

# ピタバスタチンによる脂質改善療法に伴う 腎保護作用

石黒源之<sup>1)</sup> 石黒まや<sup>2)</sup> 三嶋智之<sup>3)</sup>  
野田俊之<sup>4)</sup> 小田寛<sup>5)</sup> 渡辺佐知郎<sup>6)</sup>

## 要 約

**背景**：スタチンの多面的効果については、多くの臨床研究にて報告されているが、腎機能に対する有効性は未だ議論が残るところである。

**方法**：糖尿病および高血圧の合併症を有さない、高コレステロール血症患者 14 例（男性 3 例、女性 11 例）にピタバスタチン 1 mg または 2 mg を 3 カ月間投与し、脂質や尿中微量アルブミン等への影響を検討した。

**結果**：TC は  $281.3 \pm 32.8$  mg/dL から  $192.7 \pm 35.1$  mg/dL へ、尿中微量アルブミン（クレアチニン補正值）は  $54.9 \pm 68.6$  mg/g・Cre から  $28.5 \pm 33.3$  mg/g・Cre へと有意な改善を示した。

ピタバスタチンの LDL-C 低下作用や多面的作用が腎機能に影響を与え、尿中微量アルブミンを減少させたことが示唆された。

**Keyword**：ピタバスタチン、多面的効果、腎保護作用、尿中微量アルブミン

## はじめに

スタチンは高コレステロール血症治療薬として発売され、その有効性から多くの患者に処方されてきた。さらに、日本を含め世界中にて大規模臨床試験が実施され、幅広い対象患者に対してスタチンの心血管系イベント抑制効果が期待できることが示された。また、スタチンのイベント抑制効果について様々な検討がなされており、脂質改善作用に依存しないスタチンの効果（多面的効果）の重要性が多々報告されるようになった。しかしながら、未だに議論が残る領域のひとつとして腎機能への影響が挙げられる。腎機能は血糖や血圧など様々な影響を受けることもあり、日常診療においてスタチンの腎機能

への効果を実感することがあったとしても、その効果が本当に薬剤の影響を反映しているかを判断するのは難しいと考えられる。

そこで、スタチンの腎機能への影響を検討するため、糖尿病および高血圧を合併していない高コレステロール血症症例を対象にし、他剤の影響を除いた状況下にて、ピタバスタチンが尿中微量アルブミンを低下させるかどうかを検討した。

## 対象と方法

### 1) 対 象

糖尿病および高血圧を合併しない高コレステロール血症

### 2) 方 法

2005年7月から2010年5月に当院を受診した糖尿病および高血圧を合併しない高コレステロール血症 14 例（男性 3 例、女性 11 例、平均年齢  $64.7 \pm 8.1$  歳）を対象とした。ピタバスタチン 1 mg または 2 mg/日を 3 カ月間投与し、投与前後の臨床検査

1) ISHIGURO Motoyuki 石黒クリニック  
2) ISHIGURO Maya 岐阜県総合医療センター 循環器内科  
3) MISHIMA Tomoyuki 岐阜医療科学大学 保健科学部  
4) NODA Toshiyuki 岐阜県総合医療センター 循環器内科  
5) ODA Hiroshi 岐阜県総合医療センター 腎臓内科  
6) WATANABE Sachiro 岐阜県総合医療センター 循環器内科

表1 検査値まとめ

	例数	投与前	3カ月後	変化量		変化率	
		平均±標準偏差	平均±標準偏差	平均±標準偏差	p値	平均±標準偏差	p値
総コレステロール(mg/dL)	14	281.3±32.8	192.7±35.1	-88.6±37.4	<0.0001	-31.2±12.0	<0.0001
LDL-C(mg/dL) <sup>※1</sup>	13	185.7±33.6	100.8±24.1	-84.9±28.2	<0.0001	-45.3±10.9	<0.0001
HDL-C(mg/dL)	14	65.8±16.7	65.9±19.9	0.1±8.6	ns	0.1±13.8	ns
トリグリセリド(mg/dL)	14	160.6±66.4	141.7±153.3	-18.9±147.5	ns	-11.1±71.5	ns
尿中微量アルブミン(mg/g・Cr)	14	54.9±68.8	28.5±33.3	-26.4±43.8	<0.05	-29.2±45.1	<0.05
高感度CRP(ng/mL)	13	4590.7±14759.9	454.2±513.9	-4136.5±14311.0	ns	-20.2±69.5	ns
高感度CRP(ng/mL) <sup>※1</sup>	12	498.3±375.4	329.5±260.3	-168.8±392.6	ns	-13.9±68.6	ns
BNP(pg/mL)	14	22.2±15.2	23.5±13.1	1.4±16.8	ns	41.3±125.7	ns
収縮期血圧(mmHg)	12	131.2±7.2	128.7±7.9	-2.5±7.9	ns	-1.8±5.8	ns
拡張期血圧(mmHg)	12	76.4±5.8	76.9±6.4	0.5±5.0	ns	0.8±6.7	ns
脈拍(bpm)	12	69.5±6.3	69.7±10.0	0.2±4.6	ns	-0.1±6.7	ns

※1: 異常値 (5万3千) を示した1例を除外した場合

※2: TG < 400 mg/dL の場合, (TC値 - HDL-C値 - 0.2 × TG値) にて算出

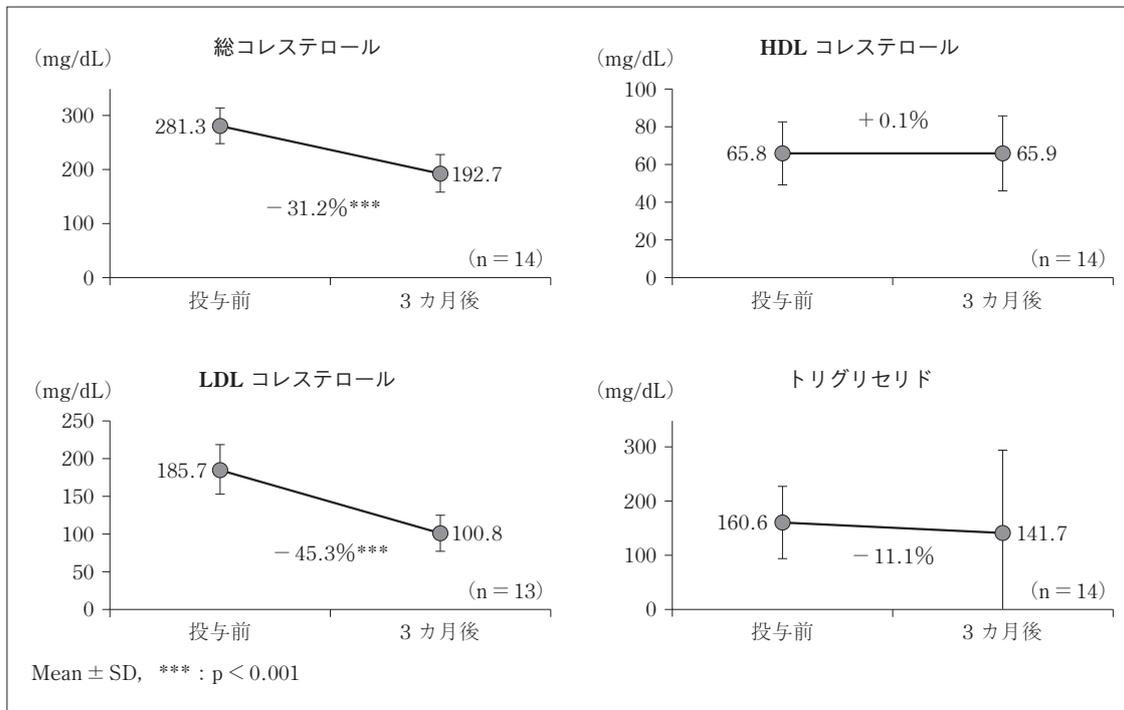


図1 脂質値の推移

値を比較した。

検査項目は総コレステロール (TC), LDL-コレステロール (LDL-C), HDL-コレステロール (HDL-C), トリグリセリド (TG), 高感度C-reactive protein (CRP), Brain natriuretic peptide (BNP), 収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍および尿中微量アルブミンとした。LDL-CについてはFriedewaldの計算式 (TG < 400 mg/dL の場合, LDL-C値 = TC値 - HDL-C値 - 0.2 × TG値) に

て算出した。

結果は, 断りがない場合は平均±標準偏差にて表記し, 投与前後の比較については対応のあるt検定を行い, p値 < 0.05を有意とした。

## 結 果

検査値の変化を表1に示す。

ピタバスタチンの投与により, TCは281.3 ± 32.8 mg/dLから192.7 ± 35.1 mg/dLへと有意に低

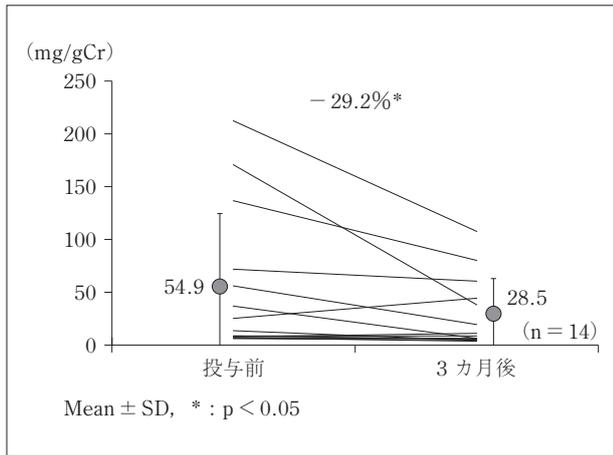


図2 尿中微量アルブミンの推移

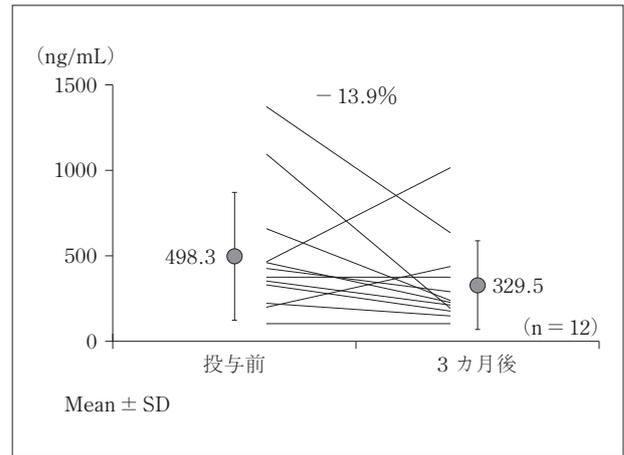


図3 高感度CRPの推移

下した ( $p < 0.0001$ )。LDL-C は  $185.7 \pm 33.6$  mg/dL から  $100.8 \pm 24.1$  mg/dL に有意に低下した ( $p < 0.0001$ )。HDL-C は  $65.8 \pm 16.7$  mg/dL から  $65.9 \pm 19.9$  mg/dL と有意な変化を確認できなかった ( $p = 0.95$ )。TG は  $160.6 \pm 66.4$  mg/dL から  $141.7 \pm 153.3$  mg/dL と有意な変化を確認できなかった ( $p = 0.57$ ) (図1)。

尿中微量アルブミンは、投与前  $54.9 \pm 68.6$  mg/g・Cre から  $28.5 \pm 33.3$  mg/g・Cre に有意に低下した ( $p < 0.05$ ) (図2)。

高感度CRP は  $498.3 \pm 375.4$  ng/mL から  $329.5 \pm 260.3$  ng/mL へと低下傾向を示した (図3)。

BNP はピタバスタチン投与前から異常値を示す症例は少なく、投与後に有意な変動も示さなかった。収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍についてもピタバスタチン投与前から異常値を示す症例はなく、投与後に有意な変動も示さなかった。

また、副作用および臨床的に問題となる検査値の変動は認められなかった。

## 考 察

### 1) スタチンの多面的作用

スタチンにはLDL-C低下作用以外に、内皮機能改善作用<sup>1)</sup>、抗炎症作用<sup>2)</sup>、血管収縮抑制作用<sup>3)</sup>、内皮前駆細胞増加作用<sup>4)</sup>、平滑筋細胞増殖抑制作用<sup>5)</sup>、血栓形成抑制<sup>6)</sup>、プラーク安定化作用<sup>7)</sup>、免疫抑制作用<sup>8)</sup>、骨形成促進作用<sup>9)</sup>等が報告されている。今回の検討で認められたスタチンによる尿中微量アルブミン減少については、①内皮機能改善作用<sup>1)</sup>〔スタチンによってイソプレノイドが低下し、

表2 アルブミン尿発現の関連因子

【悪化因子】	【改善因子】
<ul style="list-style-type: none"> <li>・加齢</li> <li>・糖尿病</li> <li>・高血圧</li> <li>・高コレステロール血症</li> <li>・喫煙</li> <li>・肥満</li> <li>・非白人</li> <li>・CRP</li> <li>・塩分摂取</li> <li>・血中尿酸値</li> <li>・メタボリックシンドローム</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少</li> <li>・血圧低下</li> <li>・血糖低下</li> <li>・低蛋白食</li> <li>・ACE阻害剤/ARB投与</li> <li>・減塩</li> <li>・スタチン?</li> </ul>

Rho が低下し、eNOS (endothelial nitric oxide synthase) が増加することによる〕ならびに、②抗炎症作用<sup>2)</sup> (MCP-1, IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ などの減少)に基づくと考察されている。

### 2) 微量アルブミン尿の発生機序および背景因子

微量アルブミン尿の発生機序のひとつに、糸球体の質的変化に伴う血管透過性の亢進、つまり血管内皮障害がある。その根拠として、①微量アルブミンを認めた健常人において血管壁のアルブミン透過性が亢進していること<sup>12)</sup>、②内皮障害のマーカーである von Willebrand 因子が、微量アルブミン尿を呈する高血圧患者、微量アルブミン尿を呈しない高血圧患者、正常血圧者の順に高かったこと<sup>13)</sup>が挙げられる。

アルブミン尿の悪化因子として高コレステロール血症はもとより、加齢、糖尿病、高血圧、喫煙、肥満、非白人、CRP、塩分摂取、血中尿酸値、メタボリックシンドロームが挙げられる<sup>14)</sup>。一方、改善因

子としては体重減少, 血圧低下, 血糖低下, 低蛋白食, ACE阻害薬/ARBの投与, 減塩などが挙げられる<sup>14)</sup>。スタチンは高コレステロール血症とCRPを改善することで, 微量アルブミン尿を改善する因子のひとつとなることが期待できる (表2)。

### 3) スタチンの腎への影響

AbeらはCKD (chronic kidney disease) を合併する高コレステロール血症患者でのロスバスタチンの脂質改善作用および腎への影響を報告している。その検討の結果, LDL-Cが $138 \pm 3$  mg/dLから $83 \pm 2$  mg/dLに有意に低下するとともに (mean  $\pm$  SE,  $p < 0.001$ ), 尿中微量アルブミンが $308 \pm 38$  mg/g・Creから $195 \pm 25$  mg/g・Creへと有意に低下した (mean  $\pm$  SE,  $p < 0.001$ )<sup>15)</sup>。

我々の検討では, LDL-Cが $185.7 \pm 9.3$  mg/dLから $100.8 \pm 6.7$  mg/dLに有意に低下し (mean  $\pm$  SE,  $p < 0.001$ ), CKDを合併しないために $54.9 \pm 18.3$  mg/g・Creと, もともと低値だった尿中微量アルブミンが,  $28.5 \pm 8.9$  mg/g・Creへと有意に低下した (mean  $\pm$  SE,  $p < 0.05$ )。

また, Kimuraらはピタバスタチンの長期使用に関する特別調査 (LIVES study) の解析によってeGFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>の症例ではeGFRが投与前 $47.8 \pm 11.5$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>から投与104週後 $53.2 \pm 18.6$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>に有意に増加したことを報告している<sup>16)</sup>。

### 4) ASUCA trialの結果とレガシー効果への期待

ASUCA trialは, 登録時にeGFR  $60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満であった症例349例を, 無作為にアトルバスタチン群とコントロール群に割り付け, LDL-C値 $100$  mg/dL未満を目標に, コントロール群では食事療法を, アトルバスタチン群では食事療法に加えアトルバスタチンを投与して2年間観察したものである。その結果, eGFRの変化は両群間で有意差が認められなかった (コントロール群:  $-2.6$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, アトルバスタチン群:  $-2.3$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $p = 0.85$ )<sup>17)</sup>。ASUCA trialは, eGFR  $60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満の症例での検討であることから, これをもってスタチンによる脂質管理がもたらす腎保護作用が否定されたと結論付けるのは早計であろう。高コレステロール血症による腎障害を早期にスタチンで改善することにより, 10~20年後の腎障害 (不可逆的障害) を予防するといった, レ

ガシー効果は期待し得るのではないかと考える。

### 5) Study Limitation

本研究は, 健診等で高コレステロール血症を指摘され, かつ他の生活習慣病を合併がなく, ピタバスタチンの治療を開始できた患者14例を対象とした小規模なトライアルである。かかる患者像においては, 通常診療にて治療介入の開始およびその継続が疎かになるケースも多く, 本検討でも登録年数も5年と長期のエントリー期間を要した一方で, 経過観察期間は3カ月と短期間のものである。研究の経過において測定方法に変更はなかったが, 症例数については診療所レベルでの臨床研究には限界があり, 今後は多施設による, より多数例, より長期の検討が俟たれる。

## 結 論

糖尿病や高血圧を合併しない高コレステロール血症患者14例にピタバスタチン $1$  mgまたは $2$  mg/日を投与したところ, 投与3カ月後にTCは31%, LDL-Cは45%有意に低下し, 尿中微量アルブミンを30%低下させたことから, ピタバスタチンで脂質管理を行うことで, 腎保護作用も期待し得ることが示唆された。また, 高感度CRPも低下傾向にあり, 微量アルブミン尿の低下は, ピタバスタチンの抗炎症作用の影響もあると考えられた。

## 引用文献

- 1) Zhang L, Gong D, Li S, et al: Meta-analysis of the effects of statin therapy on endothelial function in patients with diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2012; **223**: 78-85.
- 2) Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; **105**: 1135-43.
- 3) Yasue H, Mizuno Y, Harada E, et al; SCAST (Statin and Coronary Artery Spasm Trial) Investigators: Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, fluvastatin, on coronary spasm after withdrawal of calcium-channel blockers. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 1742-8.
- 4) Hibbert B, Simard T, Ramirez FD, et al: The effect of statins on circulating endothelial progenitor cells in humans: a systematic review. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013; **62**: 491-6.
- 5) Kitahara M, Kanaki T, Toyoda K, et al: NK-104, a newly developed HMG-CoA reductase inhibitor, suppresses neointimal thickening by inhibiting smooth

- muscle cell growth and fibronectin production in balloon-injured rabbit carotid artery. *Jpn J Pharmacol.* 1998; **77**: 117-28.
- 6) Owens AP 3rd, Mackman N: The antithrombotic effects of statins. *Annu Rev Med* 2014; **65**: 433-45.
  - 7) Kodama K, Komatsu S, Ueda Y, et al: Stabilization and regression of coronary plaques treated with pitavastatin proven by angiography and intravascular ultrasound—the TOGETHAR trial. *Circ J* 2010; **74**: 1922-8.
  - 8) Chow SC: Immunomodulation by statins: mechanisms and potential impact on autoimmune diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2009; **57**: 243-51.
  - 9) Chuengsamarn S, Rattanamongkoulgul S, Suwanwalaikorn S, et al: Effects of statins vs. non-statin lipid-lowering therapy on bone formation and bone mineral density biomarkers in patients with hyperlipidemia. *Bone* 2010; **46**: 1011-5.
  - 10) Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, et al: Microalbuminuria in salt-sensitive patients. A marker for renal and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 1994; **23**: 195-9.
  - 11) Lurbe E, Redon J, Kesani A, et al: Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; **347**: 797-805.
  - 12) Nannipieri M, Rizzo L, Rapuano A, et al: Increased transcapillary escape rate of albumin in microalbuminuric type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1995; **18**: 1-9.
  - 13) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al: Factor VII hyperactivity and endothelial cell damage are found in elderly hypertensives only when concomitant with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; **16**: 455-61.
  - 14) Weir MR, Blantz RC: The clinical utilization of albuminuria as a surrogate measure of cardiovascular disease burden and risk for events: are we there yet? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; **14**: 39-41.
  - 15) Abe M, Maruyama N, Yoshida Y, et al: Efficacy analysis of the lipid-lowering and renoprotective effects of rosuvastatin in patients with chronic kidney disease. *Endocr J* 2011; **58**: 663-74.
  - 16) Kimura K, Shimano H, Yokote K, et al: Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *J Atheroscler Thromb* 2010; **17**: 601-9.
  - 17) Ueshima K, Kasahara M, Koya D, et al: Effects of atorvastatin on renal function in patients with dyslipidemia and chronic kidney disease: rationale and design of the ASessment of clinical Usefulness in CKD patients with Atorvastatin (ASUCA) trial. *Clin Exp Nephrol* 2013; **17**: 211-7.
-