

講演

慢性腎臓病 (CKD) 患者の脂質異常

昭和大学医学部内科学講座 (腎臓内科学部門)

本田 浩 一

第366回昭和大学学生会例会 (医学部会主催) 研究紹介講演

2020年7月4日 13:50~14:15 昭和大学2号館第5講義室

○司会 それでは次席に移ります。昭和大学医学部内科学講座 (腎臓内科学部門) 教授 本田浩一先生から「慢性腎臓病 (CKD) 患者の脂質異常」につきまして、講演していただきます。座長は昭和大学学生会運営委員 中牧剛先生、お願いいたします。

○座長 (中牧剛) 血液内科の中牧です。本田浩一教授のご略歴をご紹介したいと思います。現在本田浩一教授は医学部内科学講座の腎臓内科学部門の教授をしていらっしゃいますが、1992年に昭和大学の医学部を卒業されておられて、その後直ちに、昭和大学医学部の腎臓内科に入局されておられます。そして、2002年からはスウェーデンのカロリンスカ研究所に2年間留学されておられます。その後、医学部の内科学講座の助教、講師、江東豊洲病院の腎臓内科の准教授を経て、2019年の6月に昭和大学医学部の内科学講座腎臓内科学部門の主任教授に就任しておられます。

ご専門の領域は腎臓内科学内科全般なのですが、特に透析医学でご活躍の先生で、日本透析医学会の評議員、アフレンシス学会の評議員などをお務めになられて、そして、特に日本透析医学会学術委員会の腎性貧血の治療ガイドラインの作成委員になられていて、また、2013年には日本透析学会の学会賞もお取りになられています。

本日は脂質代謝異常、CKD患者の脂質代謝異常ということでお話していただきます。僕、本田先生には以前からいろいろお世話になっているのですが、私は学生時代、腎臓病学というのは腎炎かなと思っていたのですが、本田先生の時代の腎臓病学だと、やはり、腎臓を中心として、全身の病態に対する学問なんだなというふうに、本田先生のお仕事を見て感じました。よろしくお願いたします。

○本田 中牧先生、過分なご紹介いただきまして、ありがとうございます。腎臓内科の本田です。今日は、慢性腎臓病 (CKD) 患者の脂質異常ということでお話をさせていただきます。私が今、主にやっている仕事というのは、脂質だけという訳ではなくて、中牧先生がおっしゃったように、貧血や後成的な遺伝子変性とか、CKDという患者さんの病態解析を主にやっております。その中の1つに脂質異常の解析があり、今回は少しグローバルな話にしようかと思いい、脂質異常に関する仕事を選ばせていただきました。

こちらは2018年の動脈硬化性疾患予防のための脂質異常診療ガイド¹⁾に記載されている脂質管理基準で、リスクの管理区分ごとに脂質異常をどう管理するかが記載されています。先生方、内科系の先生はよくご存じの内容であります。これは冠動脈疾患の予防に対するガイドラインでございます。一次予防は冠動脈疾患を起こさない、二次予防は再発させないということですが、LDLコレステロール、HDLコレステロールなどの脂質の各予防に対する基準値が記載されています。この中で、CKDを合併していると冠動脈疾患の発症リスクが高くなるため、しっかりと管理をするために厳格な基準が記載されています。つまり、CKDの患者さんは冠動脈疾患の発症頻度が高いため、適切な脂質管理を行うことが求められます。一方、最近、このLDLコレステロールの上昇は、CKDそのものを悪化させることがわかってきました。JACCにmendelian randomization studyの結果が報告されました²⁾。この研究では脂質異常に対するジェネティックバリエーションのある方を含んだ対象患者において、遺伝背景の異なる方のコレステロールの異常とCKDの発症の

関係を解析しています。これはオプザーベーションスタディ、デンマークの方11万人のデータです。対象の50%が平均LDLコレステロール値108 mg/dL以下であり、108 mg/dL以下の方を対照群とすると、140, 170, 200, 240 mg/dLとLDLコレステロールの平均値が増加すると、心血管病やCKDの発症がどうなるかを観察しています。虚血性心疾患の代表格である心筋梗塞を検討すると、LDLが増加すると心筋梗塞の発症頻度が高くなります。それと同じように、PADの発症頻度も上昇します。一方、CKDは、発症頻度は心筋梗塞などと比べると強い訳ではないのですが、有意に上昇することがわかってまいりました。

そういうところからすると、脂質異常の管理は、どうやら、冠動脈だけではなくて、腎動脈や腎臓の中の小動脈などへも関係するのではないかということが考えられるようになってきています。また、このスタディの中には、ジェネティック・バリエーションの中で、Global Lipid Genetics Consortium 9万5千人やUK Biobank 約40万人などのコホートも対象に脂質異常と心血管病などの関係が検討されているのですが、約40 mg/dLぐらいLDLコレステロールを低下させると、糸球体濾過量が改善することが推定されています。このことからすると、しっかりと脂質管理は、実は、心臓だけではなくて腎臓においても重要であるということになります。

また、善玉のHDLコレステロール、中性脂肪というのも、CKDを合併する、あるいは腎機能を悪化させるリスク因子だってということがわかっていますので、このガイドライン¹⁾の脂質基準は、冠動脈疾患に対するものではありませんが、CKDの進行抑制にも応用できるガイドラインともなり得ると考えているところでもあります。

一方で、動脈硬化性疾患予防のための脂質異常診療ガイド2018に記載された基準値は、基本的には腎機能が保たれた方を対象にしています。CKD患者の脂質は腎機能が正常な方と同じなのかという問題があります。腎臓の機能が悪くなると、脂質代謝が変わってきますので、脂質の値が変化するため腎機能正常者と同じように評価ができなくなるということになります。例えば、脂質代謝に関わる酵素活性が変化し、脂質のプロファイルが変わってきます。酵素活性が変わってくることで、例えば、LDL

やHDLコレステロールの値が変わってしまいます。蛋白尿が多い方では、中性脂肪が上昇する、LDLコレステロールが上昇することが知られていますが、それは蛋白合成の亢進が起こる時に、脂質代謝も亢進されてしまうということが証明されています。また、炎症や酸化ストレス亢進から異化が起こると、脂質の変性が生じます。特に、透析領域になってくると、さまざまな因子が関わるため、脂質の変化を腎機能正常患者と同じように評価することが難しくなります。

また、コレステロール・パラドックスという概念があります。これはコレステロールが高い方、透析や末期腎不全の患者さんは長生きするという概念です。一般には、コレステロールが低いほうが予後が良いということですが、腎機能がある程度保たれている方と、末期腎不全ではコレステロール値に対する考え方が異なることになります。慢性炎症や栄養障害があるとコレステロールが下がりますので、患者の病態を適切に評価する必要があります。

この図は、人の加齢の変化に伴って生じる動脈硬化あるいは栄養障害と発症を促進する因子の関係を示したものです。古典的な動脈硬化のリスク因子、喫煙、ストレス、遺伝的な背景、高血圧などが動脈硬化の進行に関係します。その中で今までの説明の通りHDLコレステロール低下、LDLコレステロール上昇は冠動脈疾患のリスク因子になります。

その背景では、このようなリスク因子が矢印のような形で動いてくるだろうということが知られています。そこにCKDを合併すると、例えば、尿毒症性物質が蓄積すると酸化ストレス、炎症が惹起される。すると脂質の量的・質的变化が生じ、リポ蛋白やアポ蛋白の構成成分が変性してしまうことが知られています。この結果、脂質成分の機能障害が起こります。さらに後成的に遺伝子が変性してくると、各因子の産生量も変わってきます。また、炎症があると筋肉量にも影響しますから、病的な栄養障害、サルコペニアが起こると同時に加速度的な心筋梗塞を含めた心血管病が起こることが知られています。

ここでは腎疾患患者の脂質異常について簡単に記載しています。蛋白量が多いとLDLコレステロールや中性脂肪が高い、CKDがあると逆にLDLコレステロールやHDLコレステロールが低下します。

実際にわれわれの外來に通院中の患者さんでは、CKDのステージが軽い群と進行した透析患者さんの脂質を比較すると、かなり数値が変わることがわかります³⁾。グラフで示しますと、例えば、CKDステージG2-3の方では総コレステロール値が200 mg/dl ぐらいあるのが、透析患者さんでは平均150 mg/dl ぐらいまで下がっています。HDLコレステロールも同様に下がります。またLDLコレステロールも低下します。これらを見ると、脂質の評価は腎機能も関係するため、単純ではないことがわかりいただけるだろうと思います。

さらに、脂質異常について日本人と海外の末期腎不全患者とで比較をしてみると違いがあることがわかります⁴⁾。中性脂肪は冠動脈疾患のリスク因子と言われていますが、われわれのデータも含めて比較をすると、日本人の末期腎不全患者では中性脂肪は必ずしも上昇している訳ではありません。一方、LDLやHDLコレステロールは日本人と海外の患者さん共に低下する傾向にあります。そのような背景がありますので、人種的な違いも脂質代謝異常に影響することになります。

また、血液透析患者では透析液の清浄度が慢性炎症につながるということが指摘されています⁵⁾。血液透析では大量の水を使用し、血液を浄化します。その過程で生体内に透析液が入りますので、純度の高い水を使わなければ、体の中に炎症性の物質を流入させることになります。われわれの検討では、今までの既存的な透析液使用中の患者さんの炎症反応は、透析液の浄化が高い液に変更すると改善することが明らかになっています。また、同時に脂質代謝の変化を見てみると、apoBなどのアポ蛋白が改善します。透析療法の質そのものでも、動脈硬化を進行させる要因となることがわかっています。

次にLDLと酸化LDLの話に進めたいと思います。CKDステージとLDLコレステロールの関係をみると、LDLコレステロールはステージが進行すると濃度が低下します⁴⁾。この値は先ほど動脈硬化性疾患予防のための脂質異常診療ガイド¹⁾の基準値と比較をすると、二次予防の基準値70 mg/dlに近い数字まで下がっていることがわかります。この点を踏まえて、実際にリスク因子として求められる脂質の基準値は、エビデンスとしてはどこまで証明されているのかということを確認してみたいと思

います。これまでにいくつかの臨床研究が報告されています。4DスタディやAURORAスタディではスタチンを介入してLDLコレステロールを低下させ、ハードアウトカムとの関係が検討されています^{6,7)}。結果的には心筋梗塞の予防はできませんでした。この一方でSHARPスタディでは、スタチンにエゼチミブを上乗せして介入し、LDLコレステロールを低下させています⁸⁾。この研究では透析と保存期CKDも含めたCKD患者で検討し、心血管病のリスク軽減に対し有意な結果が得られていますが、透析の患者さんだけで見てみると、有意差はなくなっています。そういうところからすると、どうもLDLコレステロールを低く管理するエビデンスは、末期腎不全患者では十分なものはないのが現状であり、末期腎不全患者への介入の有効性は示されていないことになります。

一方で、この4Dスタディのサブ解析の結果が報告されていて、LDLコレステロール140 mg/dlを超えているような方の場合には、介入して低下させることで、心血管病などのイベント発生頻度を下げる結果が得られています⁹⁾。先ほどの動脈硬化性疾患予防のための脂質異常診療ガイドに記載している一次予防のLDLコレステロール値120 mg/dlあるいは二次予防の100 mg/dl、70 mg/dlなどの基準値妥当性は、まだ十分には証明されていないとも考えられます。これらの基準値は日本透析医学会、日本腎臓学会のガイドラインでも同じ基準値になっており、さらに改定を進める必要があるのかもしれないとも思っています。

それでは、LDLコレステロールは酸化されて、粥状硬化の原因になるということが知られている訳ですが、CKD患者の動脈硬化病変の発症の上で重要ではないのかということ、そういうわけではありません。例えば、CKDの患者さんで、腎機能が保たれている方と、CKDステージが進行してGFR 30 ml/分/1.73 m²未満まで進行している方で、冠動脈狭窄病変の粥腫の部分と比べてみると、酸化LDLの染色性が強い、つまり酸化LDLの沈着がCKDが進行している方のほうが多いことがわかります¹⁰⁾。また、CD68陽性マクロファージの集積もCKDが進行した例の方が多いということがありますので、間違いなく、酸化LDLは粥状硬化に関係していることになります。

一方で、酸化LDLをバイオマーカーという観点で見ると、末期腎不全では酸化LDLコレステロールが低い方のほうが、心血管病の発症頻度が高いと報告されています¹¹⁾。つまり、臨床的に逆の関係になり、血中の酸化LDL量が多い方のほうが、心血管病の発症が起こりにくいこととなります。

そういうところから調べてみると、malondialdehyde LDLと言う酸化LDLの1成分ですが、透析患者では低くなります。先ほど述べたようにLDLコレステロール値そのものも低くなるので、LDLの酸化物も低くなっています³⁾。CKD患者では酸化LDLは粥状硬化病変の原因にはなっているのだろうけど、血中のマーカーとしての役割は、あまり高くない可能性がありまして、極めて複雑なのです。透析の患者さんの動脈硬化の評価は、そういう意味でも非常に難しいということになります。

次に、アポ蛋白とHDLコレステロールについて話を進めたいと思います。先ほど来お話し申し上げたように、LDLコレステロールというのは悪玉である。酸化物が内膜下に蓄積し、マクロファージに貪食されて、泡沫化されて、粥状硬化が起こる。それがわれわれの体に起こり、虚血性心疾患の原因になります。そういう中で、このHDLってというのは、粥種からコレステロールを抜き出すなどの抗動脈硬化作用があるということが言われています。

HDLコレステロールというのは心疾患発症に対するマーカーとなり得るか、バイオマーカーとしての価値があるかについて臨床的に検討されています。研究成果の結果は異なり、例えば、4Dスタディサブ解析では、有意差が得られておりません¹²⁾。一方国内のデータでは、1年予後でありますけれども、HDLコレステロールが低かった患者は心筋梗塞の頻度が高い結果が報告されています¹³⁾。

HDLコレステロールというのは、apoA1やapoA2というアポ蛋白で構成されています。apoA1が一番多いですけれども、この両者ともに抗動脈硬化があることがわかっています。ですから、きちんとこれらがあったほうが、動脈硬化を抑制できるということが言える訳です。これらアポ蛋白の代謝は、例えば、透析の方で見ると、apoA1は異化、あるいはapoA2は産生低下ということで、減少してしまうということがわかっています。こういうところから考えると、血中のHDLコレステロー

ルそのものを評価しても、心筋梗塞になるかどうかという予測が、難しいことがわかります。

さらに、4Dスタディのサブ解析を見てみると、HDLとapoA1、apoA2の3つの因子において、HDLコレステロールやapoA1に比べると、apoA2が全死亡とかに対する予測性が有意になることが報告されています¹²⁾。ApoA2に比べてapoA1の方が抗動脈硬化、抗炎症作用があると言われていまして、一般に考えると考えにくい結果が透析領域の末期CKD患者では言われています。

その中でなぜHDLコレステロールやアポ蛋白の予後との関係が、一般と異なるのかについて、原因として考えられているのが、dysfunctional HDLの影響です。このHDLというのは、HDLコレステロールとしての数値が変わらなくても、質的な変性で機能が下がってしまうと、抗動脈硬化作用が低下し、その結果こういうことが起こるのではないのかということが考えられています。

この観点から、apoAと酸化HDLの関係を解析してみました。HDLのdysfunctionalそのものの評価をどうするかという問題はあるのですが、今回の解析では抗動脈硬化、抗酸化作用が強く、HDLの主要な構成因子であるapoA1をターゲットにし、酸化apoA1に対するモノクローナル抗体を用いて、測定物を酸化HDLとして評価をしました。透析患者や末期腎不全患者では、栄養障害が非常に脂質代謝異常に影響しますので、酸化HDLの頻度ですとか、CVDイベントとの関係を調べてみました。

ここでは、透析患者において、酸化HDLと、炎症があると異化亢進が起こるので、CRPとの組み合わせで、栄養状態との関係を評価しています¹⁴⁾。CRPが高く、この酸化HDLが高い方では、subjective global assessmentという栄養評価の指標で栄養不良陽性となる頻度が高くなるということがわかりました。経年的に評価すると、1年間CRPと酸化HDLがベースラインと同じように高いパターンを取る方が一番予後が悪いということがわかっています。

それでは、動脈硬化についてはどうかを調べてみると、やはり、酸化HDLが高い方のほうが、心血管病イベントが起こりやすくなります¹⁵⁾。さらに交絡因子で補正した多変量モデルで調べても、残念ながら全死亡では有意差はないのですけれども、心血管病発症との関係は有意に保たれているというこ

とを確認しています。

過去のスタディで、CRPやIL-6、アルブミン、抗血管石灰化因子のフェチインと心血管病の関係をROCカーブで検討すると、末期腎不全では、IL-6が一番関連性が高い結果が得られていましたので¹⁶⁾、IL-6と酸化HDLの組み合わせで心血管病との関係を評価してみました。酸化HDLが高い、あるいはIL-6が高い、そういう方の予後はどうなっているのかということですが、両者とも高い末期腎不全患者で、圧倒的にやはり予後が悪かったということになります。この研究では頸動脈の血管壁も測定し、平均頸動脈IMT値、IMTの年間変化量をみると、IL-6と酸化HDLが高い方が、圧倒的に頸動脈が肥厚する結果も得られていますので、炎症があって、善玉コレステロールもその作用が弱いという方に関しては、やはり動脈硬化が起きやすいことがわかりました¹⁵⁾。

さらに、HDLのサブフラクションというのがあります。HDLはHDL2と3に分けることができまして、各サブフラクションで抗動脈硬化作用や抗炎症作用が異なります。CKDが進行するとどう変わるのかということを見てみると、例えば、HDL2、つまり抗動脈硬化作用のHDLサブフラクションは、CKDステージであまり差がないのですが、HDL3、抗炎症作用のHDLサブフラクションは下がっていくという現象が認められています。各サブフラクション中の酸化物はどうなっているのかを見てみると、CKDステージの進行に伴いHDL2は酸化物が増加し、HDL3の酸化物は低下していたという結果でした³⁾。

こういうところからすると、HDLは抗動脈硬化作用を持っているHDLサブフラクションは、酸化物が多くなってしまっていて、その作用は減弱しているのではないのかということに疑わせる結果になっています。

さらに前向きで複合心血管病イベントとの関係も解析しましたが、各モデルで交絡因子を補正しても酸化HDL2や3が有意に心血管病の発症と関係することがわかりました。ですから、やはりHDLでもサブフラクションの違い、あるいはその中の変性というのも重要だということがわかりました³⁾。

さらに、先行研究で、apoA2が末期腎不全の方にとっては、HDLコレステロールやapoA1よりも

CVDとかの全死亡の予測性が強いという報告があったので、そこに酸化物のデーターを入れたらどうなるかということも解析をしてみました¹⁷⁾。確かに、このモデル1、モデル2は、各々の因子ごとに交絡因子で補正してみると、apoA2というのは、やはり心血管病に対し有意な因子であることがわかります。モデル3以降で各因子を同時に解析すると、酸化HDLとapoA2では、やはり酸化物が多いほうが残ってきて、apoA2の作用は減弱して消えてしまったということになります。

ですから、過去の4Dスタディのサブ解析で行われたように、HDLコレステロール、apoA1、apoA2を単に測ってみると、apoA2が一番リスク因子として予測性が高いという結果ではあったけれども、apoA1の酸化物（酸化HDL）も踏まえて考えると、一番予測性が強かったのが、酸化HDLであるということになりますので、apoA2のバイオマーカーとしての価値はあまりないかもしれないと、個人的には思います。

こちらは、各因子を標準偏差量ごとに増加することで、心血管病との関係を解析したものです¹⁷⁾。これで見ると、apoA2も最後、全く有意な関係は無くなってしまっているのですが、酸化HDLは交絡因子で補正後も心血管病との有意な関係が残っているということになりまして、やはり強いリスク因子ではないかと思います。

ということで、まとめのスライドになります。角田先生と、武井先生のご講演が盛り上がってしまって、結構時間が押してきましたので、巻いていこうと思っていたのですが、巻けているかどうかかわからないのですが、もうそろそろ終わりますので。

この図で見ると、HDLコレステロールというのはCKDステージの進行に伴い低下傾向になりますが、apoA1の酸化物の増加が、やはり、apoA2の減少に対して優位になるということを考えながら、少しまた、スタディを組み直していこうということを考えている所であります。

これが最後のスライドです。CKDの患者さんの脂質異常というのは、一般の方と比べると、特徴的なパターンを取りますので、ただ単にHDLコレステロール値がどうだったかということでは、評価ができません。ですから、その背景を考えて評価をするということと、今まで言われているアポリポ蛋

白、あるいはアポ蛋白の変化というものは、その質的な変化も加味しないと、その評価は難しいかもしれないと考えます。その背景には酸化ストレスとか炎症なんていうものがありますので、そういうことを考慮して、いろんなスタディを組んで行きつつ、もう少し動脈硬化と脂質異常、そして慢性腎臓病という範疇の中で次の仕事を進めていきたいと思っていますところでありました。以上、ちょっと、巻いて話しましたが、私の話を終わりにしたいと思います。

○座長 本田先生、どうもありがとうございました。たくさんの方のデータを見せていただきました。何かご質問。

○質問者 腫瘍内科の角田です。すいません、めちゃくちゃCKDに興味があって、というのは、がんも治らないっていった時に、免疫療法が出てきて、カンガルーテール、長生きする人が出てきたと。CKDもそれに対する、薬ないですよね。今後、新しくお薬開発するのはここからということで、すごく興味を持っているのですが、先生、CKDの病態って、動脈硬化だけなのですか。

○本田 いえ、そんなことはないと思っています。まあ、今回は、脂質代謝と動脈硬化という、そういう観点で、ちょっと集約したお話を申し上げましたので、誤解を招いているかもしれません。やはりその背景ってというのは、炎症、酸化ストレスっていうのも重要だと思いますし、後成的な遺伝子変性、今、私、やり始めている所ですけど、角田先生の所と、ある意味では同じで、われわれの体っていうのは、どこかで、非生理的な環境の中でDNAのプロモーターが変性していくのではないかと考えています。実際測ってみると、高頻度に後成的に遺伝子変性した結果が得られています。実は内田直樹先生にもお願い申し上げて、全く元気な方と、そうじゃない方で比べ始める、そんなことをやろうとしているんですけど、そういう所から見た時に、やはり、尿毒症環境っていうのが、がんの領域とは、また一風変わって、その病態そのものがDNAに影響して、そのDNAに影響したのが、がん細胞に対する作用とも違うかもしれない。そんなこともあるのかもしれないと思っていますところでありました。

で、ターゲットとなるのは、今、臨床治験では抗炎症性の、例えばIL-6の抗体製剤とかがありますが、それでどのぐらいCKDが改善するかという

ことは、炎症や酸化ストレスがあって、動脈硬化とかあるけれども、元の病気そのものが糸球体病変ですから、腎炎とネフローゼ症候群などの腎疾患が当然ベースにあって、糸球体が壊れますので、腎臓そのものがダメですよ。どの程度保持されているのかが問題です。

ですから、複雑だと思います。CKDがある程度進行している方に対して、そういう炎症とかそういうものにブロックを入れて改善する可能性はあるけれども、根本的には、いかに糸球体を守るか、尿細管を守るかっていうことになりますから、なかなかその、何かを使って、壊れたものを少なくするという領域のものではなくて、壊れなくするようなレベルの話になりますから、ちょっとこう、難しいかなというのは、確かにあるかもしれません。

○質問者 結構、私も、内田直樹教授もネコを飼っているんですけど、ネコ飼って、ネコ大好きなんですけども、ネコってCKDで死ぬことが多いんです。で、そこからCDKの薬を開発するっていう話を聞いて、おもしろいなと思ったんですけども、本田先生、ネコのCKDと人間のCKDと、機序的には同じなんですか。

○本田 いや、その。

○質問者 すいません変な質問で。

○本田 すみません、僕、ネコをモデルにしたスタディを組んだことが無いので、まあ、でも、ラットとか他のものは医局の先生方がいろいろやってくさっていますけど、そういう所を見ると、まあ、病態としては非常に類似した結果でありますので、そういうことから推測すると、似たようなものはあるのかなと。すみません、答えになっていませんけど。

○質問者 いえいえ、変な質問で。

○座長 よろしいでしょうか。じゃ、時間も押していますので、本田先生、どうも今日はありがとうございました。

○司会 ありがとうございました。それでは座長から本田先生へ記念の楯を贈呈いたします。

文 献

- 1) 日本動脈硬化学会編. リスク管理区分別の脂質管理目標—冠動脈疾患の予防—. 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド. 2018年度版. 東京: 日本動脈硬化学会; 2018. p37.
- 2) Emanuelsson F, Nordestgaard BG, Tybjaerg-

- Hansen A, *et al.* Impact of LDL cholesterol on microvascular versus macrovascular disease: a mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1465–1476.
- 3) Honda H, Hirano T, Ueda M, *et al.* High-density lipoprotein subfractions and their oxidized subfraction particles in patients with chronic kidney disease. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23:81–94.
 - 4) Takahashi G, Honda H, Takahashi K, *et al.* Truncal adiposity influences high-density lipoprotein cholesterol levels and cardiovascular events in hemodialysis patients. *J Renal Nutr.* 2019;29:235–242.
 - 5) Honda H, Suzuki H, Hosaka N, *et al.* Ultrapure dialysate influences serum myeloperoxidase levels and lipid metabolism. *Blood Purif.* 2009;28:29–39.
 - 6) Wanner C, Krane V, Marz W, *et al.* Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *New Engl J Med.* 2005;353:238–248.
 - 7) Fellstrom BC, Jardine AG, Schmisder RE, *et al.* Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *New Engl J Med.* 2009;360:1395–1407.
 - 8) Baigent C, Landray MJ, Reith C, *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377:2181–2192.
 - 9) Marz W, Genser B, Drechsler C, *et al.* Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1316–1325.
 - 10) Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, *et al.* Chronic kidney disease is associated with neovascularization and intraplaque hemorrhage in coronary atherosclerosis in elders: results from the Hisayama Study. *Kidney Int.* 2013;84:373–380.
 - 11) Shoji T, Fukumoto M, Kimoto E, *et al.* Antibody to oxidized low-density lipoprotein and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2002;62:2230–2237.
 - 12) Silbernagel G, Genser B, Drechsler C, *et al.* HDL cholesterol, apolipoproteins, and cardiovascular risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:484–492.
 - 13) Shoji T, Masakane I, Watanabe Y, *et al.* Elevated non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) predicts atherosclerotic cardiovascular events in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;6:1112–1120.
 - 14) Honda H, Ueda M, Kojima S, *et al.* Oxidized high-density lipoprotein is associated with protein-energy wasting in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1021–1028.
 - 15) Honda H, Ueda M, Kojima S, *et al.* Oxidized high-density lipoprotein as a risk factor for cardiovascular events in prevalent hemodialysis patients. *Atherosclerosis.* 2012;220:493–501.
 - 16) Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, *et al.* Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin a as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:139–148.
 - 17) Honda H, Hirano T, Ueda M, *et al.* Associations among apolipoproteins, oxidized high-density lipoprotein and cardiovascular events in patients on hemodialysis. *PLoS One.* 2017;12:e0177980. (accessed 2020 Jul 3) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5436869/pdf/pone.0177980.pdf>