脂質異常を有する腹膜透析患者でのロスバスタチンの有用性とその多面的効果についての検討

加藤 陽子 岡田 美帆 吉田 学郎 横山 温子
小田 寛 大野 道也 大橋 宏重
岐阜県総合医療センター腎臓科

key words : 腹膜透析, 脂質異常, ロスバスタチン, 多面的効果

〈要旨〉

血清 C 反応性蛋白 (CRP) 値は透析患者での心血管系合併症の独立した危険因子と考えられている。近年, HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるスタチンは脂質異常を改善する作用を有するだけでなく, 内皮細胞機能障害の改善, 抗凝固作用, 抗炎症作用, プラークの安定化といった多面的効果を有することが報告されるようになった。Non-HDL-コレステロール (Non-HDL-C) が 130 mg/dL 以上の 28 名の腹膜透析 (PD) 患者に少量のロスバスタチンカルシウム (ロスバスタチン) 1 日 2.5 mg を 24 週間投与し, その服薬の継続性とともに脂質異常改善作用とロスバスタチンの有する多面的効果について検討した。高感度 CRP (hsCRP) は 0.41 mg/dL から 0.12 mg/dL へと低下した。Non-HDL-C は 155.3 mg/dL から 97.4 mg/dL へ, 中性脂肪 (TG) は 143.1 mg/dL から 116.5 mg/dL へと減少したが, HDL-コレステロールに有意な変化は認められなかった。また, リポタンパク (a) [Lp(a)] は 41.8 mg/dL から 31.8 mg/dL へと低下し, 血清アルブミンは 3.5 g/dL から 3.6 g/dL へと軽度ではあるが上昇した。なお, CK の上昇はなく, 1 名が筋肉痛の自覚症状にて服薬を中止した。ロスバスタチンは PD 患者に安全に投与でき, 総コレステロール, Non-HDL-C, TG を低下させるだけでなく, CRP, Lp(a), フィブリノーゲンを減少させ, アルブミンを上昇させる効果を有することが示唆された。

Efficacy and pleiotropic effects of a new HMG-CoA reductase inhibitor, Rosuvastatin, in peritoneal dialysis patients with dyslipidemia

Yoko Kato, Miho Okada, Gakuro Yoshida, Haruko Yokoyama, Hiroshi Oda, Michiya Ohno, Hiroshige Ohashi

Division of Nephrology, Gifu Prefectural General Medical Center

The increase in serum C-reactive protein (CRP) levels is an independent determinant of cardiovascular events in long-term dialysis patients. Recently, HMG-CoA reductase inhibitors have shown anti-inflammatory, endothelium-stabilizing, antifibrotic and plaque-stabilizing properties in addition to their lipid-lowering effect. We evaluated the efficacy and pleiotropic effects of Rosuvastatin in dyslipidemic patients undergoing peritoneal dialysis (PD). PD patients with Non-HDL-cholesterol (Non-HDL-C) levels more than 130 mg/dL were administered Rosuvastatin (2.5 mg/day orally) for 24 weeks. Serum lipid profiles and the levels of high-sensitive CRP (hsCRP), albumin, lipoprotein(a) [Lp(a)] and fibrinogen were measured. On week 24, PD patients receiving Rosuvastatin showed a significantly greater reduction in total cholesterol (TC), LDL-cholesterol (LDL-C), Non-HDL-C and triglyceride (TG) compared to baseline values. However, there was not a significant increase in the level of HDL-cholesterol (HDL-C). The levels of hsCRP and Lp(a) were decreased and the change in serum albumin level was significantly increased after 24 weeks. Fibrinogen levels did not change during study period. Administration of Rosuvastatin was safe and beneficial to PD patients with dyslipidemia. It was effective in achieving to the target levels of Non-HDL-C in a high proportion and induced a significant decrease in hsCRP and Lp(a).

大橋 宏重 岐阜県総合医療センター腎臓科 〒500-8717 岐阜市野一色 4-6-1

Hiroshige Ohashi Tel : 058-246-1111 Fax : 058-248-3805 E-mail : hsohase@city.gifu.med.or.jp

〔受付日 : 2007 年 1 月 30 日, 受理日 : 2007 年 5 月 26 日〕

緒 言

腹膜透析 (peritoneal dialysis, PD) 患者では 45~50% に脂質異常が認められる。その脂質異常の特徴は、総コレステロール (total cholesterol, TC), 低比重リポタンパクコレステロール (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C), 中性脂肪 (triglyceride, TG), リポタンパク (a) [lipoprotein(a), Lp(a)], アポリポタンパク B (apolipoprotein B, apoB) の上昇と高比重リポタンパクコレステロール (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C), アポリポタンパク A1 (apolipoprotein A1, apoA1) の低下である^{1,2)}。また、リポタンパクとしては中間比重リポタンパク (intermediate density lipoprotein, IDL) の上昇を、さらに酸化 LDL, small dense LDL の高値を特徴としており PD 患者での脂質プロファイルは血液透析 (hemodialysis, HD) 患者に比較して動脈硬化促進的である^{2,3)}。

PD 患者では、心血管系合併症が多く認められ、多くのリスクファクターのなかで内皮細胞機能障害、血栓形成、炎症、プラークの不安定化が動脈硬化の発症・進展に大きな役割を演じていることが示唆されるようになった^{4,5)}。PD 患者のこのような病態をどのようなパラメーターで評価すべきか意見の異なることであるが、血清 C 反応性蛋白 (C-reactive protein, CRP) 値で判断されることが多く、CRP の上昇している透析患者の予後は不良と考えられている⁶⁾。

このような透析患者の炎症を中心とした病態に対して、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI), アンジオテンシン受容体拮抗薬 (angiotensin receptor antagonist, ARB), ビタミン E とともにスタチンの有効性が報告されるようになった⁷⁾。透析患者、なかでも PD 患者についてのスタチンの有用性と安全性についての報告は少なく、今回、Non-HDL-C が 130 mg/dL 以上の PD 患者に新しいスタチンであるロスバスタチンカルシウム (ロスバスタチン) を投与し (2.5 mg/day), 脂質異常ならびに高感度 CRP (high sensitivity CRP, hsCRP), アルブミン, フィブリノーゲン, Lp(a) に対する有効性と安全性に関して検討した。

なお、Non-HDL-C が 130 mg/dL 以上を脂質異常としたが、その理由は K/DOQI の脂質異常に関するガイドラインで Non-HDL-C は脂質異常、とくにレムナントリポタンパク高値を示す指標であり、130 mg/dL 以上の場合には低下させる治療を試みるべきであ

ると述べられている⁸⁾。また、PD 患者ではブドウ糖が持続的に負荷されている状態であり、このような状態でも測定値の変動が少ない TC と HDL-C を用いた指標である Non-HDL-C が適しているものと思われる。

I. 対象ならびに方法

対象とした症例は PD 導入後 6 か月以上経過し、2 回以上の空腹時採血にて TC から HDL-C を引いた Non-HDL-C が 130 mg/dL 以上の脂質異常症患者 29 名 (男性 18 名, 女性 11 名) である。いずれも基礎疾患は慢性糸球体腎炎であり、平均年齢 55.8 歳 (28 から 79 歳), 平均透析期間 34.8 か月であった。うち持続式携帯型腹膜透析 (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) を行っているもの 26 名, 夜間に自動腹膜灌流装置を用い、昼間にも透析液を貯留した持続的周期的腹膜透析 (continuous cyclic peritoneal dialysis, CCPD) を行っているもの 3 名である。スタチンが投与されていない未治療の Non-HDL-C が 130 mg/dL 以上の PD 患者にロスバスタチン 2.5 mg/日を 1 日 1 回夕食後、24 週間投与した。なお、試験期間中に食事療法 (食塩 7 g/日以下), 透析液処方の内容とロスバスタチンならびにすでに投与されているレニン・アンジオテンシン系を抑制する薬剤の用量は変更しないこととした。

0 週ならびに 12 週, 24 週の 12 時間絶食後の午前中空腹時に採血し、TC, TG, HDL-C, hsCRP, アルブミン, Lp(a), フィブリノーゲン, クレアチンキナーゼ (creatinase, CK) を測定した。TC, TG は酵素法, HDL-C はデキストラン硫酸-Mg 法, hsCRP は高感度測定法, アルブミンは BCG 法, Lp(a) は ELISA 法, フィブリノーゲンはトロンビン時間法, CK は UV 法にて測定した。LDL-C は Friedewald の式⁹⁾にて計算し、Non-HDL-C は TC より HDL-C を減ずることにより求めた。したがって、Non-HDL-C には HDL-C 以外のコレステロール、すなわち超低比重リポタンパク (very low density lipoprotein, VLDL), LDL, 中間型リポタンパク (intermediate lipoprotein, IDL) のコレステロールが含まれることになる。

なお、29 名中 1 名において両大腿部の疼痛のため、自己判断でロスバスタチンを休薬したため統計学的解析対象から除外した。

解析方法は以下のごとく行った。検査値の分布を投与開始前, 12 週後, 24 週後の 3 時点での間で比較した。2 時点間のペア比較を基本とし、投与開始前と 12 週後

表 Frequency of high dextrose solution and classes and dosage of ARB in PD patients, and changes of body weight and drained effluent volume before and after rosuvastatin

N	Age (yrs)	Frequency of high dextrose solution (times/day)	ARB	Body weight		Effluent (mL/day)	
				before	after	before	after
1	61	4	C 4 mg	53	53	1,000	1,000
2	67	1	O 10 mg	64	63	700	800
3	59	1	C 4 mg	58	60	1,300	1,200
4	58	2	T 20 mg	59	59	600	600
5	68	1	C 4 mg	56	56	400	450
6	67	2	V 80 mg	64	64	1,500	1,600
7	48	2	O 20 mg	67	68	900	1,000
8	54	0	C 4 mg	61	61	900	500
9	38	1	O 40 mg	43	43	700	700
10	66	1	O 20 mg	55	55	400	550
11	35	0	V 160 mg	86	98	800	800
12	68	2	O 40 mg	54	54	700	600
13	64	0	T 40 mg	72	71	400	500
14	58	1	T 40 mg	76	76	800	800
15	52	2	C 8 mg	48	49	700	750
16	59	0	V 80 mg	55	55	300	200
17	63	4	V 80 mg	68	67	800	800
18	59	1	O 20 mg	58	58	1,200	1,200
19	51	2	T 40 mg	46	46	1,000	1,100
20	56	2	C 8 mg	58	59	800	800
21	72	2	C 4 mg	52	51	900	800
22	57	1	T 40 mg	48	49	1,000	1,000
23	57	2	C 4 mg	55	55	1,000	1,200
24	53	3	O 20 mg	68	67	1,000	800
25	28	1	V 80 mg	60	60	450	500
26	35	0	C 8 mg	100	100	700	800
27	48	3	V 80 mg	68	63	600	500
28	61	3	C 8 mg	53	53	1,000	1,000
				61.3±13.1	61.4±13.1	805.4±282.3	805.4±296.1

PD : peritoneal dialysis, ARB : angiotensin receptor blocker, C : candesartan, O : olmesartan, T : telmisartan, V : valsartan (mean±SD)

の比較, 投与開始前と24週後を比較した2つのペア比較と, それらに12週後と24週後の比較を加えた3つのペア比較で解析を行った。検定の有意水準を両側0.05とするためにBonferroni調整を施した。今回のデータが患者ごとに反復測定して得られたこと, および検査項目のなかには正規分布を仮定することに無理がある項目も存在したことを考慮して, 比較手法としてはWilcoxon符号付き順位検定を用いた。

なお, 本研究は当センターの倫理委員会で承認され, 患者からの同意を得て行った。

II. 結 果

1. 患者背景ならびに体重, 排水量の変化

本研究では全例にARBが投与されており, PPAR γ agonist作用が強いテルミサルタンが5例に投与されていた。体重が増加した(1~2 kg)もの6名, 体重が

減少したもの(1 kg)5名で, ロスバスタチン投与前後に体重, 排水量に有意な変化は認められなかった(表)。

2. 血清脂質の変化

TCは 205.9 ± 24.3 mg/dLから投与12週後に 149.4 ± 32.3 , 24週後に 150.2 ± 28.5 へ, TGは 143.1 ± 62.0 mg/dLから 120.0 ± 40.4 , 116.5 ± 43.4 へ, Non-HDL-Cは 155.3 ± 23.6 mg/dLから 99.5 ± 29.3 , 97.4 ± 24.7 へ, LDL-Cは 126.7 ± 20.6 mg/dLから 75.5 ± 25.4 , 74.1 ± 20.8 へと0週に比較して12週, 24週で低下したが, 12週と24週との間に有意な変化は認められなかった。HDL-Cは 50.6 ± 12.4 mg/dLから 49.9 ± 11.9 , 52.8 ± 13.7 へと不変であった(図1)。

脂質異常の改善を変化率で検討すると, TCは12週後 $-27.5 \pm 12.8\%$, 24週後 $-26.8 \pm 12.3\%$, TGは $-10.3 \pm 22.5\%$, $-10.4 \pm 31.1\%$, Non-HDL-Cは $-35.9 \pm 15.9\%$, $-36.5 \pm 15.9\%$, LDL-Cは $-40.0 \pm$

図 1 The changes of serum lipids after administration of rosuvastatin (2.5 mg/day) in patients with peritoneal dialysis (N=28)

図 2 The percent changes from baseline for serum lipids after administration of rosuvastatin (2.5 mg/day) in patients with peritoneal dialysis (N=28)

18.6%, $-40.4 \pm 18.0\%$ と低下した。また HDL-C は 12 週で $-0.2 \pm 15.5\%$, 24 週で $5.4 \pm 18.3\%$ と不変であった (図 2)。

3. hsCRP, アルブミン, Lp (a), フィブリノーゲンの変化

hsCRP は 0.41 ± 0.53 mg/dL から投与 12 週後に 0.21 ± 0.22 , 24 週後 0.12 ± 0.10 へ, アルブミンは 3.5 ± 0.5 g/dL から 3.5 ± 0.4 , 3.6 ± 0.5 と変化し, いずれも 0 週と 24 週との間に有意差が認められた。Lp(a) は 41.8 ± 14.8 mg/dL から 35.3 ± 8.4 , 31.8 ± 6.2 へと経時的に低下した。しかしながら, フィブリノーゲンは 143.3 ± 30.7 mg/dL から 135.8 ± 23.5 , 130.2 ± 21.4 へと有意な変化ではなかった (図 3)。

変化率で検討すると, hsCRP は 12 週後 $-43.4 \pm$

18.1%, 24 週後 $-54.0 \pm 25.8\%$ へ低下し, アルブミンは $3.0 \pm 6.8\%$, $5.0 \pm 8.5\%$ と上昇した。Lp(a) は 12 週後 $-9.3 \pm 23.7\%$, $-17.8 \pm 24.1\%$ へ, フィブリノーゲンは $-2.9 \pm 20.2\%$, $-6.7 \pm 17.8\%$ へと低下した (図 4)。

4. 有害事象について

CK は 0 週 133.9 ± 74.2 IU/L から 12 週後 129.8 ± 68.7 , 24 週後 121.7 ± 56.8 と有意な変化は認められなかった。ロスバスタチン投与前に CK が 200 IU/L 以上に上昇していた患者は 8 名 (27.6%) 認められたが, 12 ならびに 24 週の時点で投与前と比較して上昇し, 異常値を示した患者は認められなかった。ロスバスタチン投与前の CK 値と投与後最大値の関係を図 5 で示した。なお, 心筋梗塞の既往を有する 79 歳の男性がロ

図 3 The changes of hsCRP, albumin, Lp(a) and fibrinogen after administration of rosuvastatin (2.5 mg/day) in patients with peritoneal dialysis (N=28)

図 4 The percent changes from baseline for serum hsCRP, albumin, Lp(a) and fibrinogen after administration of rosuvastatin (2.5 mg/day) in patients with peritoneal dialysis (N=28)

図 5 The relationship between pre-level and after maximal level of CK in rosuvastatin (2.5 mg/day) in patients with peritoneal dialysis (N=28)

スバスタチン服用3日後に両大腿部の疼痛を訴えて自己判断で休薬したが、CKは投与前126 IU/L、休薬翌日118 U/Lであった。

III. 考 察

PD患者では導入後6か月経過した時点で血清脂質に大きな変動を認めないことを報告した¹⁾。したがって、本研究においても導入後6か月以上経過し、Non-HDL-Cが130 mg/dL以上の脂質異常を有しているPD患者にロスバスタチンを投与し、脂質代謝ならびにhsCRP、アルブミン、フィブリノーゲンに対する作用について検討した。脂質測定には空腹時採血が求められているが、PD患者ではブドウ糖を含有した透析

液を使用しているため、空腹時採血でもブドウ糖が負荷された状態であり²⁾、また、apoBを含有しているLDL、IDL、VLDLの指標であるNon-HDL-CがLDL-Cに比較して透析患者での動脈硬化の指標としてすぐれていることが報告されており^{10,11)}、本研究においても脂質異常のスクリーニングの指標としてNon-HDL-Cを用いた⁸⁾。本剤の2.5 mg/日の少量投与にもかかわらず、12週にNon-HDL-C、LDL-C、TC、TGは有意に低下し、その効果は24週まで持続した。HDL-Cは24週で軽度上昇したが有意な変化ではなかった。また、hsCRPならびにLp(a)は12週に低下傾向を示し、24週で有意に低下した。フィブリノーゲンは有意ではないが週を追うごとに低下する傾向を、血清アルブミンは軽度ではあるが有意に上昇す

る傾向を示した。以上より、脂質異常を合併する PD 患者においてロスバスタチンは比較的早期から脂質代謝を改善する作用を有し、24 週の時点で hsCRP ならびに Lp(a) を低下させる作用を有することが示唆された。

PD 患者では HD 患者の脂質異常に持続的なブドウ糖の負荷とアルブミンが透析液中に 1~2 g/L あたり失われていくという腹膜の特性が加味された病態が予想される¹²⁾。したがって、TG, IDL, VLDL, small dense LDL, 酸化 LDL が上昇し、HDL-C が低下しているという HD 患者の脂質異常に加えて、PD 患者では TC, LDL-C が上昇しており HD 患者に比較して動脈硬化促進的であることが示唆される¹⁾。PD 患者の脂質異常は VLDL の肝での産生増加、リポタンパクリパーゼならびに肝性トリグリセライドリパーゼの低下、HDL の透析液中への漏出によってひきおこされると考えられている¹⁾。また、Lp(a) の上昇は透析液中へのアルブミン喪失、持続的な炎症による acute phase reactants としての肝での産生増加による機序が示唆されている²⁾。PD 患者では酸化ストレス、透析液（生体適合性に問題がある）による長時間の貯留、カテーテルが関与した潜在的な感染症などにより炎症性サイトカイン(IL-6 など)が上昇し、肝臓では CRP, フィブリノーゲン, Lp(a) の産生が増加し、アルブミン、トランスフェリンの産生が減少している¹³⁾。ロスバスタチン投与後に CRP が減少したことより、炎症性サイトカインが低下してアルブミンが軽度上昇したものと思われる。

スタチンを用いた大規模臨床研究により、スタチンが LDL-C をいかに有意に低下させ、またそれに伴って冠動脈疾患の発症率や総死亡率がどれほど有意に減少するかが実証され、スタチンが示す冠動脈疾患の一次ならびに二次予防効果は確立している^{14,15)}。しかし、この臨床的有用性、特にスタチン治療開始後、比較的早期に認められる死亡率の減少は、LDL-C の低下以外の作用によってもたらされている可能性がある。近年の血管細胞生物学の進歩によって、スタチンは血管内皮細胞、単球/マクロファージあるいは血小板に直接作用して、これらの細胞の活性を調節することが明らかにされてきている。こうした、スタチンが本来有している LDL-C 低下作用以外の効果を pleiotropic effects (多面的効果) という¹⁶⁾。すなわち、スタチンの pleiotropic effects として動脈硬化の退縮、plaque の安定、炎症の沈静、血栓形成の抑制、内皮機能の回復などが示唆されている。本研究においても、hsCRP, Lp(a) は低下し、フィブリノーゲンは減少する傾向を

示した。炎症は動脈硬化と plaque rupture の危険因子であることが知られており、スタチンは投与されてから 14 日以内に hsCRP を減少させると考えられている¹⁷⁾。抗炎症作用はスタチン間で相違のあることが示唆されているが、ロスバスタチンはアトルバスタチンと並んで強力な抗炎症作用を有していることが報告されている¹⁸⁾。また、スタチンには血栓形成を抑制する作用があり、その機序は凝固系の組織因子、トロンビン、フィブリノーゲンの産生を低下させ、線溶活性を上昇させることに起因すると考えられている¹⁹⁾。

ロスバスタチンは肝細胞に選択的に取り込まれ、それ以外の細胞への取り込みは少なく、親水性が高く、チトクローム P450 (CYP) 3A4 による代謝を受けにくいなどの優れた薬理特性を有している。CYP3A4 による代謝を受けにくいことから、CYP3A4 によって代謝される薬剤と併用しても、CYP3A4 を介する薬物相互作用と、それによる有害事象が生じる可能性は低く、尿中に約 10% が排泄される²⁰⁾。本研究においてはロスバスタチンを PD 患者に少量の 2.5 mg を投与したが、脂質代謝改善ならびに抗炎症作用を有することが証明された。CPK の有意な上昇は観察されなかったが、ロスバスタチンの投与量が関与していた可能性がある。また、筋肉痛で自己中断した 1 例を除いて服薬の継続性は良好であった。

現在までのスタチンによる心血管系疾患 (cardiovascular disease, CVD) 抑制介入試験では、血清クレアチニン値の高い患者は除外されていたが、4 D 試験は HD を行っている糖尿病患者 (N=1,225) に新たにアトルバスタチン 20 mg/日を投与し、スタチンの有用性を証明しようとした初めての 2 重盲検比較試験である²¹⁾。4 年間の追跡で LDL-C を十分に低下させたにもかかわらず、アトルバスタチンは 18% 心イベントを抑制したが、脳イベントは増加し、1 次エンドポイントはプラセボと有意差が認められなかった。この成績はスタチンに必ずしも有用性を証明できない病態があるという点で興味深い。本邦での HD 患者における CVD の新規発症に関する危険因子として LDL-C 高値、HDL-C 低値、TG 高値が示されていること²²⁾、HD 患者に比較して PD 患者では LDL-C が上昇していることから、Non-HDL-C の高い PD 患者ではスタチンの投与が必要と考えている。さらに、PD 患者では脂質異常だけでなく、炎症と低栄養の改善、石灰化に関与するカルシウム、リン、副甲状腺ホルモン、ビタミン D の適正な管理、PD 透析液の選択が CVD 発症抑制の観点からあわせて必要と思われる。現在、導入後 3 か月以上経過した HD 患者を対象にロスバスタ

チンを用いた2重盲検比較試験であるAURORA (N=2,750)が進行中であり²³⁾、4D試験に比較して患者数も多く、CVD発症の抑制に関する結果が待たれている。

本研究からロスバスタチンはPD患者の脂質異常を少量で、安全に改善し、あわせて抗炎症作用を有することが示された。PD患者でスタチンを用いることによりCVD発症を抑制することが可能か検討する必要があるが、大規模な2重盲検比較試験が困難な状況下では、各施設からの症例報告研究を積み重ねて、EBMを構築していく必要があるものと思われる。

文献

- 1) 大橋宏重, 小田 寛, 松野由紀彦, 松尾仁司, 琴尾泰典, 杉山 明, 松原徹夫, 西田佳雄, 森省一郎, 加納素夫, 渡辺佐知郎: CAPD患者の脂質代謝異常—Lp(a)リボタンパクも含めて—. 透析会誌 25: 983-988, 1992
- 2) Prichard SS: Management of hyperlipidemia in patients on peritoneal dialysis: Current approaches. *Kidney Int* 70: S115-S117, 2006
- 3) Kasiske BL: NKF: Controlling the epidemic of CV disease in CRD: Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease: 2006, UpToDate, 2006
- 4) Pecoitis-Filho, Stenvinkel P, Wang AY, Heimbürger O, Lindholm B: Chronic inflammation in peritoneal dialysis: the search for the holy grail? *Perit Dial Int* 24: 327-339, 2004
- 5) Kalantar-Zaden K, Kopple JD: Inflammation in renal insufficiency: 2006, UpToDate
- 6) Avram MM, Fein PA, Paluch MM, Schloth T, Chattopadhyay J: Association between C-reactive protein and clinical outcomes in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 21: 154-158, 2005
- 7) Vernaglion L, Cristofano C, Muscogiuri P, Chimienti S: Does atorvastatin influence serum C-reactive protein levels in patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 43: 471-478, 2004
- 8) K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 41: S1-S91, 2003
- 9) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18: 499-502, 1972
- 10) Shoji T, Nishizawa Y: Chronic kidney disease as a metabolic syndrome with malnutrition—Need for strict control of risk factors—. *Intern Med* 44: 179-187, 2005
- 11) Shoji T, Nishizawa H, Nishitani H, Yamakawa M, Morii H: Roles of hypoalbuminemia and lipoprotein lipase on hyperlipoproteinemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Metabolism* 40: 1002-1008, 1991
- 12) Prichard S, Cianflone K, Sniderman A: The role of the liver in the pathogenesis of hyperlipidemia in patients with end-stage renal disease treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 16(Suppl 1): S207-S210, 1996
- 13) Kalantar-Zadeh K, Kopple JD: Inflammation in renal insufficiency. 2007 UpToDate
- 14) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 16: 1301-1307, 1995
- 15) Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak PC, Smith SC Jr, Stone NJ: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 13: 227-239, 2004
- 16) Maron DJ, Fazio S, Linton MF: Current perspectives on statins. *Circulation* 101: 207-213, 2000
- 17) Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, Poirier P, Grunwald GK, Marcovina SM, Eckel RH: Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation* 106: 1447-1452, 2002
- 18) Stein EA, Strutt K, Southworth H, Diggie PJ, Miller E: Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 92: 1287-1293, 2003
- 19) Rosenson RS, Tangney CC: Antiatherothrombotic properties of statins: Implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 279: 1643-1650, 1998
- 20) Scott LJ, Curran MP, Figgitt DP: Rosuvastatin, A review of its use in the management of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 4: 117-138, 2004
- 21) Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 353: 238-248, 2005
- 22) 日本透析医学会: わが国の慢性透析療法の現況 (2004年12月31日現在). p 45-55, 2005
- 23) Fellstrom B, Zannad F, Schmieder R, Holdaas H, Jardine A, Rose H, Wilpshaar W: Effect of rosuvastatin on outcomes in chronic hemodialysis patients—design and rationale of the AURORA study. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 6: 1-8, 2005