

論文内容の要旨

Association of advanced glycation end products with coronary artery calcification in Japanese subjects with type 2 diabetes as assessed by skin autofluorescence

(2 型糖尿病における皮膚 AGE 蓄積と冠動脈石灰化の関連についての検討)

(半谷真理, 武部典子, 本間博之, 佐々木敦美, 森田愛, 中野理恵子, 富樫弘文, 中川理友紀, 小田知靖, 松井瑞絵, 笹井賢良, 長澤幹, 梶原隆, 高橋和眞, 高橋義彦, 佐藤譲, 石垣泰)

(Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 23 巻 平成 28 年 3 月掲載)

I. 研究目的

心血管疾患(cardiovascular disease; CVD) は 2 型糖尿病患者における重要な合併症であり, 主要な死亡原因の一つである. CVD のサロゲートマーカーとしては, 頸動脈肥厚や脈波伝播速度と並んで冠動脈石灰化スコア(coronary artery calcification score; CACS) が知られている. 一方で, 糖尿病状態で血管合併症が進行するメカニズムとして終末糖化産物(Advanced Glycation End product; AGE) が重要な役割を果たしている. 1 型糖尿病患者において血清 AGE 濃度が他の CVD 危険因子に独立して CVD 発生と関連することが明らかになっている. しかし, 血清 AGE 濃度は組織における AGE 蓄積を反映しないことも報告されており, 断面的な血清 AGE 濃度のみでは血管合併症の評価は難しい. 一方, 420~600nm の放射光と 300~420nm の幅の励起光から検出される皮膚自己蛍光は, 皮膚生検より得られた AGE と相関を認め, 組織 AGE 蓄積を反映することが知られている. 最近, 皮膚自己蛍光から皮膚 AGE 蓄積を非侵襲的に測定できる AGE reader (Diagnoptics, Groningen, the Netherlands) が開発され, 皮膚 AGE 蓄積が糖尿病合併症の有用なマーカーであることが報告されている. 今回我々は AGE reader のさらなる有用性を明らかにする目的で, 2 型糖尿病患者の皮膚 AGE 蓄積と大血管障害のサロゲートマーカーとの関連を検討した.

II. 研究対象ならび方法

2013 年 4 月から 2014 年 12 月の間に当科で加療された 2 型糖尿病患者で, eGFR 30ml/min/m²未満, 悪性腫瘍, 急性の感染症, 脳血管疾患後遺症, PCI または CABG を施行された患者を除外した 122 人(男性 72 人, 女性 50 人)を対象とした. 皮膚 AGE 蓄積は AGE reader を用いて測定した. Inter-observer と intra-observer のばらつきは軽度であった. 一般的な臨床パラメーターの他に, 尿中 8-イソプロスタニン, 尿中 8-OHdG, MDA-LDL-C などの酸化ストレスマーカーとカルボキシメチルリジン, 3-デオキシグルコソンなどの血清 AGE を測定した. 240 列 MDCT を用いて評価した CACS と IMT, PWV, ABI を評価し, 皮膚 AGE 蓄積との関連を検討した.

III. 研究結果

122 人の日本人 2 型糖尿病患者の平均年齢は 61.0 歳、平均罹病期間は 10.7 年、59.0% が男性であった。対象者の 49.0% は現在もしくは過去に喫煙歴を有していた。平均の皮膚 AGE 蓄積の値は 2.42 であり、東アジアを対象とした過去の研究におおよそ一致していた。

皮膚 AGE 蓄積は年齢 ($r = 0.375, p < 0.001$)、罹病期間 ($r = 0.338, p < 0.001$)、収縮期血圧 ($r = 0.233, p = 0.01$)、血清クレアチニン ($r = 0.206, p = 0.023$)、平均 baPWV ($r = 0.335, p < 0.001$)、logCACS ($r = 0.344, p < 0.001$) と正の相関を認めた。BMI ($r = -0.203, p = 0.025$)、eGFR ($r = -0.321, p < 0.001$)、血清 C ペプチド ($r = -0.23, p = 0.011$) と負の相関を認めた。カルボキシメチルリジン、3-デオキシグルコソンなどの血清 AGE は皮膚 AGE 蓄積と明らかな関連は認めなかった。加えて、MDA-LDL-C、尿中 8 イソプロスタン、尿中 8-OHdG などの酸化ストレスマーカーも皮膚 AGE 蓄積にも明らかな関連は認めなかった。

皮膚 AGE 蓄積を目的変数として logCACS、年齢、性別、BMI、喫煙、収縮期血圧、eGFR、maxIMT、平均 baPWV、空腹時血糖、ベースラインの HbA1c で調整した多変量解析でも、logCACS、年齢、収縮期血圧、eGFR は皮膚 AGE 蓄積と独立した関連があった。

CACS=0、CACS0-399、CACS \geq 400 の 3 群に層別化した単変量解析では、CACS の重症度の上昇と相関して年齢 ($p < 0.001$)、糖尿病罹病期間 ($p = 0.01$)、MaxIMT ($p < 0.001$)、平均 baPWV ($p < 0.001$)、皮膚 AGE 蓄積 ($p = 0.008$) の増加傾向を認めた。対照的に、空腹時血糖、eGFR は減少傾向であった。

logCACS を目的変数として年齢、皮膚 AGE 蓄積、性別、BMI、糖尿病罹病期間、喫煙、収縮期血圧、eGFR、maxIMT、ベースラインの HbA1c で調整した多変量解析では、年齢、皮膚 AGE 蓄積、maxIMT は CACS の重症度と独立した関連があった。対照的に、同様の多変量解析において、皮膚 AGE 蓄積は平均 baPWV の有意な独立変数ではなかった。

3 種類の動脈硬化検査（冠動脈石灰化、頸動脈内中膜肥厚、脈波伝播速度）と皮膚 AGE 蓄積の関連について ROC 解析をおこなったところ、冠動脈石灰化が最も感度良く皮膚 AGE 蓄積を反映することが明らかとなった。

糖尿病薬、脂質低下薬、降圧薬の内服の AGE に及ぼす影響について検討を行ったが、内服薬による影響はみられなかった。

IV. 結 語

皮膚 AGE 蓄積は、日本人 2 型糖尿病患者において CACS と有意な相関を認めた。このことは、糖尿病大血管合併症の病態形成における組織 AGE 蓄積の重要性を示している。皮膚 AGE 蓄積の測定は、日本人での糖尿病血管合併症を評価するために有用な診断指標であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 赤坂 俊英(皮膚科学講座)
副査 教授 中村 元行(内科学講座心血管・腎・内分泌内科分野)
副査 教授 吉岡 邦浩(放射線医学講座)

2 型糖尿病患者の重要な合併症である心血管疾患は主要な死因の一つである。糖尿病状態で血管合併症が進行するメカニズムとして終末糖化産物 (Advanced glycation endproduct; AGE) が重要な役割を果たしている。本研究論文は、2 型糖尿病患者の皮膚組織中に蓄積される AGE に着目して、皮膚自己蛍光から皮膚 AGE 蓄積量を非侵襲的に AGE reader を用いて測定し、AGE と大血管障害のサロゲートマーカーとの関連を検証した論文である。日本人の 2 型糖尿病の皮膚 AGE 蓄積量と冠動脈石灰化スコアは多変量解析において独立した有意な関連を認め、また、皮膚 AGE 蓄積量は冠動脈石灰化スコアの重症度が上がるにつれて有意に増加した。さらに、これらの関連性は腎機能に独立していた。日本人の 2 型糖尿病患者の皮膚 AGE 蓄積量が冠動脈石灰化スコアと密接に関連することを初めて明らかにした論文である。

本論文は、AGE 蓄積量と心血管疾患が有意に関連する知見を示し、AGE 蓄積量を測定することが 2 型糖尿病患者の心血管疾患リスクを評価する有用なツールであることを示した研究といえる。学位に値する論文である

試験・試問の結果の要旨

AGE の発生機序と糖尿病における測定意義、糖尿病のリスクファクターについて試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考える。

参考論文

- 1) Positive association of free triiodothyronine with pancreatic b-cell function in people with prediabetes
(前糖尿病患者における FT3 と膵β細胞機能の正の関係)(小田知靖, 他 15名と共著) Diabetic Medicine 32 巻, 2号
- 2) Response to the dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Japanese patients with type 2 diabetes might be associated with a diplotype of two single nucleotide polymorphisms on the interleukin-6 promoter region under a certain level of physical activity
(日本人 2 型糖尿病患者に対する DPP-4 阻害薬の効果は、一定以上の身体活動を有する場合に 2 つの IL-6 遺伝子多型のディプロタイプに関連する)(松井瑞絵, 他 15名と共著)
Journal of Diabetes Investigation Volume 6, Issue 2, 173-181, March 2015.