

論 文 要 旨

Renal and Vascular Protective Effects of Ezetimibe in Chronic Kidney Disease

(慢性腎臓病 (CKD) 患者におけるエゼチミブの腎および血管保護効果)

関西医科大学内科学第二講座
(指導: 塩 島 一 朗 教授)

森田 龍頼

【はじめに】

慢性腎臓病（CKD）は末期腎不全（ESRD）のリスクファクターであるのみならず、心血管疾患（CVD）のリスクファクターでもある。CKD においてはしばしば脂質異常症を合併する。脂質異常症は CVD のみならず CKD 進展のリスクファクターでもある。スタチンは脂質異常症の治療に広く用いられている。しかし CKD 患者では横紋筋融解症などの副作用に注意が必要である。

エゼチミブは、小腸のコレステロールトランスポーターを遮断することにより、腸管内のコレステロールの体内への吸収を抑制することにより、血中コレステロールレベルを低下させる。CKD 患者におけるエゼチミブの有用性についての研究はほとんどない。今回我々はエゼチミブの、CKD 患者における、CVD 進展抑制効果を含めた有用性について検討した。

【研究方法】

1) 患者背景

脂質異常症を合併しており、スタチンを含む、脂質異常症の治療を受けていない CKD 患者 (eGFR < 60ml/分/1.73m² 及び LDL-コレステロール > 120 mg/dl を満たす患者) 37 名に対し、エゼチミブ 10 mg/日を 24 週間投与した。この間、高血圧症、糖尿病治療薬及び抗血小板薬は変更しなかった。

2) 分析

エゼチミブ投与前及び投与開始後の時点で、以下の項目について測定を行った。

- ・身長、体重、腹囲、血圧、脈拍：投与前、投与 24 週後
- ・LDL-コレステロール (LDL-C)、HDL-コレステロール (HDL-C)、中性脂肪 (TG)：投与前、投与 4、8、12、16、20、24 週後
- ・レムナント様リポ蛋白コレステロール (RLP-C)、リポ蛋白 a (Lp(a))、HbA1c、CRP、ラソステロール (コレステロール合成マーカー)、シトステロール、カンペステロール (コレステロール吸収マーカー)：投与前、投与 24 週後
- ・尿蛋白/クレアチニン比 (UPCR)、BUN、クレアチニン、eGFR (推定腎血漿流量)、上腕-足首脈波伝播速度 (baPWV)、頸動脈内膜中膜複合体厚 (IMT)：投与前、投与 24 週後
- ・AST、ALT、CPK：投与前、投与 4、8、12、16、20、24 週後

得られた結果をもとに、エゼチミブの脂質異常症に対する有用性、腎保護効果、動脈硬化抑制効果について検討した。副作用は、筋肉痛の出現、または AST、ALT、CPK の 3 倍以上の上昇と定義した。

【結果】

患者は男性 15 名、女性 22 名、平均年齢は 62.3 ± 11.3 歳であった。CKD のステージ別では、G1 期 (男性 1 名、女性 1 名)、G2 期 (男性 1 名、女性 2 名)、G3 期 (男性 7 名、女性 10 名)、G4 期 (5 名、女性 7 名)、G5 期 (男性 1 名、女性 2 名) であった。エゼチミブ投与開始の前に比較して、投与 24 週後では、HDL-C、TG は有意な変化はなかったが、LDL-C は有意に低下した (158.9 ± 26.9 → 123.0 ± 31.8 mg/dL)。RLP-C (9.3 ± 5.3 mg/dL → 7.3 ± 3.8 mg/dL, *p* < 0.05)、Lp(a)

(22.0 ± 16.1 mg/dL \rightarrow 16.4 ± 11.0 mg/dL, $p < 0.01$) も有意に低下した。ラソステロールは有意な変化を認めなかったが、シトステロール、カンペステロールは有意に低下した。BUN、クレアチニン、eGFR、HbA1c はエゼチミブ投与 24 週後において有意な変化はなかったが、尿蛋白/クレアチニン比は有意に低下した ($1,073 \pm 1,454.2$ mg/gCr \rightarrow $732.1 \pm 1,237.8$ mg/gCr; $p < 0.05$)。尿蛋白/クレアチニン比は、LDL-C と相関したが、CKD ステージ間では有意差はなかった ($p = 0.6928$)。IMT は有意な変化はなかったが、baPWV は有意に低下し ($1,770.4 \pm 590.3$ cm/sec \rightarrow $1,702.5 \pm 519.9$ cm/sec, $p < 0.05$)、LDL-C、RLP-C、Lp(a) とは相関しなかったが、シトステロール、カンペステロールとは相関した。IMT は有意な変化を認めなかった (0.82 ± 0.38 mm \rightarrow 0.89 ± 0.42 mm, *N.S.*)。特記すべき副作用は認めなかった。

【考察】

脂質異常症が CKD 進展のリスクとなることは広く報告されており、脂質異常症の改善が CKD 進展を抑制することは、多くの研究で示されている。エゼチミブは小腸コレステロールトランスポーターを遮断することにより、コレステロールの体内への吸収を抑制する。エゼチミブ投与により LDL-C は有意に低下したが、同時に RLP-C や Lp(a) も低下した。このことは、小腸カイロミクロン産生抑制により肝臓へのコレステロール輸送が抑制されることにより、末梢組織のレムナント受容体発現が上昇することを示唆している。エゼチミブは腸肝循環をするが、体循環には入り込まない。従って、今回示されたエゼチミブの腎保護効果は、血中のエゼチミブが直接腎組織に作用し発揮されるものではなく、LDL-C 低下作用、Lp(a) 低下作用を介していると考えられる。動脈硬化は脂質異常症とは独立した心血管疾患 (CVD) の発症及び死亡の危険因子であり、baPWV は動脈硬化の指標として広く用いられている。エゼチミブは baPWV を低下させたが、血圧や血糖コントロールには影響を与えなかった。このことは、エゼチミブが降圧作用や血糖代謝改善作用とは独立した動脈硬化抑制作用を有することを示唆する。コレステロール吸収が更新した患者では、スタチンによる CVD 発症の二次予防効果が抑制されるという報告があり、本研究ではエゼチミブはコレステロール吸収マーカーを有意に抑制した。このことは、エゼチミブがコレステロール吸収を抑制することにより CVD 発症を予防することが期待できることを示唆している。

【結論】

CKD 患者において、エゼチミブ単独投与により、脂質異常症を改善すること、腎保護効果を示すこと、また動脈硬化予防効果を有することを示した。体循環に入り込まないエゼチミブがこのような多面的作用を発揮するメカニズムについて、今後の研究での解明が必要である。