined, but patients on ESA therapy accounted for only 32.4% of those with an Hb of <11 g/dL. Even among patients with an Hb of <10 g/dL, the ESA use was only 44.3%. These results suggest that not enough anemic patients are receiving ESA therapy. The rates of ESA use by CKD progression showed that the earlier the CKD stage, the less ESA therapy was prescribed to treat anemia. Even when the Hb level dropped to below 11 g/dL, the rate of patients not on ESA therapy remained high, suggesting a low awareness for anemia treatment in the early stages. Multivariate analyses of patient characteristics that influence ESA therapy also identified low eGFR levels, reflecting the difficulty of administering ESA at high eGFR levels, or, in other words, in the early stages of CKD.

Analyses of dosing frequency of ESA revealed that only 30.4% of patients were receiving ESA at the approved dosage and administration and that most patients (67.8%) were receiving ESA once every 3 weeks or monthly, indicating that the current practice of anemia treatment for CKD patients deviates from the approved dosage interval for the current ESA preparations.

The mean Hb level was 10.28 ± 1.19 g/dL (mean \pm SD) among all patients undergoing ESA therapy. Patients who had an Hb level of ≥ 11 g/dL, the target level proposed by the treatment guideline for renal anemia in CKD patients [12], accounted for 30.1%. Among these patients, 39.5% were receiving ESA based on the currently approved dosage interval or more frequently, and 31.6% were on lower dosing frequencies, showing a low percentage of patients were achieving the target Hb level proposed by the treatment guideline through ESA therapy, with such a trend being more prominent among patients receiving less frequent treatment of ESA. This can be attributed to the difficulty for outpatients with early stage CKD to visit a hospital for the sole purpose of receiving ESA with few subjective symptoms.

At the start of the present study in 2007, with no treatment guidelines available in Japan for renal anemia in CKD patients not on dialysis, anemia treatment was based on an approximate level of 10 g/dL, which is the target Hb level provided in the current ESA package insert. The results from the present study showed that even when adhering to this level, the present ESA does not provide adequate anemia management in CKD patients. We expect the CKD-JAC study to show how such inadequate anemia management affects the outcome of CKD patients.

Acknowledgments This study was conducted by principal investigators at the following medical centers: Sendai Social Insurance

Hospital (Miyagi), Toride Kyodo Hospital (Ibaraki), Jichi Medical University (Tochigi), Tokyo Women's Medical University Hospital (Tokyo), St. Luke's International Hospital (Tokyo), Showa University Hospital (Tokyo), Showa University Yokohama Northern Hospital (Kanagawa), Showa University Fujigaoka Hospital (Kanagawa), Gifu Prefectural General Medical Center (Gifu), Kasugai Municipal Hospital (Aichi), Tosei General Hospital (Aichi), Osaka University Hospital (Osaka), Osaka General Medical Center (Osaka), Osaka City General Hospital (Osaka), Kurashiki Central Hospital (Okayama), Fukuoka Red Cross Hospital (Fukuoka), Iizuka Hospital (Fukuoka).

References

1. Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol.* 2009;13(6):621–30.
2. Imai E, Matsuo S, Makino H, Watanabe T, Akizawa T, Nitta K, et al. Chronic Kidney Disease Japan Cohort study: baseline characteristics and factors associated with causative diseases and renal function. *Clin Exp Nephrol.* 2010;14:558–70.
3. Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Pettitt D, Salem DN, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3403–10.
4. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:955–62.
5. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1775–80.
6. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron.* 1997;77:176–85.
7. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2004;66:753–60.
8. Singh AK, Szczec L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. CHOIR Investigators, correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;355:2085–98.
9. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006;355:2071–84.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:471–530.
11. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. Revised European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(Suppl 2):ii1–47.
12. Tsubakihara Y, Nishi S, Akiba T, Hirakata H, Iseki K, Kubota M, et al. 2008 Japanese Society for Dialysis Therapy: guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *Ther Apher Dial.* 2010;14:240–75.

慢性腎臓病患者の心血管イベントリスク管理における ストロングスタチンの可能性

—自験例の提示を含めて—

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学

前島洋平 斎藤大輔 楨野博史

はじめに

近年、慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)は透析患者の予備軍であるだけでなく、心血管疾患(cardiovascular disease : CVD)のハイリスクであることも明らかとなった。そこで、今や世界的に、腎不全予防のみならずCVD予防の観点からもCKDへの対策が注目されており、特に各種リスクファクターの厳格な管理が重視されている。

日本腎臓学会による「CKD診療ガイド2009」¹⁾や「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」²⁾でも、CVDリスクの厳格な管理が求められているが、これまで腎保護の面から重視されてきた血圧・血糖などの管理以外にも、脂質管理の重要性が指摘されている。

脂質異常症治療薬であるHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)は、国内外のさまざまなエビデンスから、高コレステロール血症患者のみならずCVDハイリスク患者におけるイベント予防に大きな役割を果たすことが明らかになっている。しかし、CKD患者において本当に腎保護的・CVD抑制的に作用するかどうかについては、いまだ明確な結論は得られていない。

一方で、われわれは日常臨床において一般に、高コレステロール血症合併CKD患者に対し、スタチン、特にストロングスタチンを投与することが多いが、その結果、脂質プロファイルの改善と同時に腎機能の改善や蛋白尿の減少が認められることもよく経験する。ストロングスタチンには直接的なLDLコレステロール(LDL-C)低下以外に、抗炎症や抗酸化等のpleiotropic effectを介して臓器保護的に働くというデータもあり、腎臓についてもそのような作用が働いている可能性も考えられる。

そこで今回、今後の本領域の臨床研究をめざし、まずは国内外の関連研究に、自らの経験した症例での検討もまじえ、CKD患者における脂質管理とストロングスタチンの可能性を整理・考察してみた。

I 共通するCKDとCVDのリスクファクター

CKDとは、糸球体濾過量(GFR)が60mL/分/1.73m²未満に低下している、蛋白尿の存在などの腎障害が示唆される所見がある、のいずれかまたは両方が3ヵ月以上持続した状態をいう。これは、2002年に米国腎臓財団(NKF)が、CKDの定義、診断基準、病期分類をKidney

Effect of Strong Statins on Cardiovascular Risk Management in Patients with Chronic Kidney Disease
Yohei Maeshima : Department of Medicine and Clinical Science, Okayama University Graduate School of Medicine
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, *et al.*

Key words : CKD, CVD, スタチン, 脂質異常症

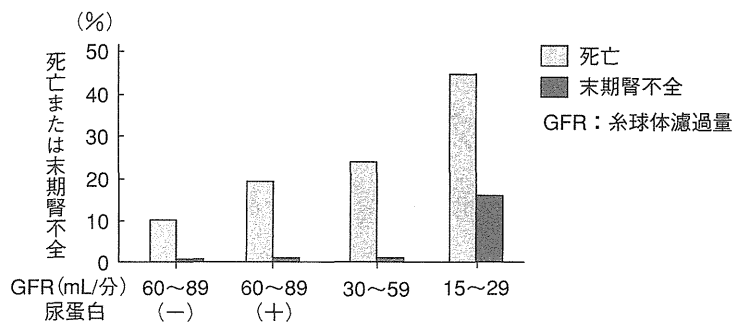


図1 腎機能別にみた死亡率と末期腎不全(移植を含む)発症率(米国の成績)
文献4より引用, 改変

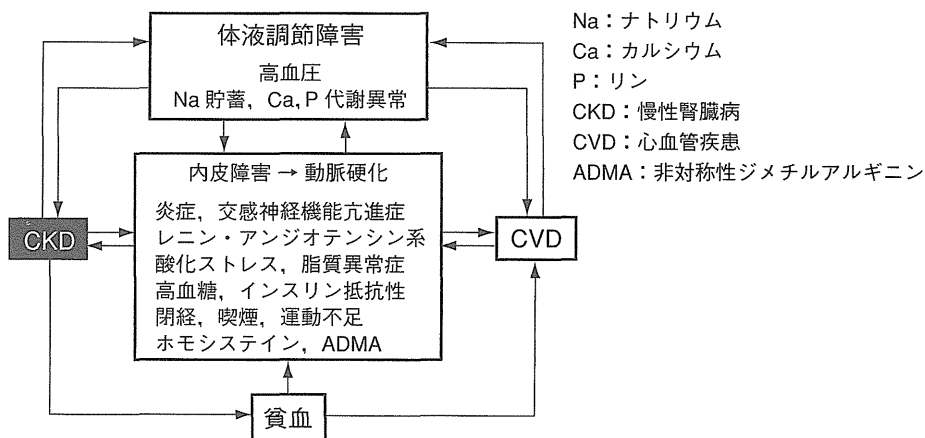


図2 心腎連関
体液調節障害, 内皮障害による動脈硬化, 貧血が悪循環をきたす。
文献1より引用

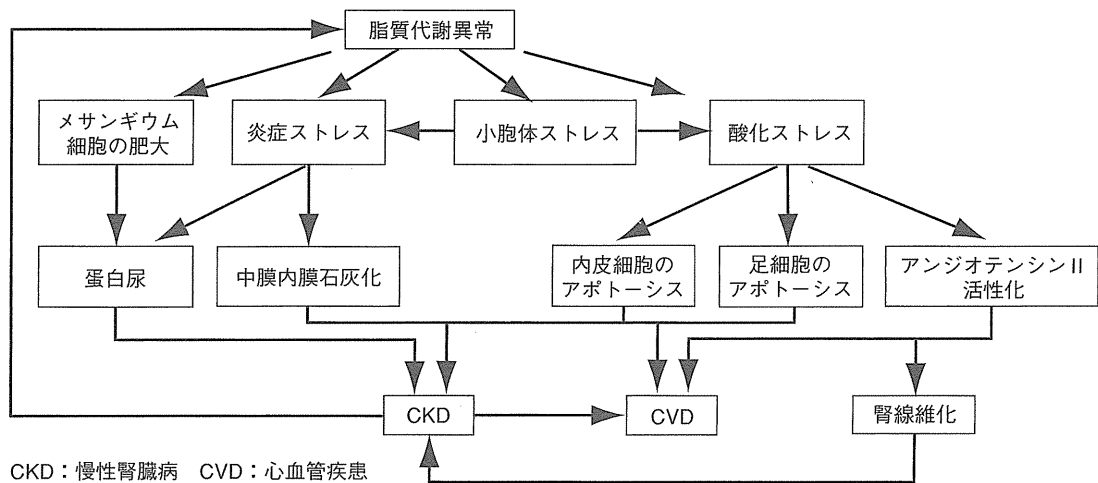
Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) 診療ガイドライン“Chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification”³⁾として提唱して以来, 急速に世界的に受け入れられてきた概念である。その背景には, CKDが透析を要する慢性腎不全のハイリスクであるだけでなく, CVDのハイリスクであることが明らかになってきたことがある。実際, CKD患者では, 末期腎不全に至る以前に死亡に至る割合が多く, その主な死亡原因はCVDである(図1)⁴⁾。

日本のCKD患者数は約1330万人と推計されており, これは成人人口の12.9%に相当する。患者数の多い疾患であることから, 日本におい

てもCKD対策は慢性腎不全およびCVDの予防の両面から非常に重要なことが, 広く認識されつつある。

心臓と腎臓には密接な関連性があり(心腎連関), CKDとCVDのリスクファクターの多くは共通であることが知られている(図2)¹⁾。そこで, 介入可能な共通のリスクファクターを積極的に管理することは, CKDとCVDの両者の抑制において, 効率的かつ理にかなった戦略であるといえよう。

共通のリスクファクターの厳格な管理で特に重視されるのは, 血圧, 血糖, 脂質である。高血圧は腎障害の原因であり結果でもあること



CKD：慢性腎臓病 CVD：心血管疾患

図3 脂質代謝異常に伴う腎障害機序
文献11より引用

はよく知られており、CKDにおける厳格な降圧はCKD進展抑制とCVD発症・進展抑制に必須である。また、現在、日本における透析導入の原疾患の第一位である糖尿病性腎症の発症・進展抑制には、厳格な血糖コントロールも重要である。これらのリスクファクターに関しては、CKDの概念導入以前から、すでにその重要性が認識されてきた。さらに近年、CVDの主要なリスクファクターとして知られる脂質代謝異常がCKDの発症・進展に大きく関与することがわかってきた。

II CKD患者における脂質代謝異常

1 その病態および考えられるメカニズム

CKDでは、腎機能低下や原疾患である糖尿病やネフローゼ症候群などにより、脂質代謝異常をきたすことが多い。一般に、ネフローゼ症候群では代償的に起こるリポ蛋白合成亢進と代謝低下に引き続いてLDL-Cが増加する。この場合、HDLコレステロール(HDL-C)は正常か軽度低下、トリグリセライド(TG)は軽度上昇にとどまる。一方、ネフローゼ症候群以外のCKDでは、LDL-C上昇は軽度であり、高TG血症と低HDL-C血症を伴うことが多い。これには、TG分解の律速酵素であるリポ蛋白リパー

ゼ(LPL)活性の低下が関与すると考えられている⁵⁾。LPL活性低下は主に血管内皮障害によってもたらされ、TG代謝が障害されてTG高値・HDL-C低値となる。さらに腎不全では、肝性TGリパーゼ(HTGL)レベルが低下するため、中間比重リポ蛋白(IDL)が増加してLDLが低下し、TGが上昇する。この際、LDL濃度は低下するものの血中での滞在時間が長くなることが知られており⁶⁾、その結果、酸化などの修飾・変性を受けやすくなるために、動脈硬化惹起性が高まるといわれている。

逆に、脂質代謝異常がCKDの発症・進展のリスクとなることも、国内外のコホート研究から示されている。Physicians' Health Studyでは、健康男性において総コレステロール(TC)およびnon-HDL-Cの上昇、HDL-Cの低下が、CKD発症リスクとなっていた⁷⁾。また、Helsinki Heart Studyでは、LDL-C/HDL-C比の上昇がCKD進行のリスクであった⁸⁾。国内では、地域住民検診受診者を中心とした茨城県のコホートにおける10年間の追跡により、高コレステロール血症および高TG血症がCKDの発症・進展にかかわることが報告されている⁹⁾。

脂質代謝異常がCKDを進展させる機序については、1982年にMoorheadらが提唱した脂

表1 K/DOQI診療ガイドラインによるCKD成人における脂質異常症の管理

脂質異常症	目標値	開始	増加	選択
TG \geq 500mg/dL	TG < 500mg/dL	TLC	TLC+フィブラートまたはナイアシン	フィブラートまたはナイアシン
LDL-C 100~129mg/dL	LDL-C < 100mg/dL	TLC	TLC+低用量スタチン	胆汁酸抑制剤またはナイアシン
LDL-C \geq 130mg/dL	LDL-C < 100mg/dL	TLC+低用量スタチン	TLC+最大用量スタチン	胆汁酸抑制剤またはナイアシン
TG \geq 200mg/dLかつ non-HDL-C \geq 130mg/dL	non-HDL-C < 130mg/dL	TLC+低用量スタチン	TLC+最大用量スタチン	フィブラートまたはナイアシン

mg/dLをmmol/Lに変換するには、トリグリセライドでは0.01129をかけ、コレステロールでは0.02586をかける。TG：トリグリセライド，LDL-C：LDLコレステロール，TLC：生活習慣の改善による治療，non-HDL-C：non-HDLコレステロール
文献12より引用

質腎毒性(lipid nephrotoxicity)仮説¹⁰⁾が有名だが、その後の研究からは、メサングウム細胞障害のほか、炎症や酸化ストレス、小胞体ストレスなども関与することが示されている(図3)¹¹⁾。これらは蛋白尿、石灰化、内皮機能障害、アポトーシス、アンジオテンシンII活性化などを介して、CKDを進展させると同時にCVD発症も引き起こすと考えられる。

2 CKD診療における脂質管理

CKD患者において脂質管理を厳格に行うことの重要性は、米国NKFがCKDの定義を発表した翌年の2003年に、他のリスクファクターに先駆け“Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease”と題するK/DOQI診療ガイドライン¹²⁾を発表したことからも明らかであろう。このガイドラインでは、ステージ5のLDL-C管理目標値を100mg/dL未満とし、さらにintroductionのパートでは、CKDステージ1~4は冠動脈疾患既往患者と同等のリスクであるとしうえてNational Cholesterol Education Program Adults Treatment Panel III (NCEP ATP III)に準ずることを推奨している。

そのため、このガイドラインに従えば、CKD患者ではステージによらずLDL-C 100mg/dL未満を管理目標値とすべきということになる。さらに、空腹時TGやnon-HDL-Cの目標値についても言及している(表1)¹²⁾。

わが国では、日本腎臓学会が2009年に「CKD診療ガイド2009」¹⁾を発表しているが、脂質管理に関してはLDL-C管理目標値を120mg/dL未満としたうえで、「可能であれば100mg/dL未満」のただし書きを添えている。120mg/dL未満とした根拠として、明確なエビデンスはないとしながらも、日本動脈硬化学会「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版」¹³⁾での一次予防CVD高リスク群での脂質管理目標値がLDL-C 120mg/dL未満であることを挙げている。また、「CKDでは脂質異常症の治療により、蛋白尿の減少と腎機能低下抑制が期待される」との記載もあり、これは後述するスタチン治療のデータに基づいている。

「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」²⁾にも、「管理目標としてLDL-C 120mg/dL以下(可能であれば100mg/dL以下)を推奨

し、生活習慣の改善により管理目標値に達しない場合、薬物療法を考慮する」と同様の記載がある。また、「スタチンを用いた脂質管理により、CKD進行抑制およびCVD発症予防が期待される」とのステートメントも示されている。

なお、先述の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版」は現在、2012年の改訂に向けた準備が進んでおり、現在のところ患者のリスクカテゴリーを評価する主要冠危険因子に含まれていないCKDについても追加が検討される予定であるという。

Ⅲ CKD患者におけるストロングスタチンの可能性

1 CKDに対するスタチンの有用性

—サブ解析とメタ解析の結果

「CKD診療ガイド2009」および「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」でも言及しているように、CKDに対するスタチンの有用性は明らかであり、これは主に大規模臨床試験のサブ解析や前向き試験のメタ解析などにより示されてきた。

West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS), Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID), Cholesterol and Recurrent Events (CARE)の三つのランダム化比較試験(RCT)のメタ解析からは、プラバスタチンはプラセボに比して、CKDステージ3の患者の腎機能障害の進行を有意に抑制した¹⁴⁾。日本でも、Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Studyのサブ解析において、中等度のCKD患者ではプラバスタチンは食事療法のみと比べて推算糸球体濾過量(eGFR)を増加させることが報告されている¹⁵⁾。さらに、ピタバスタチンの国内使用成績調査のデータからその有効性と安全性を評価したLIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Studyのサブ解析でも、eGFR 60mL/分/1.73m²未満の患者では、治療前に比して104週後のeGFRは有意に改善(+5.4 mL/分/1.73m²)する

ことが示された¹⁶⁾。

一方、CVD発症についても、WOSCOPS, LIPID, CAREのサブ解析から、プラバスタチンがプラセボに比して23~28%低下させたことが示されている^{17~19)}。また、Treating to New Targets (TNT) Studyのサブ解析でも、CKD患者ではアトルバスタチン投与による積極的な脂質低下療法によりCVD発症が有意に抑制されることが報告された²⁰⁾。この他、早期のCKD患者のCVDリスクを検討したものに、Heart Protection Study (HPS) (シンバスタチン)²¹⁾、Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) (アトルバスタチン)²²⁾のサブ解析などがあり、いずれも約30%程度の有意なリスク低下が得られている。さらに、Justification for the Use of Statins in Prevention - an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trialでもサブ解析として、eGFR 60mL/分/1.73m²未満のCKD患者3267名での検討が行われており、CKD患者では腎機能正常患者(14528名)に比較し、心血管イベント発生率が54%高まること($p = 0.0002$)が示された。そして、ロスバスタチンはこのCKD患者の一次エンドポイント(心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症による入院、血行再建術、心血管死の複合)をプラセボに比して有意に45%低下させ($p = 0.002$)、総死亡リスクも有意に44%低下させた²³⁾。なお、一次エンドポイントは、腎機能正常患者においてもロスバスタチン投与により有意に43%低下している($p < 0.001$)。

一方、小規模ながら信頼性の高い15の臨床試験・計1384名をメタ解析した結果では、ベースラインのアルブミン尿が300mg/日以上患者では、スタチンにより有意なアルブミン尿の減少が得られている²⁴⁾。試験デザインと患者の特性などによって抽出された27の臨床試験・計39704名のメタ解析では、スタチン投与により1年間のGFR低下は有意に抑制され、アルブミン尿の有意な減少が認められた²⁵⁾。2009年に報告されたコクランレビューでは、透析を

要しないCKD患者を対象としてスタチンとプラセボを比較した26試験・25017名での検討により、スタチンはTCとLDL-Cを有意に低下させ、総死亡および心血管死を有意に減少した²⁶⁾。24時間の蛋白尿も有意に低下させたが、クレアチニン・クリアランスの改善は有意ではなかった。一方、横紋筋融解症や肝酵素の上昇、副作用による中止は、スタチン群とプラセボ群で同等であり、CKD患者におけるスタチンの安全性は確認されている。透析患者については、14試験・2086名での検討で心血管イベントの抑制は認められたものの、総死亡や心血管死については有意な低下は認められていない²⁷⁾。ただし、横紋筋融解症や肝酵素の上昇はプラセボ群と同等であり、透析患者でも安全に服用できることが示唆されている。

2 CKDに対するスタチンの有用性

—前向き臨床試験

これまで述べてきたCKDに対するスタチンの有用性は、いずれもサブ解析や小規模な臨床試験のメタ解析から得られたものであり、スタチンが真にCKD患者の予後を改善するかについては、それらをエンドポイントとした前向きRCTが必要となる。そこで、実施されたのがGerman Diabetes and Dialysis Study(4D)²⁸⁾とA Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Haemodialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events(AURORA)²⁹⁾であった。

4Dは、ドイツの2型糖尿病を有する透析患者1255名を対象として、アトルバスタチンのCVD抑制効果を検討したランダム化プラセボ対照試験である。有意な脂質低下作用と安全性は確認されたが、一次エンドポイント(心臓死、非致死的心筋梗塞、脳卒中の複合)については統計学的有意差が得られなかった。

透析期間平均3.5年の透析患者2776名を対象に、ロスバスタチンのCVD抑制効果を検討したAURORAでは、3.2年の追跡で脂質プロファイルの改善、安全性の確認は得られたが、やはり有意なCVD抑制は認められていない。

これらの結果からは、透析患者のように動脈硬化が高度に進展している対象では、スタチンによるCVD予後改善は難しいことが予想される。なお、スタチン単独ではないが、最近、シンバスタチンとコレステロール吸収抑制薬エゼチミブの合剤に関して、透析患者も含めたCKD患者9438名を対象にした前向き大規模臨床試験Study of Heart and Renal Protection (SHARP)の結果が公表された³⁰⁾。これによれば、4.9年の追跡により一次エンドポイントである主要な動脈硬化性イベント(心臓死、心筋梗塞、非出血性脳卒中、血行再建術の複合)は有意に17%抑制され、透析の有無で分けてみても同様の結果が得られている。しかし、末期腎不全への進行については、プラセボ群との間に有意差は認められていない。

3 CKD患者に対するロスバスタチンの有用性と自験例の提示(ロスバスタチンを48週間投与した高コレステロール血症合併CKD患者)

ロスバスタチンは、強力なLDL-C低下作用を有するストロングスタチンの一つであり、国内の使用成績調査からは、高いLDL-C低下効果とともに、腎に対する影響を含めた高い安全性が確認された。さらに、腎障害を合併した患者でも、腎障害のない一般的な高コレステロール血症患者と同等の効果と安全性が認められている³¹⁾。

CKD患者を対象にした検討も小規模ながら国内外で報告されており、有意な脂質パラメータの改善とともに、eGFR・GFRの増加や尿蛋白・尿中アルブミンの低下などが報告されている^{32~36)}。さらに海外では、先述のJUPITER trialのサブ解析からCVD抑制効果が認められている。なお、このサブ解析では12ヵ月後のeGFR中央値にはプラセボ群との間に有意差は認められていない。

そこで、われわれも、高コレステロール血症合併CKD患者について、ロスバスタチン48週間投与における脂質値の変化と腎機能への影響を評価してみた。ここでは、その経過において印象的であった1例について、さらに長期(160

表2 症例の検査所見の推移

		0週	12週	48週	160週
脂質パラメータ	TC(mg/dL)	213	182	181	177
	LDL-C(mg/dL)	144	111	106	103
	HDL-C(mg/dL)	38	43	43	51
	LDL-C/HDL-C比	3.8	2.6	2.5	2.0
	TG(mg/dL)	228	133	250	119
腎臓パラメータ	eGFR(mL/分/1.73m ²)	53.6	54.3	55.5	56.8
	尿蛋白/クレアチニン比	0.095	0.074	0.061	0.035
	BUN(mg/dL)	13.2	10.3	12.9	14.0
	血清クレアチニン(mg/dL)	0.84	0.83	0.81	0.79
	クレアチニン・クリアランス(mL/分)	47.9	-	-	-
	シスタチンC(mg/L)	0.96	1.02	0.93	-
その他	CPK(IU/L)	73	113	125	52

TC：総コレステロール， LDL-C：LDLコレステロール， HDL-C：HDLコレステロール， TG：トリグリセライド， eGFR：推算糸球体濾過量， BUN：血中尿素窒素， CPK：クレアチンホスホキナーゼ

週)のデータをまじえて紹介する。

症例：60歳，女性

主訴：軽度腎機能障害

現病歴：当院精神科に統合失調症・本態性高血圧症にて通院加療中であったが，血清クレアチニン値0.84 mg/dLと軽度腎機能障害を指摘され，2007年当科に紹介となった。高血圧症に対してはACE阻害薬とCa拮抗薬の併用にて良好にコントロールされており，現在まで薬剤・用量の変更はない。尿潜血・尿蛋白は陰性で慢性腎炎を示唆する尿沈渣所見も認めず，臨床経過等も考慮し，腎硬化症と診断した。

当科での血液検査により，脂質異常症と診断されたため，2008年4月よりロスバスタチン2.5mg/日の投与を開始した。

身体所見：身長145.5cm，体重52kg。body mass index(BMI) 24.6と軽度の肥満を認める。

検査所見の推移(表2)：脂質値の変化については，ロスバスタチン投与前，投与12週後，48週後，160週後のLDL-Cは144mg/dL，111mg/dL，106mg/dL，103mg/dLと低下し，HDL-Cは38mg/dL，43mg/dL，43mg/dL，51mg/dLと上昇し，長期にわたりLDL-C，HDL-Cが良好に管理されていた。その結果，

動脈硬化の進展指標とされるLDL-C/HDL-C比は一貫して改善傾向を示した。TGについても変動はあるもののおおむね良好な推移を示していた。

腎機能については，eGFRは53.6mL/分/1.73m²，54.3mL/分/1.73m²，55.5mL/分/1.73m²，56.8mL/分/1.73m²と経時的に増加傾向を示していた。尿蛋白/クレアチニン比も一貫して改善傾向を示しており，長期にわたり良好な推移を認めた。

なお，この患者において，ロスバスタチン投与前および投与後48週に酸化ストレスマーカーの一つである8-OHdGを測定したところ，投与前には9ng/mg・Creであった値が48週には6.6ng/mg・Creに減少していた。

4 CKDにおけるストロングスタチンの作用に関する考察

今回提示した症例は，腎硬化症を原疾患としたステージ3のCKD患者であり，ロスバスタチン長期投与下において，脂質パラメータは顕著に改善し，腎機能は加齢による通常の低下(0.36mL/分/1.73m²/年)を考慮すると，若干の改善が得られたといえるだろう。

慢性腎炎患者腎組織等において脂質沈着(泡

沫細胞)が観察されることがあるが、脂質による腎構成細胞(メサンギウム細胞, 尿管上皮細胞等)の直接的障害機序が示唆されている(lipid nephrotoxicity)¹⁰⁾。われわれの症例では、ロスバスタチン48週投与によりLDL-Cが26%低下していたが、腎構成細胞への直接的作用を介し腎機能障害が改善した可能性が考えられる。

さらに、スタチンによる腎血管の内皮細胞や平滑筋細胞に対する保護効果、すなわちpleiotropic effectの関与も考えられる。その一つは酸化ストレスの抑制である。これまでにさまざまな腎疾患患者において、酸化ストレス増加によって産生された血中の酸化LDLと食事中的高蛋白・食塩摂取に関連の強い血漿中 β_2 glycoprotein Iが、ある種のリガンドを介して複合体を形成することが報告され^{37~39)}、さらに、この酸化LDL/ β_2 glycoprotein I複合体の血中濃度は、健康成人に比べCKD患者で有意に高値を示すことをわれわれは報告した⁴⁰⁾。このことは、CKD進行において酸化LDLが重要な役割を果たすことを示唆している。今回提示した症例では、酸化ストレスマーカーである8-OHdGが、ロスバスタチン投与48週には明らかに減少しており、この酸化ストレス抑制も腎に対して保護効果をもたらした可能性がある。ただし、このようなpleiotropic effectについては、それぞれのスタチンで作用や強さが異なる可能性もあり、今後の検討が期待されるテーマの一つである。

なお、先述のように、4DやAURORAといった大規模臨床試験からは、透析患者におけるスタチンの有用性は示されていないが、CKDは原疾患やそのステージによって病態が大きく異なることから、これらの結果を透析前のCKD患者に適用することはできないと思われる。今後は、各原疾患あるいは各CKDステージごとにスタチンの有用性を検討する必要があると考える。

最近、Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO)では、CKDのステージ分類

について見直しが行われ、新分類では、原疾患の記載、GFRによるステージ3の二分化、蛋白尿・アルブミン尿の分類の追加によりリスクの層別化を行うことが提唱されている⁴¹⁾。そこで、これからのCKD患者を対象とした臨床研究は、新しいCKD分類に沿ったステージごとのきめ細かな検討が求められることになる。われわれは、ストロングスタチンの腎保護作用、CKD患者での心血管イベント抑制作用の検討は、患者数の最も多いステージ3の患者を対象に行われるべきであると考えている。その際、ぜひ日本においても、いわゆるサロゲートマーカーではなく、腎および心血管イベントをエンドポイントとした臨床試験の実施が重要ではないだろうか。

ま と め

日本では、成人の8人に1人がCKDといわれており、われわれ医療従事者は日常臨床で遭遇する頻度の高い“コモンディゼーズ”であることを常に意識して診療にあたるべきである。その際には、CKDは腎不全のみならずCVDのハイリスクであることをふまえ、両者の共通のリスクファクターである高血圧や高血糖および脂質代謝異常を厳格に管理することが求められる。

スタチンは腎機能の改善または低下速度の抑制をもたらし、蛋白尿の減少も期待できることが明らかとなっており、CKDにおける脂質管理では積極的に使用することが重要と思われる。特にストロングスタチンは、当初、腎障害のある患者で腎機能に悪影響を与えるのではないかと懸念されたこともあったが、さまざまな臨床研究においてその安全性は十分に確認され、むしろ強力な脂質低下作用に加えて、先に述べたように腎臓の保護効果を期待しうることが明らかになってきている。

われわれが今回提示した症例においても、48週間のロスバスタチン投与により、脂質パラメータは改善し、腎機能も改善傾向を示した。また、酸化ストレスマーカーも48週後には減少していた。これは、ロスバスタチンが脂