

脂質異常症患者に対する脂質低下療法が Glycer-AGEs にもたらす影響

廣 正 修 一¹⁾
竹 内 正 義²⁾

要 旨

グリセルアルデヒド由来の終末糖化産物 (AGEs) は、糖尿病合併の有無に関係なく動脈硬化性疾患のリスク因子と考えられ、Toxic AGEs (TAGE) と提唱されている。脂質低下薬のスタチンでは血中 TAGE の低下効果が報告されているが、エゼチミブについても血中 TAGE の低下を日常診療において確認している。しかし、エゼチミブでの TAGE の低下に関する報告はない。そこで本報告では、当院に外来通院中の脂質異常症患者 391 例を対象に、TAGE と各測定項目との相関、TAGE に対する各脂質低下薬の影響を検討した。

本検討では TAGE と年齢や合併症の有無との間に相関はみられなかったが、脂質値と有意な相関がみられた。また脂質低下薬を服用している患者群で TAGE が低い傾向にあった。スタチンまたはエゼチミブのいずれかを追加投与した場合、TAGE の低下量と脂質値の変化量との相関に、薬剤間で違いがみられた。スタチンとエゼチミブでは TAGE に対する低下機序が異なることが示唆された。

キーワード：脂質異常，TAGE (Toxic Advanced Glycation Endproducts)，スタチン，エゼチミブ

はじめに

糖尿病に代表される高血糖状態は、動脈硬化進展のリスク因子であり、心筋梗塞や脳梗塞などの大血管障害や、腎症や網膜症などの細小血管障害の発症および進展に強く関わっている。その機序の1つとして、終末糖化産物 (Advanced Glycation Endproducts : AGEs) の関与が注目されてきている。AGEs は、生体内においてグルコースやフルクトースなどの糖、またはその代謝中間体と蛋白質が Maillard 反応によって生成した最終産物である^{1)~3)}。

AGEs はその受容体 (RAGE) に認識されると活性酸素種 (ROS) の生成や MAP キナーゼの活性化、転写因子 (NF- κ B) の核移行などの細胞応答に関わり、アポトーシスを誘導することが報告されている⁴⁾⁵⁾。特に、AGEs の中でもグリセルアルデヒド

ド由来の AGEs (Glycer-AGEs) は糖尿病性の血管合併症の発症・進展に強く関わっていることが報告されており、Toxic AGEs (TAGE) と提唱されている⁴⁾。動物モデルを用いた検討では、正常ラットの血中 TAGE レベルを糖尿病モデルと同程度に維持すると、収縮期および拡張期血圧が共に上昇し、糖尿病腎症類似の病変が観察された⁶⁾。

一方、血中の TAGE レベルは加齢や食習慣によっても上昇し、非糖尿病患者においても TAGE レベルがインスリン抵抗性や LDL コレステロール (LDL-C) 値と有意に相関することが明らかになっている^{7)~9)}。つまり、糖尿病の有無に関係なく、TAGE は動脈硬化性疾患のリスク因子とも考えられる。

TAGE を低下させる治療選択の1つに脂質異常症治療薬のスタチンが挙げられる。これまでの報告

1) 公立宇出津総合病院 循環器科 2) 金沢医科大学総合医学研究所先端医療研究領域 糖化制御研究分野

表1 患者背景

例数		391例	合併症	糖尿病 高血圧		165例
性別	男性	168例				
	女性	223例		降圧薬	ARB	196例
年齢 (mean ± SD)		74.5 ± 10.6歳			ACE阻害薬	3例
前治療薬 (脂質低下薬)	なし	51例			Ca拮抗薬	131例
	スタチン単独投与	238例			利尿薬	54例
	エゼチミブ単独投与	51例			α遮断薬	1例
	スタチン・エゼチミブ併用	51例				

から、アトルバスタチン投与によってTAGEが低下することが示されている¹⁰⁾¹¹⁾。

以上の報告から、糖尿病の有無に関わらず、脂質異常症患者で同意が得られた場合には、LDL-C以外の危険因子の評価として血中のTAGEを測定している。しかし、日常診療において、スタチンを投与中の患者にエゼチミブを追加投与した場合、さらにTAGEが低下することも実感していた。現在までにエゼチミブのTAGEに対する影響に関する報告はない。そこで、脂質低下薬投与によるTAGEの変化は血清脂質の変化と相関するかどうかを後ろ向きに検討した。

本稿では、(1)脂質異常症患者におけるTAGEの分布と、(2)脂質低下薬投与前後におけるTAGEの変化、(3)機序の異なる脂質低下薬間でTAGEの変化に違いがあるかどうか、を後ろ向きに検討した結果を報告する。

対象・方法

1. 対象患者

2011年1月から2012年12月までに、公立宇出津総合病院に外来通院にて脂質異常症の治療を受けており、空腹時採血にてTAGEを測定した患者391名を対象とした。データ開示の同意は患者より口頭にて了承を得た。

2. 観察および評価項目

期間中、最初の来院時に測定した値をベースラインとし、合併症や脂質低下薬の有無によってTAGEの分布に差があるかどうかを検討する。また、期間中にエゼチミブを服用開始し、開始前と開始3カ月後のTAGEを測定している41例と、期間中にスタチンを服用開始し、開始前と開始3カ月後のTAGE

を測定している38例については、投与前後でのTAGEの変化についても検討を行った。

その他、年齢、性別、合併症(高血圧、糖尿病の有無)、併用薬、総コレステロール(TC)、LDL-C、中性脂肪(TG)、HDLコレステロール(HDL-C)、血糖指標(血糖値、HbA1c)をカルテより抜粋した。TAGEの評価は金沢医科大学にて行った。

3. 統計解析

糖尿病および高血圧の合併率の検定にはカイ二乗検定を、TAGEと各パラメータの相関関係の検定にはピアソンの積率相関係数を用いた。治療薬によってTAGEの分布を比較する際にはKruskal Wallis検定を用いた。またエゼチミブ追加群とスタチン追加群の間で各パラメータを比較する際には二標本t検定を、それぞれの群で薬剤投与前後の変化量を検定する際には対応のあるt検定を用いた。

結果

1. TAGEと観察項目との相関

391例の患者背景を表1に示す。

TAGEと年齢、血糖値、HbA1cとの相関は確認されなかった(図1A~C)。しかし、脂質のパラメータでは、HDL-Cを除き、TC、TG、LDL-Cの値とは正の相関が示された(図1D~G)。合併症の有無でTAGEの分布の違いを検討したが、糖尿病合併の有無による差はみられなかった(図2A)。また、高血圧合併の有無でも差はなかった(図2B)。ベースライン時の脂質低下薬の処方別にTAGEの分布の違いを検討したところ、処方間でTAGEの分布に差がみられた(図3)。

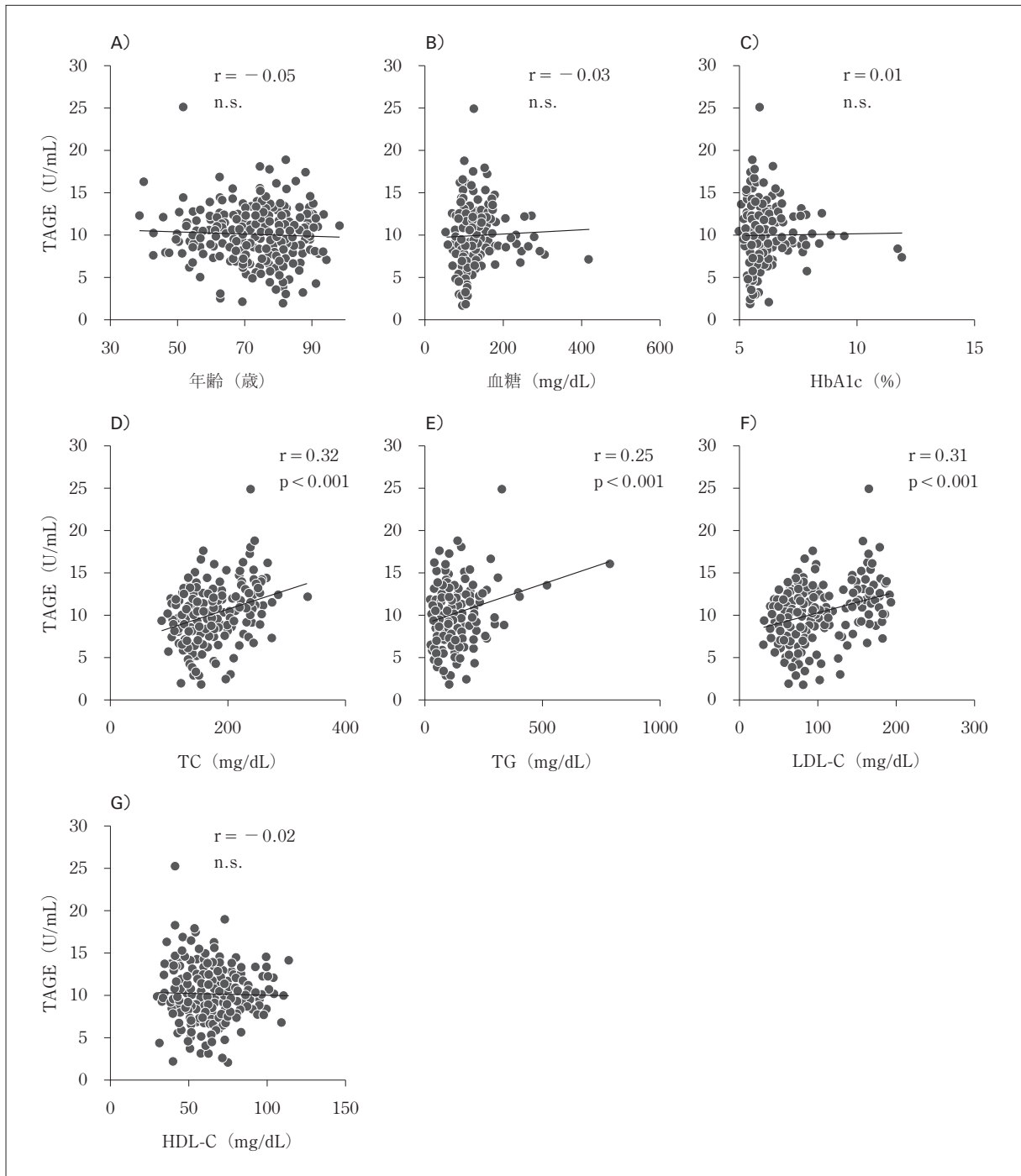


図1 TAGEと各指標との相関

2. TAGE に対する脂質低下薬の影響

スタチンまたはエゼチミブを新規に追加した症例の患者背景を表2に示す。エゼチミブ追加群と比べて、スタチン追加群のTCとLDL-Cは有意に高値を示した。

エゼチミブ追加群では追加後に、TAGE, TC, HDL-C, LDL-Cの値が有意に低下した。一方、スタチン追加群でもTAGE, TC, LDL-C, HbA1cの

値が有意に低下した。追加投与3カ月後の時点ではすべてのパラメータにおいて両群間に有意な差はみられなかった(図4)。

各群でTAGEの変化量と脂質値および血糖値の変化量との相関を検討したところ(図5)、エゼチミブ追加群でのみ、TAGEの変化量とTGおよびHDL-Cの変化量とに有意な相関がみられた。

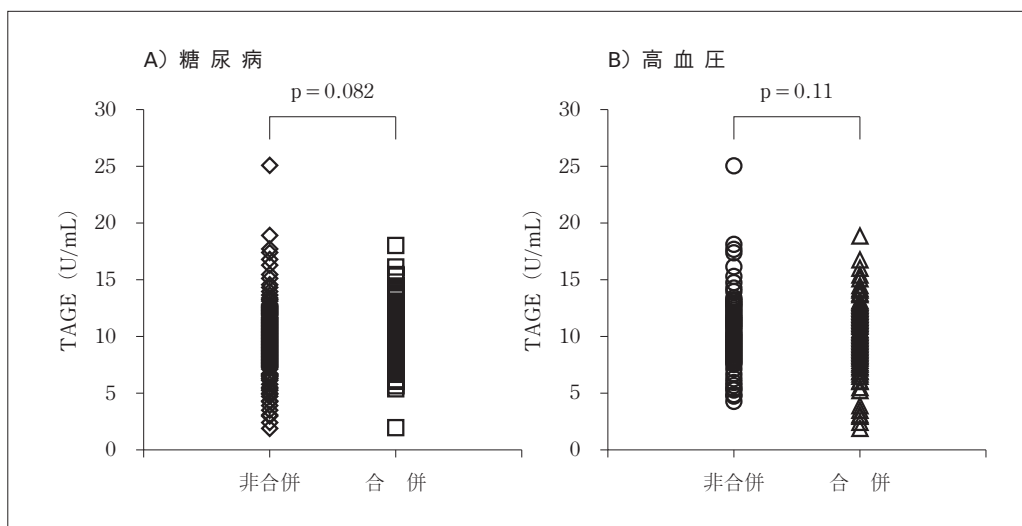


図2 TAGEと合併症との関係

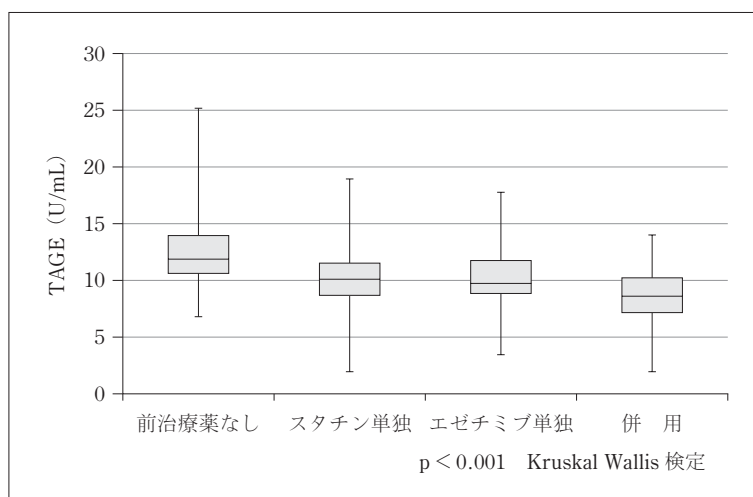


図3 TAGEと脂質異常症治療薬

表2 新たに脂質低下薬を追加する症例の患者背景と追加前後比較

項目	エゼチミブ追加群		スタチン追加群	
	追加前	追加後	追加前	追加後
例数 (例)	41		38	
男性 (%)	43.9		55.3	
年齢 (歳)	73.5 ± 11.7		69.8 ± 13.9	
糖尿病合併 (%)	43.9		43.6	
高血圧合併 (%)	58.5		51.3	
TAGE	11.1 ± 2.3	8.3 ± 2.4 ***	12.0 ± 2.4	8.3 ± 2.1 ***
TC (mg/dL)	183.2 ± 43.9	155.4 ± 26.4 ***	237.7 ± 30.9 #	149.7 ± 27.0 ***
TG (mg/dL)	147.0 ± 126.3	130.1 ± 92.3	116.3 ± 51.0	106.0 ± 47.4
HDL-C (mg/dL)	62.7 ± 16.6	59.9 ± 14.5 *	62.2 ± 16.2	61.3 ± 17.2
LDL-C (mg/dL)	103.4 ± 40.8	79.5 ± 22.5 ***	158.8 ± 28.4 #	74.9 ± 21.1 ***
血糖 (mg/dL)	117.9 ± 35.5	122.7 ± 43.3	114.1 ± 22.2	117.1 ± 35.8
HbA1c (%)	6.00 ± 0.61	5.92 ± 0.54	5.96 ± 0.53	5.90 ± 0.47 *

二標本 t 検定 (# : $p < 0.05$ vs エゼチミブ追加群)

対応のある t 検定 (* : $p < 0.05$, *** : $p < 0.001$ vs 追加前)

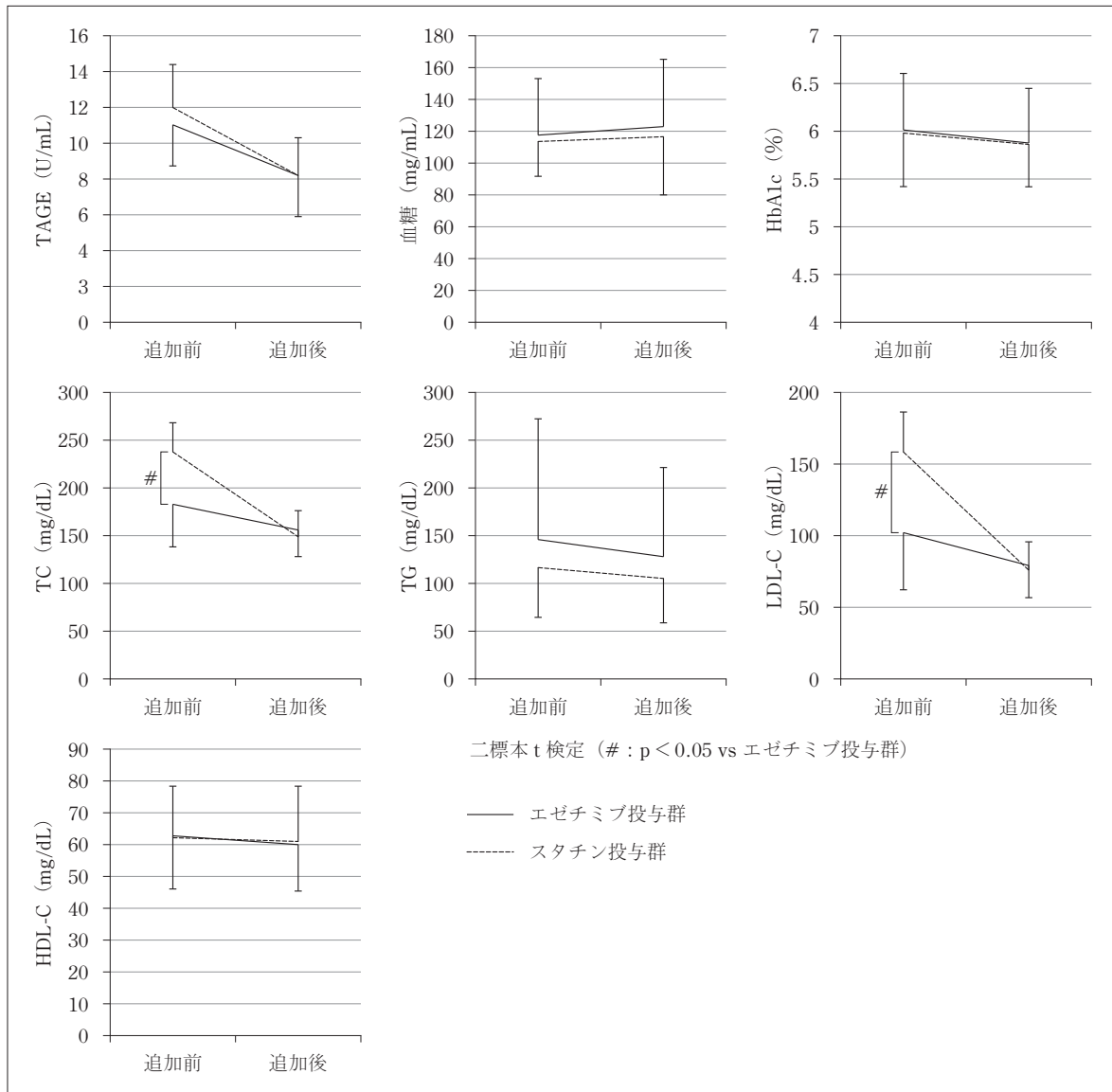


図4 血糖と脂質指標の変化

考 察

1. TAGE と患者背景との相関について

本検討では、脂質異常症 391 例における血中 TAGE の分布や変化について検討した。

TAGE をはじめとする AGEs は、加齢や糖尿病状態で促進的に生成されることが考えられるが¹²⁾、本検討では TAGE と年齢や血糖指標との間に相関が確認されなかった (図 1 A ~ C)。また、糖尿病合併の有無で分けても TAGE の分布に差がみられなかった (図 2 A)。TAGE の前駆物質グリセルアルデヒドは、グルコース解糖系の中体の派生物として、またはフルクトースの代謝物として生成される¹³⁾。フルクトース由来のグリセルアルデヒドの寄

与が大きい場合、血中 TAGE レベルは必ずしも血糖動態と一致しないと考えられる。さらに、本検討では高血圧合併の有無で分けても TAGE の分布に差がみられなかった (図 2 B)。TAGE はアンジオテンシン系を刺激し、血圧を上昇させる報告がある⁶⁾。しかし、本検討では高血圧合併例のほとんどに ARB が投与されていたため、差が検出されなかったと考えられる。

一方、ベースライン時の血中 TAGE レベルと TC, TG, LDL-C との間には有意な相関が確認されたが、HDL-C との間には相関が確認されなかった (図 1 D ~ G)。上述の通り、血糖動態と血中 TAGE に相関がみられなかったことから、本症例では飲食物に含まれるフルクトースに由来するグリ

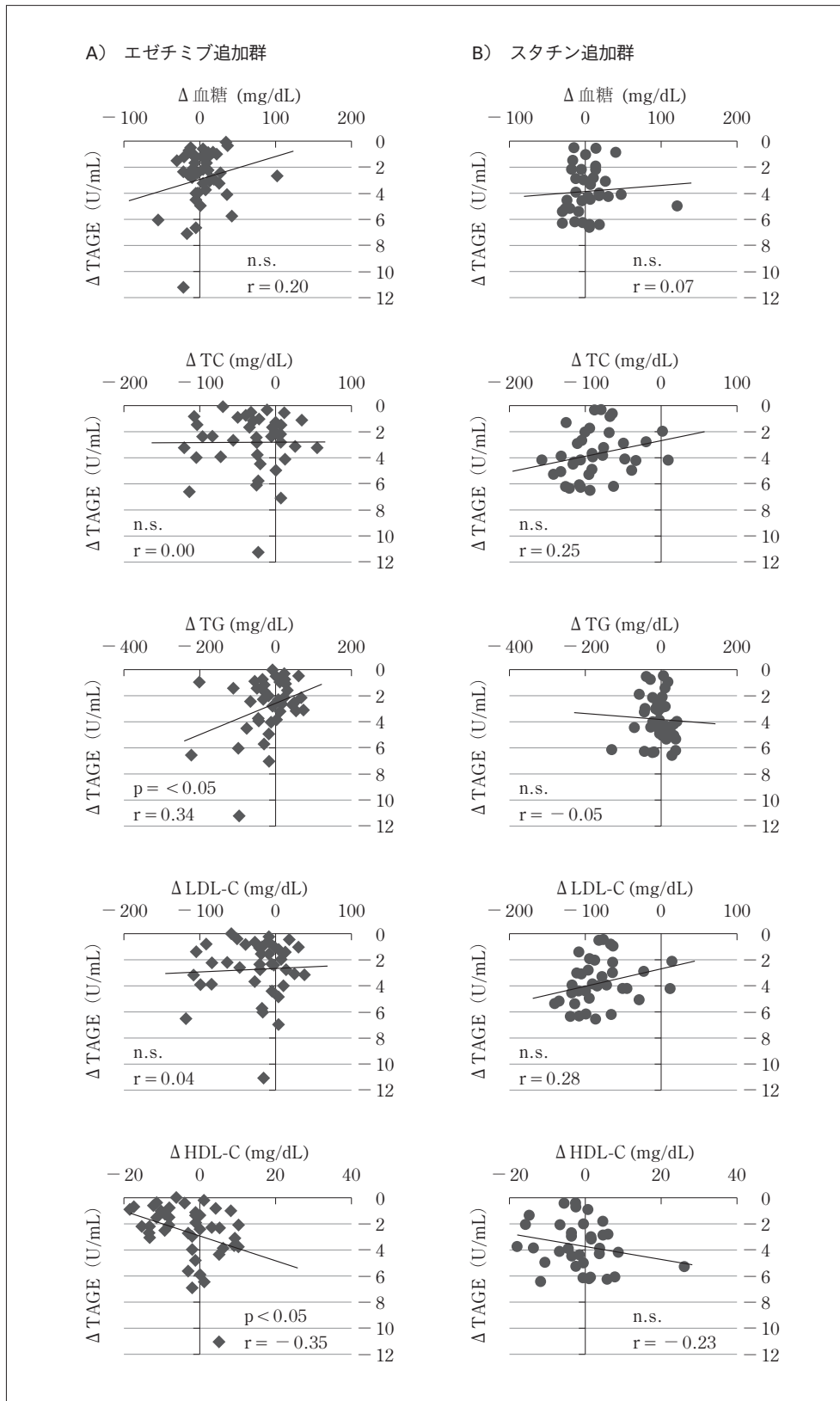


図5 薬剤投与後のTAGEと各パラメータの関係(変化量の相関)

セルアルデヒドが血中TAGEレベルに大きく影響していることが考えられる。摂取したフルクトースは主に肝臓中で代謝され中性脂肪として蓄積される

ため、血中の脂質値に影響を及ぼすことが考えられる。

2. TAGE に対する脂質低下薬の影響について

脂質低下薬の処方パターンによって TAGE の分布に群間差が確認された (図 3)。スタチン単独群だけでなく、エゼチミブ単独群でも同様の傾向を示したことから、エゼチミブによっても TAGE が低下することが考えられる。また、いずれかの薬剤を単独投与していた患者よりも、両者を併用していた患者で平均値が低いことから、スタチンとエゼチミブを併用することで、TAGE が相加的に低下することが示唆された。

期間中にスタチンまたはエゼチミブを新規に追加した症例において投与前後の変化をみると、いずれの薬剤を追加しても TAGE は低下した。TC や LDL-C の値は、各脂質低下薬を追加する前にみられた差が消失していた。これらの差は投与前の LDL-C 値によって投与する薬剤の選択に偏りがある、つまり、投与前の LDL-C 値が高いとスタチンを選ぶ傾向に起因すると考えられた。その他の血糖指標や脂質指標については、大きな変化を示さなかった (図 4)。

薬剤追加前後の TAGE の変化量と各パラメータの変化量の相関を検討した (図 5)。スタチンを追加した群では、脂質の変化量と TAGE の変化量に相関がみられなかった。一方、エゼチミブを追加した群では、LDL-C ではなく、TG や HDL-C の変化量と TAGE の変化量に相関がみられた。これらのことから、薬剤間で TAGE の低下機序に違いがあることが示唆された。

結 論

当院に通院中の脂質異常症患者では、血中 TAGE レベルは血清脂質値と相関を示し、脂質治療薬によって低下を示した。脂質低下薬投与前後において血中 TAGE レベルは低下したが、スタチンとエゼチミブではその低下機序が異なることが示唆された。

引 用 文 献

1) Takeuchi M, et al: Alternative routes for the formation

of immunochemically distinct advanced glycation end-products in vivo. *Curr Mol Med* 2001; **1**: 305-15.

- 2) Yamagishi S, et al: Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. *Curr Pharma Des* 2005; **11**: 2279-99.
- 3) Takeuchi M, et al: Immunological detection of fructose-derived advanced glycation end-products. *Lab Invest* 2010; **90**: 1117-27.
- 4) Sato T, et al: TAGE (toxic AGEs) theory in diabetic complications. *Curr Mol Med* 2006; **6**: 351-8.
- 5) Yamagishi S, et al: Advanced glycation end products-induced apoptosis and overexpression of vascular endothelial growth factor in bovine retinal pericytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; **290**: 973-8.
- 6) Yamagishi S, et al: Olmesartan medoxomil, a newly developed angiotensin II type 1 receptor antagonist, protects against renal damage in advanced glycation end product (AGE)-injected rats. *Drugs Exp Clin Res* 2005; **31**: 45-51.
- 7) Yamagishi S, et al: Low-density lipoprotein levels are one of the independent determinants of circulating levels of advanced glycation end products in nondiabetic subjects. *Clin Cardiol* 2009; **32**: E12-15.
- 8) Tahara N, et al: Insulin resistance is an independent correlate of high serum levels of advanced glycation end products (AGEs) and low testosterone in non-diabetic men. *Oxid Med Cell Longev* 2010; **3**: 262-5.
- 9) Tahara N, et al: Serum levels of advanced glycation end products (AGEs) are independent correlates of insulin resistance in non-diabetic subjects. *Cardiovasc Ther* 2012; **30**: 42-8.
- 10) Nakamura T, et al: Atorvastatin reduces proteinuria in non-diabetic chronic kidney disease patients partly via lowering serum levels of advanced glycation end products (AGEs). *Oxid Med Cell Longev* 2010; **3**: 304-7.
- 11) Yamagishi S, et al: A novel pleiotropic effect of atorvastatin on advanced glycation end product (AGE)-related disorders. *Med Hypotheses* 2007; **69**: 338-40.
- 12) Takeuchi M, et al: Involvement of the toxic AGEs (TAGE)-RAGE system in the pathogenesis of diabetic vascular complications: a novel therapeutic strategy. *Curr Drug Targets* 2010; **11**: 1468-82.
- 13) Takeuchi M, et al: Involvement of the TAGE-RAGE system in non-alcoholic steatohepatitis: Novel treatment strategies. *World J Hepatol* 2014; **6**: 880-93.