

LDL/HDL-コレステロール比は慢性腎臓疾患（CKD）の 発症進展に関与する

柴田 清¹、鈴木 貞夫²、安田 宜也³
¹愛知学泉大学、²名古屋市立大学、³名古屋大学

LDL/HDL-Cholesterol Ratio Is Involved in Development and Progression of Chronic Kidney Disease (CKD)

Kiyoshi Shibata, Sadao Suzuki, Yoshinari Yasuda

キーワード：慢性腎臓疾患 chronic kidney disease (CKD)、オッズ比 odds ratio、
LDL/HDL コレステロール比 LDL/HDL-cholesterol ratio

はじめに

米国腎臓財団により提唱された慢性腎臓疾患（CKD）は、近年、日本でも注目され、研究が進み予防対策がとられてきている¹⁾。CKDとは、腎障害を示唆する所見（検尿異常、画像異常、病理所見）もしくは推算糸球体濾過量（eGFR）が日本人においては60ml/min/1.73m²（以下単位略）未満のどちらかが3か月以上持続することにより診断可能となった¹⁾。背景には世界的な末期腎不全患者の増加やCKDが健康を脅かす重要な危険因子となり、CKDを早期発見・治療により寛解、退縮が可能になったことである^{1,2)}。

我が国（日本）は、単位人口当たりの透析患者密度が世界で最も高い透析大国であり、2010年の透析患者は297,000人となっている。これには、膨大な数の予備軍が存在していると考えられ日本腎臓学会では平成16年に慢性腎臓病対策委員会を立ち上げCKDの概念を浸透させ予防対策を行い、透析患者を減らそうとしている。日本人のGFR推算式をもとに、健診データなどから疫学的に推測される現在の日本人のCKD患者数は約1,330万人と推計され³⁾、CKD

は「新たな国民病」といわれるようになっていく。

また、CKDは、加齢や高血圧などによる動脈硬化などの生活習慣病も大きく関連し⁴⁻⁶⁾、透析のみならず心血管疾患のリスク要因となることが報告されている⁷⁻¹¹⁾。多くの疫学調査で腎機能の低下が心血管イベントの増加に関与することが示されており、心腎関連という概念の下、CKDの存在は新しい心血管病のリスクファクターとして認識されるようになった。すなわちCKDの存在により心血管病の予後が悪化することが再認識されている。

そこで、今回われわれは、冠動脈疾患の新たな指標として注目されているLDL/HDL-コレステロール比（LHR）とCKDとの関連を調べ検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象

平成18年4月から平成20年3月までに春日井市健康管理センターの人間ドックを受診した受診者のうち、脂質代謝異常症を治療中のものを除いた7,725名（男性3,983名、女性3,742

名)を対象とした。

2. CKD 判定基準

判定基準として蛋白尿陽性もしくはeGFRが60ml/min/1.73m²未満をCKDと診断した。尚、eGFRの計算式は下記の日本人のGFR推算式を使用した¹²⁾。

$$\text{GFR (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times \text{serum creatinine}^{-1.094} \text{ (mg/dl)} \times \text{age}^{-0.287} \\ (\times 0.739 \text{ for women})$$

3. 測定方法

クレアチニンおよびHDL・LDLコレステロールの測定については酵素法を、オートアナライザーはHITACHI・7180を使用した。

蛋白尿の判定には、ワコー純薬工業(株)の尿検査用試験紙プレテストのマルチIIを使用し、尿自動分析装置プレテスターRM6050で自動判定を行った。

4. 解析方法

最初に、性別および年代別におけるCKDの

有病率を算出した。

次に、横断研究として、年齢、性別、高血糖(空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dlもしくはヘモグロビンA1c ≥ 6.1)、高血圧(収縮期血圧 ≥ 140 mm/Hg、拡張期血圧 ≥ 90 mm/Hg)、肥満(BMI ≥ 25)、LDLコレステロール(LDL-C:140mg/dl以上)およびLHR(1.5以上)のCKDに対するオッズ比を算出した。また、LHRの1.5未満を基準として、1.5から0.5刻みに4.5以上までのCKDに対するオッズ比を各々求め比較検討した。

さらに、縦断研究として、5年前にも同センターにて健診を受け、5年前の時点において脂質異常症でなかった3,861名(男性2,035名、女性1,826名)を対象に、5年後にLHRが上昇したもの(LHR上昇群)と上昇しなかったもの(コントロール群)に分け各々のeGFRの低下量を求め比較検討した。

尚、統計解析はThe SAS System for Windows (release 9.13, SAS Institute, Cary, NC)を使用した。また、2群間の差はスチューデントTで評価し、P<0.05を有意とした。

表1 対象者の疫学特性

疫学特性	男性		女性	
	(n = 3,983)		(n = 3,742)	
Age (years)	61.3	± 11.9	59.0	± 10.8
Body Mass Index (kg/m ²)	23.0	± 2.9	21.8	± 3.0
腹囲 (cm)	83.0	± 7.9	79.9	± 8.9
収縮期血圧 (mmHg)	124.4	± 16.5	121.1	± 17.5
拡張期血圧 (mmHg)	74.0	± 9.5	71.1	± 9.6
HDLコレステロール(mg/dl)	60.3	± 15.8	71.4	± 16.6
LDLコレステロール(mg/dl)	122.7	± 28.1	128.0	± 29.9
LHR	2.18	± 0.77	1.91	± 0.72
中性脂肪(mg/dl)	116.0	± 73.0	92.0	± 49.0
空腹時血糖(mg/dl)	98.5	± 20.1	92.0	± 15.2
クレアチニン	0.88	± 0.26	0.64	± 0.15
eGFR(ml/min/1.73m ²)	71.7	± 14.5	75.3	± 14.5

mean±SD

結果

1. 疫学的特性と CKD 有病率

表 1 に検診受診者全体の疫学的特性 (平均値 ± 標準偏差) を示した。年齢は男性が 61.3 ± 11.9 歳、女性が 59.0 ± 10.8 歳、BMI は男性が 23.0 ± 2.9 kg/cm²、女性が 21.8 ± 3.0 kg/cm²、LHR は男性が 2.18 ± 0.77 、女性が 1.91 ± 0.72 、クレアチニンは男性が 0.88 ± 0.26 mg/dl、女性が 0.64 ± 0.15 mg/dl、eGFR は男性が 71.7 ± 14.5 、女性が 75.3 ± 14.5 であった。

図 1 は CKD 有病率を年代別に示したものである。CKD 有病率は、全体では男性は 24.1%、女性は 12.2% と男性が有意に多かった。年代別では男女とも加齢とともに有意に上昇した。

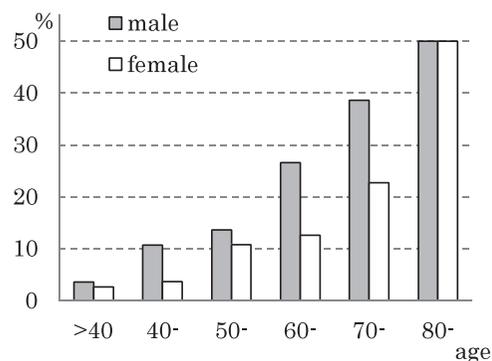


図 1 年代別 CKD 有病率

2. 横断的結果

表 2 は、各要因の CKD に対するオッズ比と 95% 信頼区間 (95% CI) を示す。年齢、性別 (男性)、高血糖、高血圧、肥満および LHR は有意なオッズ比を示したが、LDL-C のみでは有意なオッズ比は算出されなかった。

Risk factors	OR	95% CI
年齢	1.07	1.06 - 1.07
男性	1.91	1.67 - 2.17
高血糖	1.26	1.06 - 1.50
高血圧	1.18	1.04 - 1.34
肥満	1.55	1.33 - 1.80
LDL-C	1.13	0.98 - 1.29
LHR	1.37	1.16 - 1.62

また、図 2 で示す LHR < 1.5 を基準としたときの CKD のオッズ比は、 $1.5 \leq \text{LHR} < 2.0$ では 1.44 (1.19 - 1.73)、 $2.0 \leq \text{LHR} < 2.5$ では 1.47 (1.22 - 1.78)、 $2.5 \leq \text{LHR} < 3.0$ では 1.65 (1.34 - 2.03)、 $3.0 \leq \text{LHR} < 3.5$ では 1.76 (1.37 - 2.25)、 $3.5 \leq \text{LHR} < 4.0$ では 2.00 (1.40 - 2.86)、 $4.0 \leq \text{LHR} < 4.5$ では 2.22 (1.26 - 3.92)、 $\text{LHR} > 4.5$ では 5.48 (2.63 - 11.44) となり、強い直線性を示した。(p for trend < 0.01)

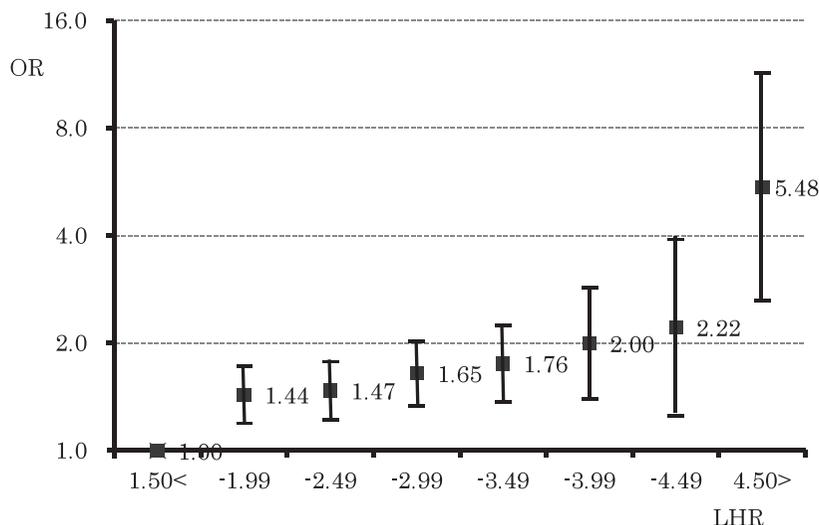


図 2 LHR の CKD に対するオッズ比 (OR)

3.縦断的結果

図3が示す5年間の性および年齢補正後のeGFRの低下量(ΔeGFR)はLHR上昇群では6.7、コントロール群においては5.1となり、LHR上昇群がコントロール群より有意に低下した。(p<0.01)

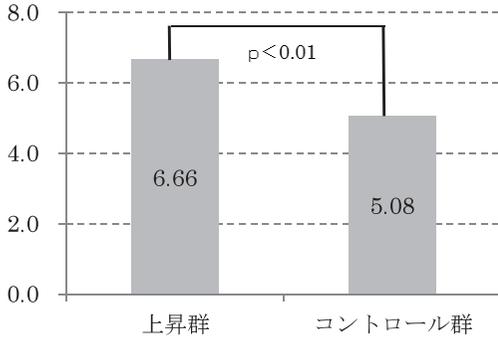


図3 上昇群とコントロール群のeGFR低下量

考察

われわれの今回の研究において、各要因のCKDに対するオッズ比は、年齢が1.07(95% CI 1.06・1.07)、性別(男性)が1.91(1.67・2.17)、高血糖が1.26(1.06・1.50)、高血圧は1.18(1.04・1.34)、肥満は1.55(1.33・1.80)となり、フラミンガム研究^{13,14)}や久山研究¹⁵⁻¹⁷⁾と同様の結果となった。これは、CKDとCVDの両者が近年の生活習慣変化と人口の高齢化によるものであり、生活習慣病と加齢が原因となった血管病変がCKDであり、ゆえにCKDとCVDが密接に関連していることが示唆された。

また、今回の研究で使用したLHRとは、冠動脈疾患の新たな指標として注目され様々な研究がされている。Ingelsson et al.の研究¹⁸⁾では、心血管イベントの予測値として使われているLHRは、脂質代謝の正確なマーカーとされているApoB/ApoA・1比と同等であると報告している。また、Treating to New Targets trialの二次解析において、スタチンを使用した3か月後の脂質プロフィールと心血管イベントとの関連を調べたら、LHRの上昇により心血管イベントのリスクも上昇することが見られた¹⁹⁾。これは、LHRが心血管イベントの強い予測因子で

あることが示している。さらに、冠動脈プラークを評価する血管内超音波を使った最近のメタ解析においては、LHRが2.0より大きいときはプラークの大きさが進行し、LHRが2.0以下ではプラークの大きさが退行することを報告²⁰⁾し、現在臨床の場や健診などで広く活用されている。しかし、今回われわれが検討したLHRとCKDとの関連について示された報告はわれわれが検索した限りでは一報もない。

CKDと冠動脈疾患との関連性に関しては、高血圧、糖尿病、心筋梗塞既往などのCVDリスク保有者において、軽度であっても腎機能障害が、既存の因子とは独立したCVDリスクとなることが示されている。HOPE研究²¹⁾では、血清クレアチニン値1.4mg/dl以上になると心血管死、全死亡リスクは約2倍に増加することが示された。また、急性心筋梗塞後の患者を対象としたVALIANT研究²²⁾では、軽度の腎機能障害が存在すると心筋梗塞再発、心血管死、心不全などが増加することが示されている。さらに、一般住民においても腎機能障害がCKDリスクであることが示された米国の医療保険加入者112万人を対象としたコホート研究ではGFRが15低下するごとに、心血管事故、入院、死亡のリスクが高まることが報告された。我が国においてもIrieら²³⁾の茨城県での調査で、eGFRが60ml/min/1.73m²未満になると男女ともに脳卒中、心血管事故、全死亡が増加していることが報告され、これに蛋白尿が加味されると心血管疾患による死亡リスクが男性では2倍、女性で4倍にも増加する。

今回のわれわれの研究において、LHR<1.5を基準としたときのCKDのオッズ比は、1.5≤LHR<2.0では1.44(1.19-1.73)、2.0≤LHR<2.5では1.47(1.22-1.78)、2.5≤LHR<3.0では1.65(1.34-2.03)とLHRの上昇と並行し、LHR>4.5では5.48(2.63-11.44)となり、LHRとCKDとの強い関連が示された(p for trend<0.01)。さらに、今回の研究では縦断的結果においても5年後にLHRが上昇したものの(LHR上昇群)は上昇しなかったもの(コントロール群)よりもeGFRの低下量は有意に高く、低下量に1.6の差が認められた。これらの結果よりCKDとLHRとの間に強い関連性がみ

られ、冠動脈疾患の指標とされている LHR は、CKD の発症進展においても重要な指標となることが示唆された。

近年、海外においては CVD の評価として LHR よりも non-HDL-コレステロール (non-HDL) を採用していることが多い。これは LDL-コレステロールの測定値が不安定であるという理由からきているもので、総コレステロールから HDL-コレステロールを引いた non-HDL の方が正確であると報告されている²⁴⁾。そこで、今回の研究においては、non-HDL の検討も同時に行った。その結果、non-HDL \geq 130mg/dl を reference としたとき non-HDL も LHR と同様に並行して上昇する傾向が見られた。しかし、non-HDL が 210mg/dl 以上でも OR が 1.67 (1.10-2.56) と LHR ほど高くならなかった。これは今回の研究における母集団の HDL-C の平均値が男性 60.3mg/dl、女性 71.4mg/dl (中央値: 男性 58.0mg/dl、女性 70.0mg/dl) と高いことによるものと思われ、二次解析として HDL-C の中央値以下のものを男女それぞれ削除し、LHR および non-HDL を同様に解析した。その結果、LHR は全母集団で解析した時と同様に LHR の上昇と並行し OR も有意に上昇したが、non-HDL は有意に上昇しなかった。よって、今回の研究においては non-HDL よりも LHR のほうが CKD を評価するには適していると考えられた。

おわりに

今回の研究で、LHR の高値は CKD に対するリスク要因と考えられ、さらに LHR が上昇すれば eGFR は低下し CKD が増加することから、LHR は CKD の発症進展に関与することが示唆された。今後は LHR に対する治療が CKD の予後を改善するかどうか課題になると思われる。

参考文献

- National kidney foundation, K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, calcification and stratification. *Am J kidney Dis*, 39(2002)
- Drey N, Roderick P, Mullee M, Rogerson M. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 42(2003)
- Imai E, Horio M, Watanabe T, et al. Prevalence of chronic kidney disease in Japanese general population. *Clin Exp Nephrol*, 13(2009)
- Snrak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: anew paradime. *Am J Kidney Dis*, 35(2000)
- Shoji T, Abe T, Matsuo H, et al. Chronic Kidney Disease, Dyslipidemia, and Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*, 14(2011)
- Tozawa M, Iseki K, Iseki C, et al. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension*, 41(2003)
- Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int*, 68(2005)
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 35(2004)
- Raine AE, Margreiter R, Brunner FP, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant*, 7(1992)
- Snrak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease; a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 108(2003)
- Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 351, 1285-1295 (2004)
- Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis*, 53(2009)

- Foster MC, Keyes MJ, Larson MG, et al. Relations of measures of endothelial function and kidney disease: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis*, 52(2008)
- Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Levy D, Fox CS. Chronic kidney disease as a predictor of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*, 102(2008)
- Nagata M, Ninomiya T, Doi Y, et al. Trends in the prevalence of chronic kidney disease and its risk factors in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Nephrol Dial Transplant*, 25(2010)
- Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, et al. Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis*, 55(2010)
- Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al. Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis*, 48(2006)
- Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA*, 298(2007)
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al: The Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 352(2005)
- Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*, 297(2007)
- Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*, 286(2001)
- White HD, Aylward PE, Huang Z, et al. VALIANT Investigators Mortality and morbidity remain high despite captopril and/or Valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Circulation*, 112(2005)
- Irie F, Iso H, Sairenchi T, et al. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int*, 69(2006)
- Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem*, 56(2010)