

慢性維持透析患者の高脂血症に対する Fluvastatin 投与の効果

田中元子* 伊藤和子 松下和孝 北村健一郎**
野々口博史 富田公夫

Effects of fluvastatin on plasma lipid abnormalities in hemodialysis patients with chronic renal failure

Motoko TANAKA*, Kazuko ITOH, Kazutaka MATSUSHITA, Kenichirou KITAMURA**, Hiroshi NONOGUCHI, and Kimio TOMITA

* Department of Nephrology, Akebono Clinic, ** Third Department of Internal Medicine, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto, Japan

Fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, was administered at a dosage of 20 mg/day for 24 weeks to 11 hemodialysis patients with a high plasma total cholesterol (TC) level (≥ 220 mg/dl). Serum lipids, apolipoprotein, and malondialdehyde (MDA) levels were measured every 12 weeks. After 24 weeks of fluvastatin administration, the TC level had decreased by 10.5% (238 ± 15 mg/dl \rightarrow 203 ± 25 mg/dl), the low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level had decreased by 16.2% (142 ± 32 mg/dl \rightarrow 119 ± 26 mg/dl), and the HDL-C level had increased by 23.4% (47 ± 15 mg/dl \rightarrow 58 ± 19 mg/dl). These changes were statistically significant and resulted in a reduction of the atherogenic index (AI: TC-HDL-C/HDL-C). The triglyceride (TG) level did not change significantly. The apolipoprotein A1 level increased by 9.1% (121 ± 22 mg/dl \rightarrow 132 ± 20 mg/dl) and the apolipoprotein B level decreased by 20.2% (114 ± 25 mg/dl \rightarrow 91 ± 20 mg/dl). The MDA level also decreased significantly (1.16 ± 0.92 nmol/ml \rightarrow 0.58 ± 0.38 nmol/ml). No particular side effects were observed during the 24 weeks of fluvastatin administration.

In conclusion, fluvastatin may play an important role in preventing significant oxidative stress and was shown to be safe and effective in reducing the TC, LDL-C, MDA and AI levels in dialysis patients with hypercholesterolemia. The possibility that this improvement in the plasma lipid profile of dialysis patients may decrease atherogenic complications requires further investigation, including long-term clinical observations.

Jpn J Nephrol 2002 ; 44 : 402-408.

Key words : hemodialysis, lipid metabolism, oxidative stress, atherogenesis, HMG-CoA reductase inhibitor

はじめに

慢性維持透析患者では動脈硬化症に基づく心疾患および脳血管障害を合併する頻度が極めて高く、死因の上位を占めており²⁾、なかでも脂質代謝異常はそのリスクを上昇させると考えられている。近年、粥状動脈硬化の発症、進展

に低比重リポ蛋白 (low density lipoprotein : LDL) の酸化が関与していることが明らかとなり¹⁾、抗酸化療法の重要性が指摘されている。また、非透析高脂血症患者においては HMG-CoA 還元酵素阻害剤 fluvastatin による抗酸化作用が動脈硬化の進行を予防するとの報告もみられており¹²⁻¹⁴⁾、透析患者に対してもその効果が期待されるが、

* 医療法人社団松下会あけぼのクリニック腎臓内科, ** 熊本大学医学部第3内科

(平成14年3月18日受理)

透析患者における fluvastatin の有効性および長期投与の安全性についてはいまだ検討されていない。今回、高脂血症を合併した維持透析患者において、fluvastatin の脂質および過酸化脂質に対する影響とその安全性について検討したので報告する。

対象と方法

当施設で維持透析を受けている患者のうち、熊本大学医学部附属病院先進医療審議委員会で倫理的にも承認されたプロトコルの内容および薬の副作用などについて、承諾を得られた血清総コレステロール 220 mg/dl 以上を呈する 11 例を対象とした。男性 6 例、女性 5 例、年齢 60.3±14.0 歳、原疾患は慢性糸球体腎炎 8 例、糖尿病性腎症 1 例、多発性嚢胞腎 1 例、逆流性腎症 1 例、透析期間は 7.7±4.6 年であった。11 例中 9 例は高血圧のため降圧剤投与中であり、2 例は正常血圧であった。観察期間中、降圧剤の変更はなかった。また、対象者の臨床的プロフィールを Table 1 に示した。全例外来通院中の自己管理可能な患者で、透析中の経過として血清 Pi の平均値が若干高めである以外は検査成績も安定していた。

まず、fluvastatin の維持透析患者における血中薬物動態を明らかにするため、対象 11 例中 4 例を対象とし透析直前に fluvastatin 20 mg を経口投与し、透析開始前、開始後 30 分、1、2、3、4、48 時間後の血中 fluvastatin 濃度を、過去に実施された 7 名の非透析高脂血症患者での検討と同様に HPLC 法にて測定した。その結果、投与 48 時間後の

血中 fluvastatin 濃度が検出限界以下であることを確認したうえで、対象患者 11 例に対し、fluvastatin 20 mg を 1 日 1 回夕食後に 24 週間連日投与し、本剤投与前および投与後 12、24 週後の透析前に採血した。脂質関連項目として血清脂質 (TC, TG, LDL-C, HDL-C)、アポ蛋白、過酸化脂質、また、一般血液生化学検査も施行した。

さらに、fluvastatin の動脈硬化に対する影響をみるために動脈硬化指数 (atherogenic index ; AI=[TC]-[HDL-C]/[HDL-C]) および Apo B/AI 比についても検討した。投与除外基準としては過去に他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で副作用の既往を認めるもの、肝障害合併例とした。期間中 fluvastatin 以外の高脂血症治療薬は併用しなかった。また、フィブラート系の薬剤については相互作用を認める可能性が考えられるため併用禁止とした。期間中ビタミン E 固定化ダイアライザーは使用していない。なお、結果は平均値±SEM で表し、数値の統計学的検定は分散分析および Newman-Keuls の多重比較を用い、危険率 5%未満を有意と判定した。

結果

1. Fluvastatin 投与の効果

1) 血清総コレステロール、トリグリセライド、LDL-コレステロール、HDL-コレステロールに対する fluvastatin の効果 (Fig. 1)

Fig. 1 に血清総コレステロール (TC)、トリグリセライド (TG)、LDL-コレステロール (LDL-C)、HDL-コレス

Table 1. Clinical features of the patients

Age (yrs)	60.3±14.0	Weight (kg)	57.0±8.1
Sex (M : F)	6 : 5	Systolic BP (mmHg)	145±22
Duration of HD (yrs)	7.7±4.6	Diastolic BP (mmHg)	80±9
Peripheral blood		Apo E (mg/dl)	4.75±0.98
WBC (×10 ³ /μl)	6.1±1.8	MDA (nmol/ml)	1.16±0.92
RBC (×10 ⁴ /μl)	279±42	Biochemistry	
Hb (g/dl)	8.9±0.9	Alb (g/dl)	3.7±0.4
Ht (%)	26.7±3.6	BUN (mg/dl)	69.7±12.6
Plts (×10 ³ /μl)	19.1±3.7	Cr (mg/dl)	11.1±2.9
Lipid marker		Na (mEq/l)	141±2
T-Cho (mg/dl)	238±15	K (mEq/l)	4.9±0.6
LDL-C (mg/dl)	142±32	Cl (mEq/l)	100±2
HDL-C (mg/dl)	47±15	Ca (mg/dl)	9.0±0.8
TG (mg/dl)	184±66	Pi (mg/dl)	6.5±1.3
Apo AI (mg/dl)	121±22	Glu (mg/dl)	109±40
Apo B (mg/dl)	114±25		

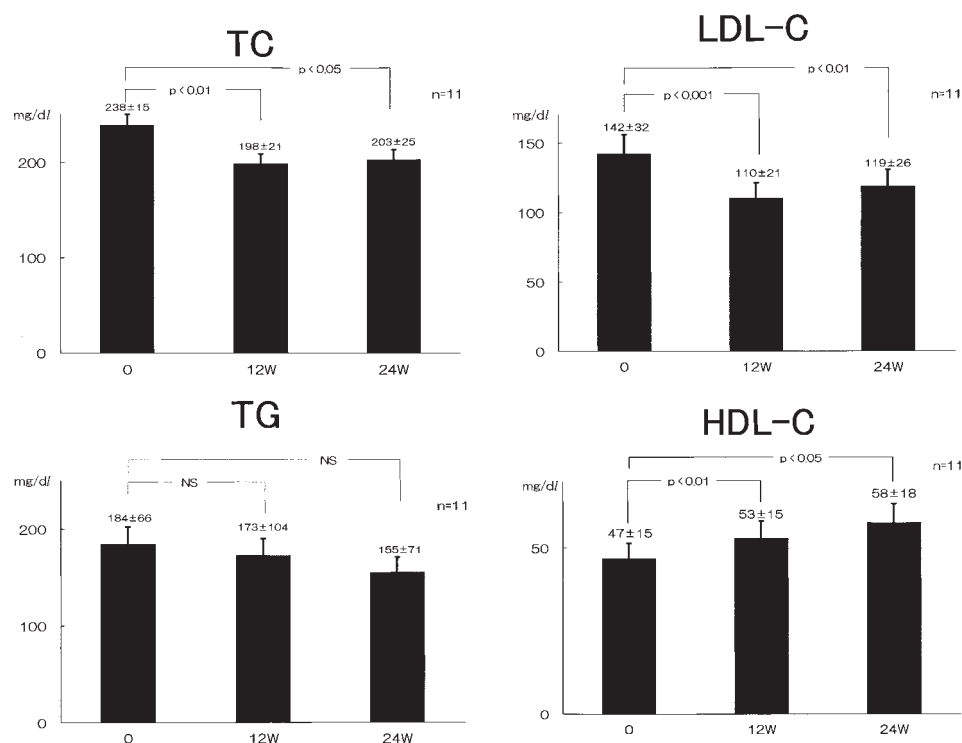


Fig. 1. Changes in serum TC, TG, LDL-C and HDL-C before and after fluvastatin administration

テロール(HDL-C)に対する fluvastatin の効果を示す。TC は, fluvastatin 投与前 238 ± 15 mg/dl に比べ, 投与後 12 週では 198 ± 21 mg/dl ($p < 0.01$), 投与後 24 週では 203 ± 25 mg/dl ($p < 0.05$) と有意な低下を認めた。一方, TG は, 投与後 12 週, 24 週ともに低下傾向は認められたが有意ではなかった。LDL-C は, 投与前値, 投与後 12 週, 24 週ではそれぞれ 142 ± 32 mg/dl, 110 ± 21 mg/dl ($p < 0.001$), 119 ± 26 mg/dl ($p < 0.001$) と有意な低下を認めた。一方, HDL-C に関しては TC の低下にかかわらず, 投与後 24 週では $p < 0.05$ の上昇を認めた。

2) 過酸化脂質(MDA)に対する fluvastatin の効果 (Fig. 2)

Fig. 2 に fluvastatin 投与前, 投与後 12 週, 24 週の過酸化脂質(MDA) (正常値 1.0 nmol/ml 以下) の変化を示す。投与前 1.16 ± 0.92 nmol/ml から投与後 12 週では 0.40 ± 0.29 nmol/ml ($p < 0.01$) と有意な低下を示し, 投与後 24 週では 0.58 ± 0.38 nmol/ml ($p < 0.05$) であった。

3) アポ(Apo)蛋白分画に対する fluvastatin の効果 (Fig. 3)

Fluvastatin 投与前値, 投与後 12 週, 24 週の Apo A1, B, E の変化を示す。Apo A1 は投与前 121 ± 22 mg/dl から投与後 12 週, 24 週ではそれぞれ 132 ± 20 mg/dl ($p < 0.05$),

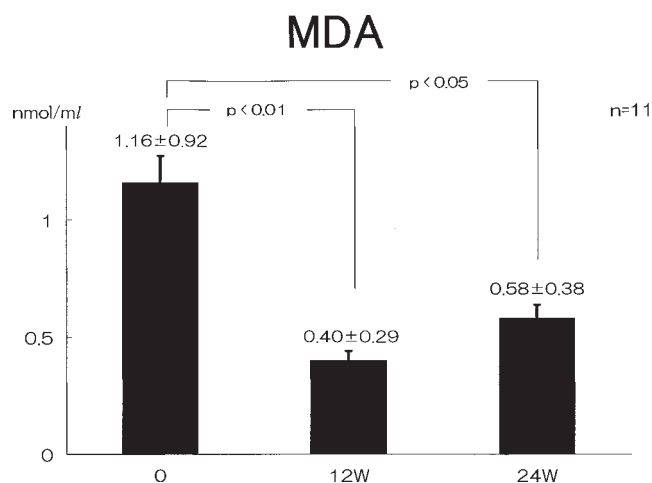


Fig. 2. Changes in MDA before and after fluvastatin administration

133 ± 21 mg/dl ($p < 0.05$) と有意な上昇を認め, Apo B については投与前 114 ± 25 mg/dl から投与後 12 週では 96 ± 18 mg/dl ($p < 0.001$), 投与後 24 週では 91 ± 20 mg/dl ($p < 0.001$) といずれも有意な低下を示した。Apo E については投与後 24 週で $p < 0.05$ の低下を認めた。

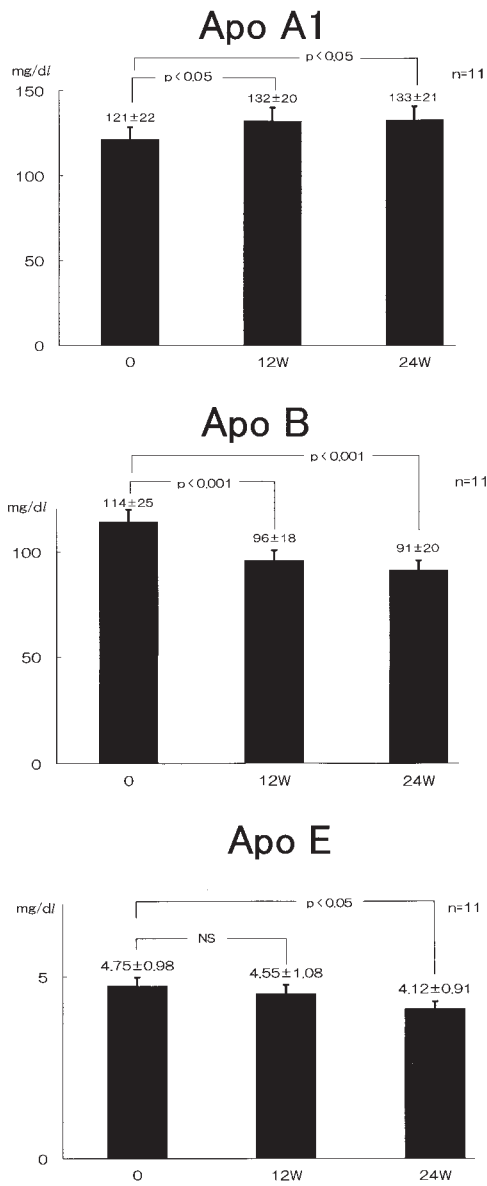


Fig. 3. Changes in Apo A1, Apo B and Apo E before and after fluvastatin administration

4) 動脈硬化指数(AI)および Apo B/A1 比に対する fluvastatin の効果(Fig. 4)

動脈硬化指数(AI)は fluvastatin 投与により投与前 4.14±1.56 から 12 週後 3.05±1.18 へ、24 週後 2.79±1.10 へと改善を認めた。また、Apo B/A1 比も投与前 0.98±0.29 から 12 週後 0.75±0.20、24 週後 0.71±0.20 と改善し、これらはいずれも p<0.001 の有意差を認めた。

2. 透析患者における fluvastatin の薬物血中動態(Fig. 5, Table 2)

Fluvastatin 20 mg 内服後の血中濃度の推移より、透析患

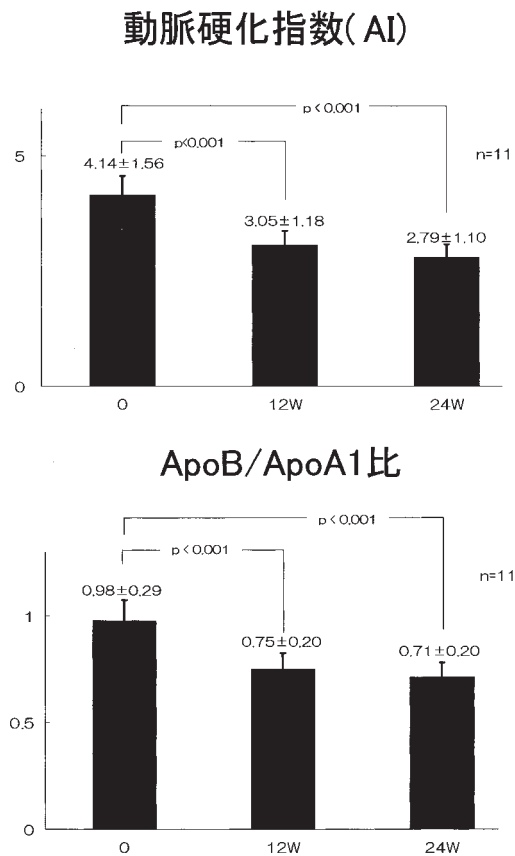


Fig. 4. Changes in atherogenic index (AI) before and after fluvastatin administration

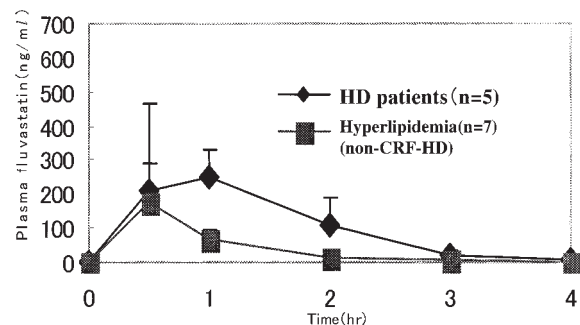


Fig. 5. Plasma concentration of fluvastatin after 20 mg oral administration

者は健常者に比べ、Cmax と AUC は有意に上昇(p<0.05)していたが、Tmax は有意な延長を認めなかった。t 1/2 は透析患者で有意に短縮(p<0.05)していた。しかし、透析患者、健常者ともに投与後 4 時間の血中濃度は 15 ng/dl 以下であり、投与 48 時間後の血中濃度は検出限界以下であった。また、fluvastatin 20 mg 連日投与開始後 12 週、24 週の透析前 fluvastatin 血中濃度も検出感度以下であり、透析患者に本剤の蓄積効果は認められなかった。

Table 2. Blood kinetics of fluvastatin in CRF-HD

Group	n	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (h)	AUC 0-t ($\mu\text{gh}/\text{mL}$)	t 1/2 (h)
CRF-HD	5	330 \pm 175	1.1 \pm 0.5	415 \pm 135	0.6 \pm 0.1
Hyperlipidemia (non-CRF-HD)	7	140 \pm 39	0.9 \pm 0.1	151 \pm 27	0.9 \pm 0.1

$p < 0.05$ (Cmax), $p < 0.05$ (AUC 0-t), $p < 0.05$ (t 1/2), NS (Tmax)

Table 3. Laboratory findings before and after fluvastatin administration

	0 W	12 W	24 W
AST(U/l)	12 \pm 4	13 \pm 3	12 \pm 3
ALT(U/l)	9 \pm 5	12 \pm 6	11 \pm 6
LDH(U/l)	317 \pm 83	306 \pm 74	324 \pm 79
CPK(U/l)	121 \pm 102	82 \pm 38	98 \pm 64

0 W : starting point

3. 副作用 (Table 3)

Table 3 に示すごとく、観察期間中、肝機能、CPK などの異常も認めず、臨床的にも本剤によると考えられる副作用は認めなかった。

考 察

透析療法のめざましい進歩により透析患者の予後が改善されてきているが、長期透析症例の増加、患者の高齢化および糖尿病など全身性疾患を原疾患とする患者の増加に伴い、動脈硬化性病変の合併が問題となっている。現に 1999 年の日本透析医学会の統計調査による透析患者の死亡原因分類でも、心不全 24.3%、脳血管障害 11.3%、心筋梗塞 7.4% と動脈硬化性合併症の割合が全死亡原因の約半数を占めている²⁾。透析患者の動脈硬化の原因は多彩であるが、なかでも脂質代謝異常は重要な因子と考えられており、その対策は長期予後の改善に意義あることと考えられる。

近年、粥状動脈硬化の発症、進展に LDL の酸化が関与していることが明らかとなり¹⁾、抗酸化療法の重要性が指摘されている。酸化 LDL は LDL 分子中の脂質部分の酸化に始まり、生成した MDA などが Apo B 分子中のリジン残基を酸化することにより動脈硬化惹起性の酸化 LDL となると考えられている³⁾。

今回、fluvastatin の動脈硬化に対する影響をみるため

に、動脈硬化性疾患発生率と関連する優れた指標として用いられている動脈硬化指数 (AI) および Apo B/Apo A1 比について検討を行った。アポ蛋白分画に対する影響については、LDL-C の主要アポ蛋白である Apo B の低下、HDL-C の主要アポ蛋白である Apo A1 の増加がみられ、動脈硬化指数および Apo B/Apo A1 比ともに有意な改善が認められた。この結果より、fluvastatin の投与は透析患者の動脈硬化進展を予防する可能性が考えられた。

透析患者では、血液が透析膜と接触することによりサイトカインや活性酸素が産生されるために血清 MDA 濃度が健常者に比べ高値を示すといわれており⁴⁾、鉄剤やエリスロポエチンなどの薬物投与による酸化ストレスの増大についても報告されている⁵⁾。さらに、LDL 中の MDA 濃度は高値を呈することが報告されており、変性 LDL、すなわち MDA rich LDL が増加しているとの報告もみられる^{6,7)}。さらに、腎不全患者では動脈硬化に関連して注目されてきた変性 LDL が腎不全における活性酸素系の亢進などにより増加している可能性も指摘されている⁸⁻¹⁰⁾。このような変性 LDL は、LDL 受容体ではなくスカベンジャー受容体で代謝され、マクロファージを泡沫化させることが *in vitro* の実験において証明されており、動脈硬化の進展に関与していると考えられている¹¹⁾。透析患者におけるこのような LDL の代謝異常に対して、抗酸化作用のあるビタミン E を経口投与することにより変性 LDL (MDA-LDL) を減少させることが明らかとなり、腎不全患者の動脈硬化を抑制し、心血管イベントを減少させることが報告されている^{12,13)}。これらの結果より、透析患者の動脈硬化の進展予防には単に血清コレステロール値を改善するだけでなく、酸化ストレスの改善は重要な因子であることが示唆される。

このようなことから、血清脂質代謝改善に有効であるスタチン製剤¹⁴⁾のなかでも、脂質代謝改善とともに抗酸化作用を有する fluvastatin を用いて透析患者に対する脂質系に及ぼす効果について検討した。fluvastatin は他のスタチンと同様に HMG-CoA 還元酵素阻害作用を発揮するヘブ

テン酸残基を有するが、fluvastatin はインドール骨格を構造中にもつために抗酸化作用を示すことが認められている¹⁵⁾。また、*in vivo*, *in vitro*¹⁶⁻¹⁸⁾でもその抗酸化作用が認められ、動脈硬化の進展予防のうえでの有用性が示唆されており、透析患者に対してもその効果が期待されるが、透析患者における fluvastatin の有効性および長期投与の安全性についてはいまだ検討されていない。今回われわれが検討した fluvastatin は、スタチンのなかでも肝選択性が高く、最も腎排泄率が低いとされている¹⁹⁾ため、透析患者の脂質代謝異常の治療薬として適していると考えられる。

透析患者の脂質プロファイルとしては、高 TG 血症、VLDL, LDL-C の増加とともに HDL-C が低値を示すことが報告²³⁾されている。HMG-CoA 還元酵素阻害剤の透析患者への投与の報告としては lovastatin, simvastatin, pravastatin などの報告がみられるが、いずれも TC, LDL-C の低下は認められるものの、TG と HDL-C に与える影響は報告により異なる²⁰⁻²²⁾。今回の結果より、fluvastatin の透析患者に対する効果は、TC および LDL-C を著明に減少させ、HDL-C を有意に増加させることが明らかとなった。一方、TG は低下傾向は認めたが有意ではなかった。非透析例における fluvastatin の TG に対する効果として、TG 300 mg/dl 以上では fluvastatin 投与後有意な低下を認めると報告²⁴⁾されており、今回の結果は投与前値が低いためと考えられた。

また、近年、酸化ストレスマーカーとして用いられてきた血清 MDA が fluvastatin 投与後有意な減少を認めたことから、透析患者においても fluvastatin が抗酸化作用を示す可能性が示唆された。今後、酸化 LDL の定量などにより酸化ストレスの改善を証明する必要があると思われる。

さらに、透析患者における fluvastatin の薬物血中動態についての報告として、Appel らは fluvastatin 40 mg の単回投与にて血中濃度に影響を及ぼさなかったとしている²⁵⁾。しかし、今回 $t_{1/2}$, T_{max} は対照群と比べ有意な延長を認めず、 C_{max} と AUC の有意な上昇を認めたことより、腎不全患者では一過性に血中濃度の上昇をきたす可能性があり、fluvastatin 20 mg/日以上以上の投与については検討する必要があると思われる。ただし、fluvastatin 20 mg 単回投与 48 時間後および連日投与開始後 12 週、24 週の透析前 fluvastatin 血中濃度はいずれも検出感度以下であり、腎不全による蓄積作用は少ないと考えられた。また、観察期間中検査値異常を伴うような横紋筋融解症などの明らかな副作用も認めなかったが、今後、長期投与の安全性の確

認は重要である。

最後に、fluvastatin 投与によって得られる TC, LDL-C の低下、HDL-C の上昇、動脈硬化指数の低下および MDA の低下といった脂質プロファイルの改善が透析患者における動脈硬化性合併症を減少させるか否かは、今後、長期の臨床検討が必要である。

結 語

高脂血症を合併した維持透析患者に対する HMG-CoA 還元阻害剤 fluvastatin の投与は脂質系の改善のみならず抗酸化作用を有するとの結果を得た。

謝 辞

稿を終えるにあたりご協力、ご指導いただきました熊本大学代謝内科の西田健朗先生、堺政和先生に深く感謝の意を表します。

なお、本論文の要旨は第 44 回日本腎臓学会学術総会(2001 年 5 月、東京)において発表した。

文 献

1. Steinberg D, Lewis A. Conner memorial lecture—oxidative modification of LDL and atherogenesis—. *Circulation* 1997; 95: 1062.
2. 中井 滋, 新里高弘, 佐中 孜, 菊池健次郎, 北岡建樹, 篠田俊雄, 山崎親雄, 坂井瑠実, 大森浩之, 守田 治, 井関邦敏, 久保和雄, 田部井 薫, 政金生人, 伏見清秀, 秋葉 隆. わが国の慢性透析療法の現況(1999 年 12 月 31 日現在). *透析会誌* 2001; 34(1): 1-31.
3. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM. Atherosclerosis: Basic mechanism, oxidation, inflammation and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488-96.
4. 石川俊次: 脂質代謝異常総論. *臨床透析* 1992; 8: 1743-51.
5. Herrera J, Nava M, Romero F, Rodriguez-Iturbe B. Melatonin prevents oxidative stress resulting from iron and erythropoietin administration. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 750-7.
6. Kuroda M, Asaka S, Tofuku Y, Takeda R. Serum antioxidant activity in uremic patients. *Nephron* 1985; 41: 293-8.
7. 日比野 彰, 湯川 進, 前田孝夫, 野本 拓. ヒト単球由来マクロファージにおける生体由来過酸化 LDL の代謝. *動脈硬化* 1987; 15: 1097-100.
8. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JG, Witztum JL. Beyond cholesterol modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320(14): 915-24.

9. Gonen B, Goldberg AP, Harter HR, Schonfeld G. Abnormal cell-interactive properties of low-density lipoproteins isolated from patients with chronic renal failure. *Metabolism* 1985 ; 34 : 10-4.
10. 日比野 彰, 湯川 進, 園部美弥彦, 野本 拓, 西出 巖, 前田明文. 過酸化脂質の血清内分布異常と動脈硬化症の関連について. *透析会誌* 1990 ; 23 : 74-6.
11. Yukawa S, Hibino A, Maeda T, Mimura K, Yukawa A, Maeda A, Kishino M, Sonobe M, Mune M, Yamada Y, Nishide I. Effect of α -tocopherol on *in vitro* and *in vivo* metabolism of low density-lipoproteins in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10(Suppl 3) : 1-3.
12. Mune M, Yukawa S, Kishino M, Otani H, Kimura K, Nishikawa O, Takahashi T, Kodama N, Saika Y, Yamada Y. Effects of vitamin E on lipid metabolism and atherosclerosis in ESRD patients. *Kidney Int* 1999 ; 56(Suppl 7) : 126-9.
13. Boaz M et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE) : randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2000 ; 356 : 1213-8.
14. Nishizawa Y, Shoji T, Tabata T, Inoue T, Morii H. Effects of lipid-lowering drugs on intermediate-density lipoprotein in uremic patients. *Kidney Int* 1999 ; 56(Suppl 71) : 134-6.
15. Antosiewicz J, Damiani E, Jassem W, Wozniak M, Orena M, Greci L. Influence of structure on the antioxidant activity of indolinic nitroxide radicals. *Free Radical Biol & Med* 1997 ; 22 : 249-55.
16. Hussein O, Schlezinger S, Rosenblat M, Keidar S, Aviram M. Reduced susceptibility of low density lipoprotein (LDL) to lipid peroxidation after fluvastatin therapy is associated with the hypocholesterolemic effect of the drug and its binding to the LDL. *Atherosclerosis* 1997 ; 128 : 11-8.
17. Suzumura K, Tanaka K, Yasuhara M, Narita H. Inhibitory effects of fluvastatin and its metabolites on hydrogen peroxide-induced oxidative destruction of hemin and low-density lipoprotein. *Biol Pharm Bull* 2000 ; 23(7) : 873-8.
18. 芳野 原, 平野 勉, 鹿住 敏, 竹本昌代, 大橋徳子. 高脂血症患者における LDL サイズと酸化ストレスマーカーに対するフルバスタチンの効果について. *Prog Med* 2000 ; 20 : 2031-6.
19. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacology & Therapeutics* 1999 ; 84 : 413-28.
20. Wanner C, Hörl WH, Luley CH, Wieland H. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesteromic patients on hemodialysis. *Kidney Int* 1991 ; 39 : 754-60.
21. 三木茂祐, 海部泰夫, 小野茂男, 金山雅計, 高橋則尋, 湯浅繁一. 維持透析患者の高脂血症に対するプラバスタチンの臨床的有用性について. *腎と透析* 1991 ; 30 : 769-75.
22. 西 忠博, 栗田理恵, 田口幸雄, 渡辺信幸, 木下 誠, 黒川 清. 透析患者の脂質代謝異常に対する HMG-CoA 還元酵素阻害剤 Pravastatin sodium (Mevalotin[®]) の効果. *透析会誌* 1991 ; 24 : 1385-90.
23. Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, Tanaka M, Kawasaki K, Tabata T, Inoue T, Morii H. Atherogenic lipoprotein changes in the absence of hyperlipidemia in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. *Atherosclerosis* 1997 ; 131 : 229-36.
24. 佐久間一郎, 北畠 顕. HMG-CoA 還元酵素阻害薬フルバスタチンの臨床応用上の特徴. *Prog Med* 1999 ; 19 : 509-13.
25. Appel S, Dingemans J. Clinical pharmacokinetics of fluvastatin with reference to other HMG-CoA reductase inhibitors. *Drugs of Today* 1996 ; 32 : 39-55.