

低esRAGE-高Pentosidineは透析患者の動脈硬化・生命予後を悪化させる

渡辺内科クリニック¹⁾, 東京女子医科大学東医療センター²⁾

○渡辺幸康(わたなべ ゆきやす)¹⁾, 斉藤浩次¹⁾, 佐中孜²⁾

【目的】血液透析患者の酸化ストレスと動脈硬化の関連性を明確にするため, 近年発見されたAGE-RAGE系と動脈硬化・生命予後との関連性について検討した。

【方法】2005年から2008年までに当院で血液透析を受けた234例において, AGEsの指標として血漿ペントシジン濃度, AGEリセプターとして血漿esRAGE濃度を測定し, 各種動脈硬化マーカー・生命予後との関連について検討した。

【結果】残腎機能をマッチさせたDM群(116例)と非DM群(118例)ではDM群は非DM群にくらべて, 血漿ペントシジン濃度は高く($P<0.005$), 血漿esRAGE濃度は低かった($P<0.05$)。虚血性心疾患(IHD)群(115例)は非IHD群(119例)にくらべて, 血漿ペントシジン濃度は高く($P<0.005$), 喫煙群(147例)は非喫煙群(87例)にくらべて, 血漿esRAGE濃度は低かった($P<0.0005$)。血漿ペントシジン・血漿esRAGE濃度は推定GFRと逆相関を示した。また, 血漿esRAGEはABPI・TBIと正相関($P<0.05$)を, 頸動脈IMT・補正頸動脈大動脈PWVと逆相関($P<0.05$)を示した。血漿ペントシジンはMax-IMT・透析歴と正相関を示した($P<0.05$, $P<0.0001$)。DM, IHD, TBIを従属変数とした重回帰分析で, 血漿ペントシジン・esRAGEは有意な関連因子として採択され, ABPIを従属変数とした重回帰分析では血漿esRAGEが有意な関連因子として採択された。Kaplan-Meier法では血漿ペントシジン濃度が高いほど, 全死亡・心血管系死亡のリスクは高く, 血漿esRAGE濃度が低いほど, 全死亡・心血管系死亡のリスクが高かった。DM・IHD・全死亡・心血管系死亡を指標としたROC解析では血漿ペントシジンは血漿esRAGEにくらべて有用な関連因子であった。

【結論】血液透析患者の低esRAGE・高ペントシジン血症は動脈硬化・生命予後を悪化させる。

低esRAGE-高Pentosidineは透析患者 の動脈硬化・生命予後を悪化させる

渡辺内科クリニック 渡辺幸康, 斉藤浩次

東京女子医科大学 東医療センター教授 佐中 孜

酸化ストレスマーカー

糖過酸化物: AGEs—RAGE系

蛋白質酸化物: AOPP

脂質過酸化物:

酸化LDL

ALEs

アクロレイン

マロンデアルデヒド

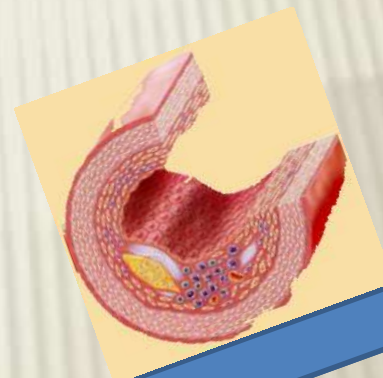
4-ヒドロキシノネナール

イソプロスタン

核酸酸化物

8-ヒドロキシグアニン

動脈硬化を
促進させる?



酸化ストレス

動脈硬化マーカー

頸動脈IMT, max IMT, Plaque

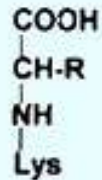
ba PWV, 大動脈PWV

ABPI, TBI

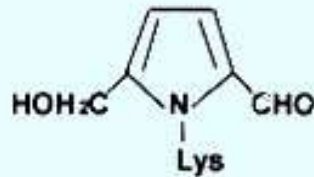
眼底検査

透析患者

ペントシジンはAGEsの代表的指標である



CML : R = H
CEL : R = CH₃



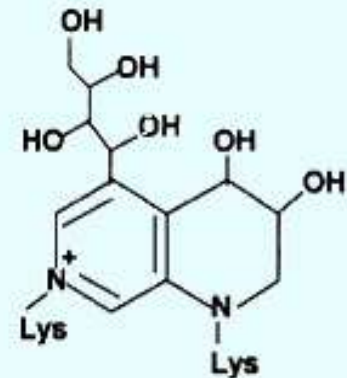
ピラリン

イミダゾピリジニウム環

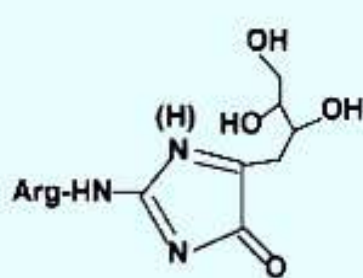


分子量379

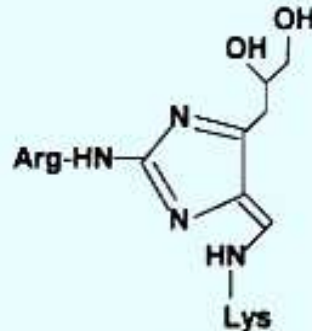
ペントシジン



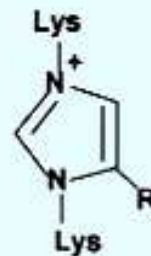
クロスリン



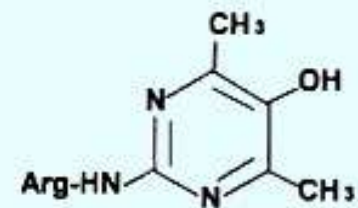
イミダゾロン



ALI



GOLD : R = H
MOLD : R = CH₃

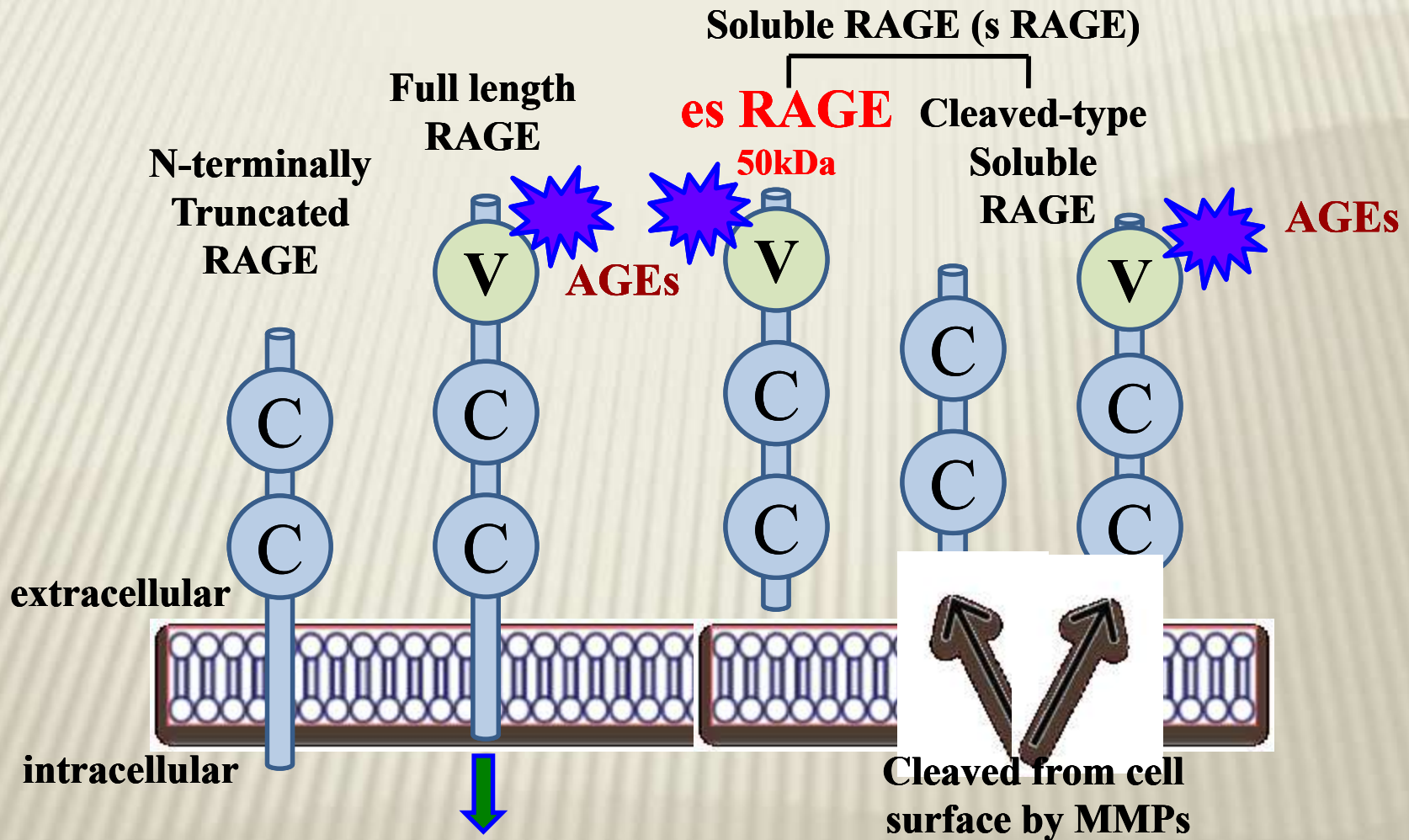


アルグピリミジン

これまでに解明された主な AGEs 構造

CML : N-カルボキシメチルリジン, CEL : N-カルボキシエチルリジン, ALI : Arg-Lys imidazole, GOLD : glyoxal-derived lysine dimer, MOLD : methylglyoxal-derived lysine dimer

esRAGEはAGEs-RAGE系の内因性抑制因子で Cytoprotection作用がある



Signal transduction:血管内皮細胞障害,血管平滑筋細胞障害,血管周細胞障害,腎臓メサ
ンギウム細胞増殖,足細胞障害,マクロファージ,血管新生,血栓形成,プラークの破綻,石灰化

測定用ELISAキット

- ◆ **ペントシジン** : FSKペントシジンキット, 測定方法 ELISA, 製造元 株式会社 伏見製薬所 香川県丸亀市
- ◆ **esRAGE** : esRAGE Kit, 測定方法 ELISA, 製造元 第一ファインケミカル 株式会社 富山県高岡市

対象患者(2005.5.26～2008.8.9)

症例数	234例
平均年齢	65.6歳
性別	男性160例/女性74例
平均透析期間	5.4年
糖尿病	116例(49.6%)
高血圧	221例(94.4%)
虚血性心疾患	115例(49.1%)
脳血管障害	48例(20.5%)
喫煙歴	147例(62.8%)

透析患者糖尿病群別

	Diabetic		Non-Diabetic	<i>P</i> -value
No. of subjects	116		118	
Age, years	64.4±8.1		66.9±13.9	0.1
Gender, M/F	79/37		81/37	0.99
Hemodialysis vintage, years	5.0±3.7		5.7±6.2	0.3
Body mass index, kg/m ²	22.4±3.9	>	20.7±2.6	0.0003
Smoking	81/35	>	66/52	<0.05
HT/non HT	115/1	>	106/12	<0.005
IHD/non IHD	69/47	>	46/72	<0.005
CVD/non CVD	31/85	>	17/101	<0.05

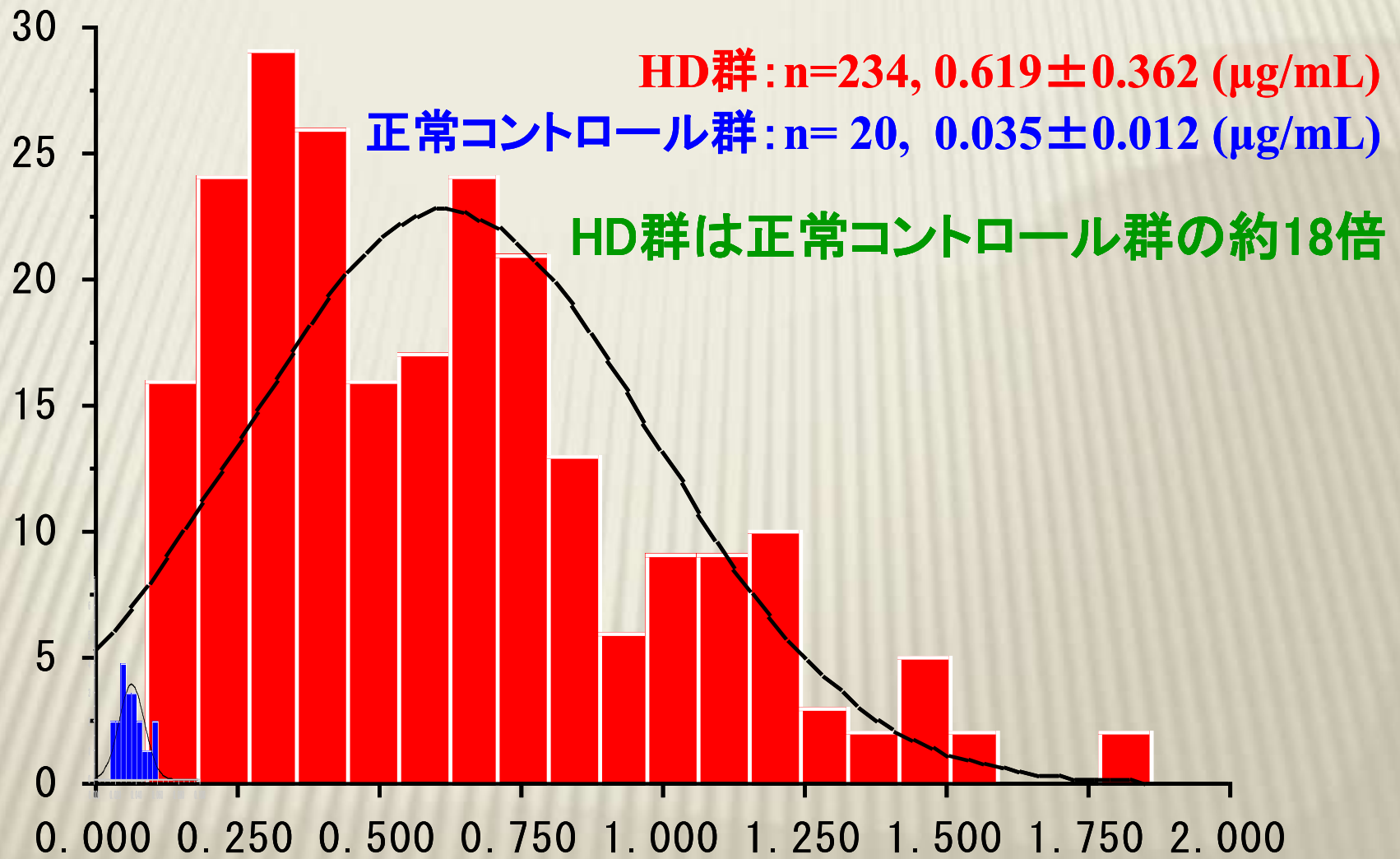
糖尿病群別血液生化学データ

	Diabetic		Non-Diabetic	P-value
No. of subjects	116		118	
Cr, mg/dL	9.4 ± 3.1		9.0 ± 3.2	0.4
eGFR, mL/min/1.73m ²	5.5 ± 3.2		5.8 ± 4.0	0.5
Total cholesterol, mg/dL	134.7 ± 36.6		138.4 ± 39.0	0.5
Triglycerides, mg/dL	101.4 ± 97.7	>	75.1 ± 34.2	<0.01
HDL cholesterol, mg/dL	38.6 ± 11.2	<	50.2 ± 23.6	<0.0001
Non-HDL cholesterol, mg/dL	96.1 ± 34.3		88.2 ± 31.3	0.1
Serum albumin, g/L	3.6 ± 0.46	<	3.8 ± 0.48	<0.05
Hematocrit, %	32.1 ± 5.4		31.5 ± 5.1	0.4
HS-CRP, mg/L	0.61 ± 1.4		0.90 ± 2.7	0.3
Fasting plasma glucose, mg/dL	116.3 ± 40.9	>	103.1 ± 26.3	<0.005
Fasting Insulin, μ U/mL	14.3 ± 13.6		14.9 ± 16.2	0.8
Glycoalbumin, %	22.4 ± 6.4	>	16.7 ± 2.3	<0.0001
HOMA-R	4.21 ± 4.58		4.58 ± 6.56	0.6
Plasma Pentosidine, μ g/mL	0.69 ± 0.39	>	0.55 ± 0.32	<0.005
Plasma esRAGE, ng/mL	0.753 ± 0.502	<	0.932 ± 0.573	<0.05

糖尿病群別動脈硬化マーカー

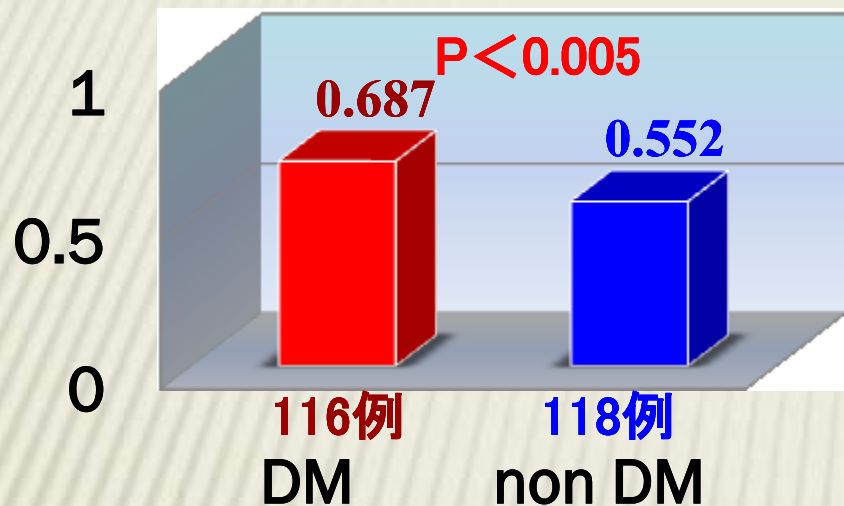
	Diabetic		Non-Diabetic	P-value
No. of subjects	116		118	
Systolic blood pressure, mmHg	158±27	>	149±26	<0.05
Diastolic blood pressure, mmHg	82±13		81±13	0.6
Mean blood pressure, mmHg	118±20	>	113±19	<0.05
ABPI	1.03±0.20	<	1.09±0.16	<0.05
TBI	0.62±0.19	<	0.70±0.16	<0.0005
baPWV, cm/sec	2054.3±421.5		2007.7±553.6	0.5
補正CAo-PWV, m/sec	5.77±1.4		5.52±1.1	0.1
IMT, mm	0.685±0.127		0.708±0.162	0.2

血液透析患者の血漿ペントシジン濃度ヒストグラム

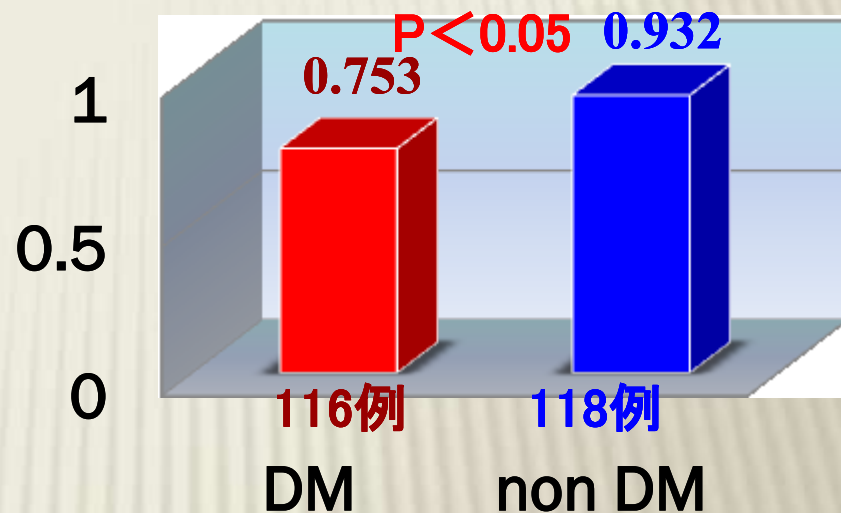


透析患者の各病態による血漿Pentosidine とesRAGE濃度

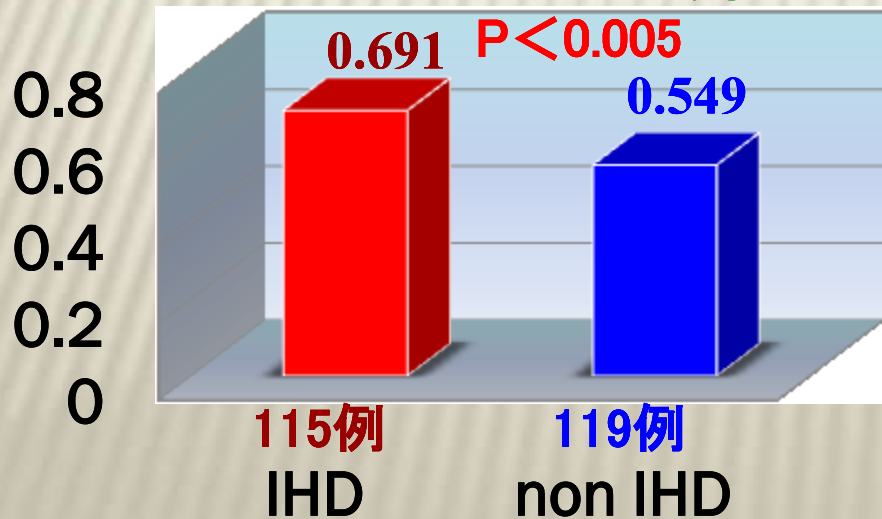
Plasma Pentosidine ($\mu\text{g/mL}$)



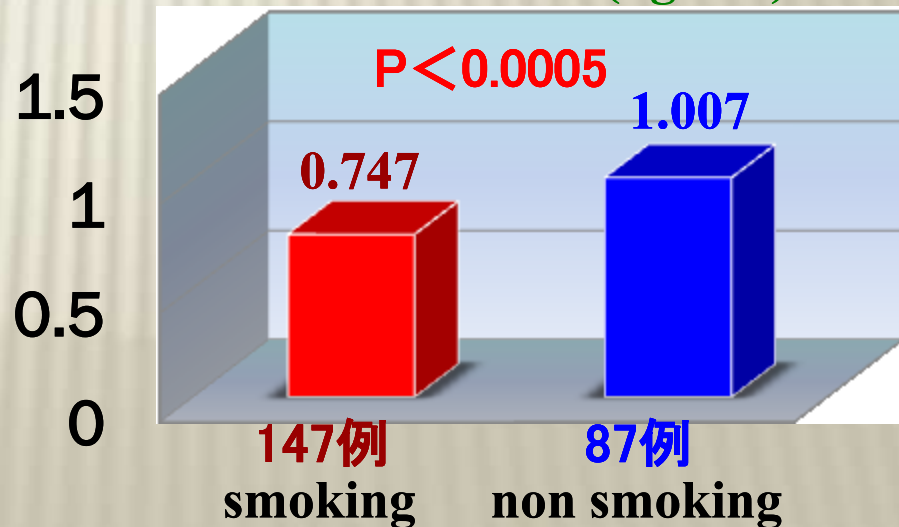
Plasma esRAGE (ng/mL)



Plasma Pentosidine ($\mu\text{g/mL}$)



Plasma esRAGE (ng/mL)

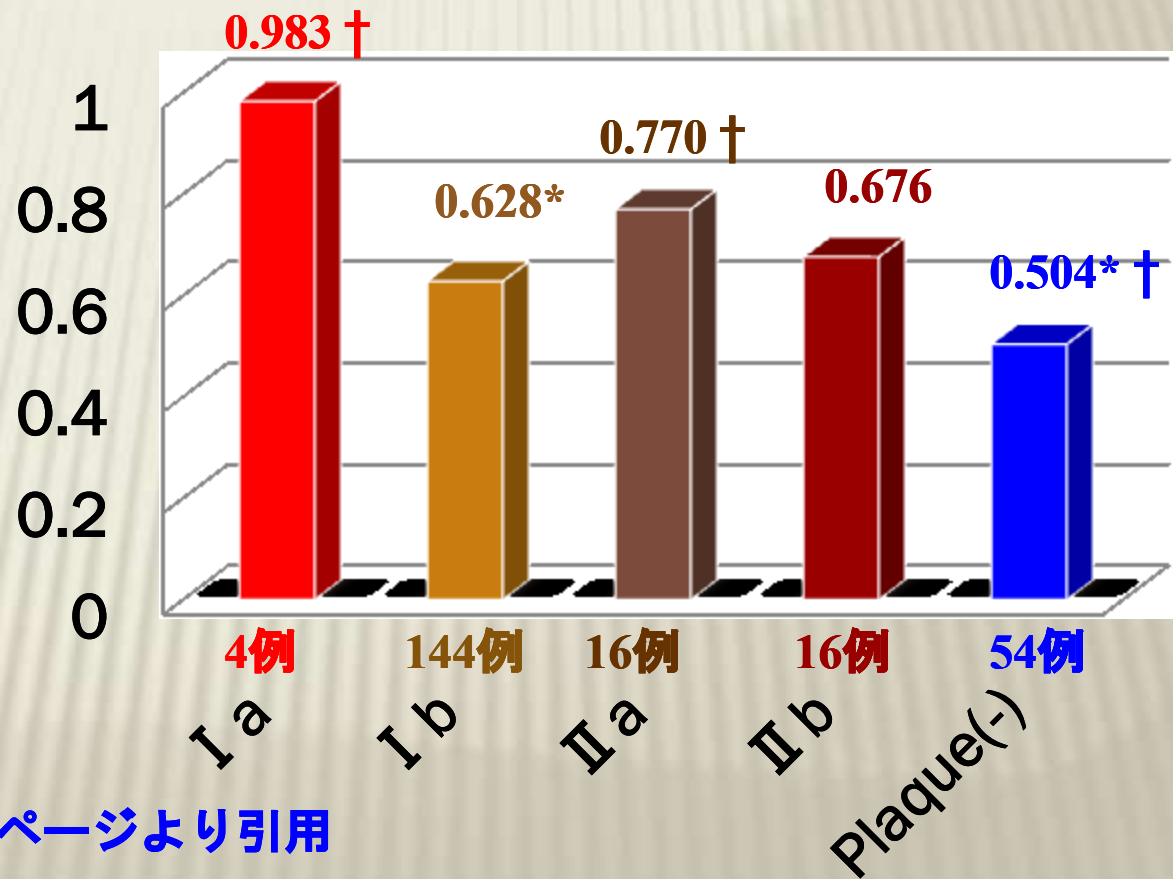
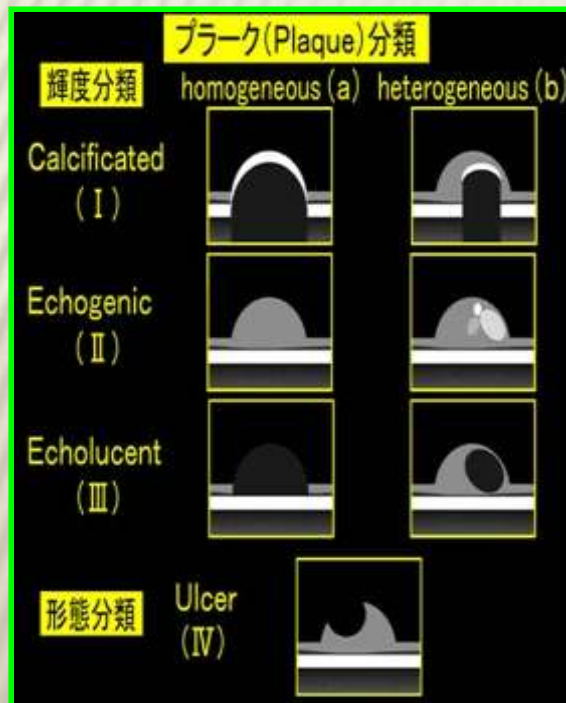


透析患者の頸動脈プラーク群別 血漿Pentosidine濃度

* $P < 0.05$

† $P < 0.01$

Plasma-Pentosidine ($\mu\text{g/mL}$)

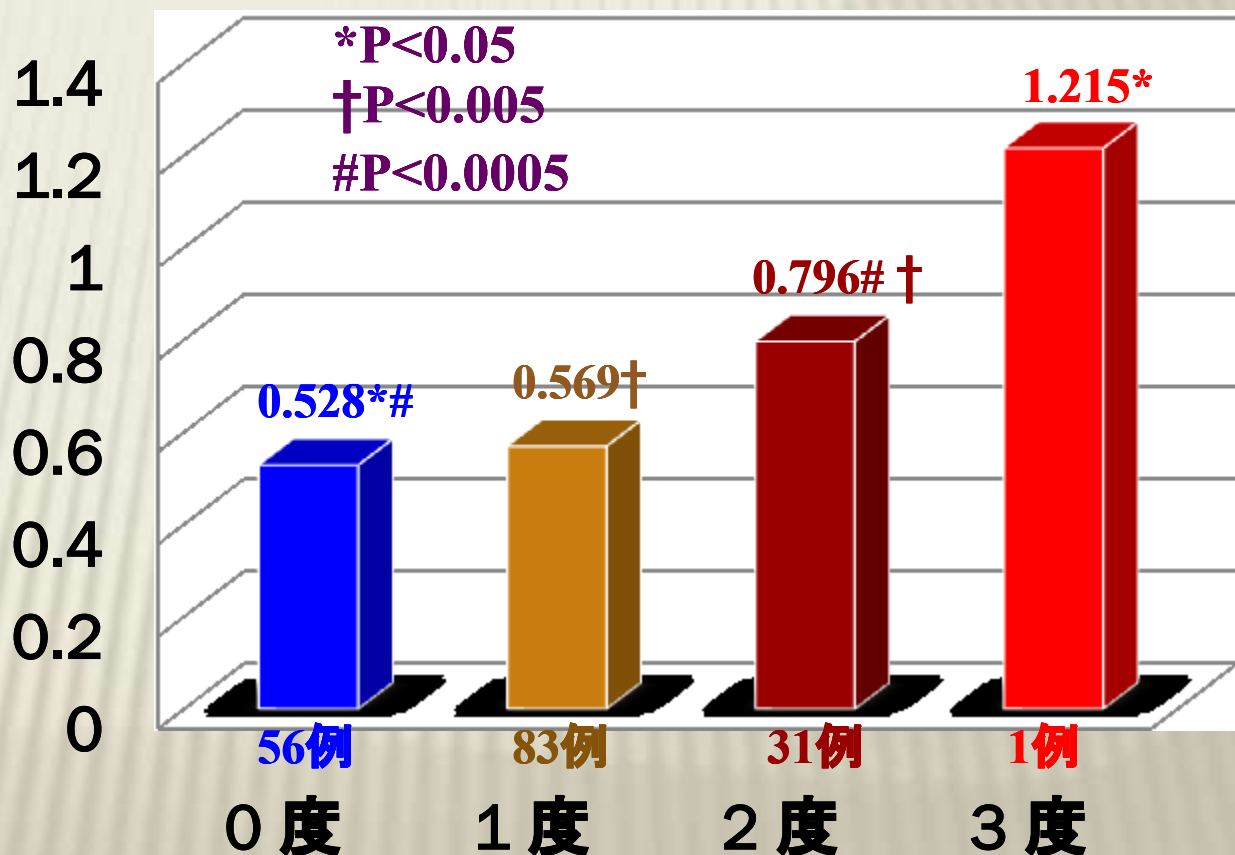


早期動脈硬化研究会ホームページより引用

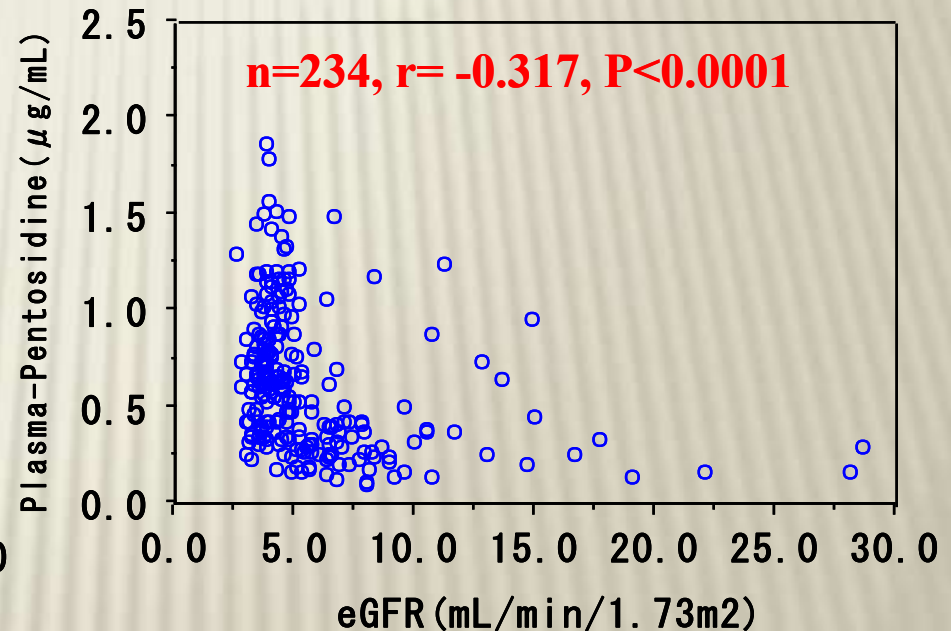
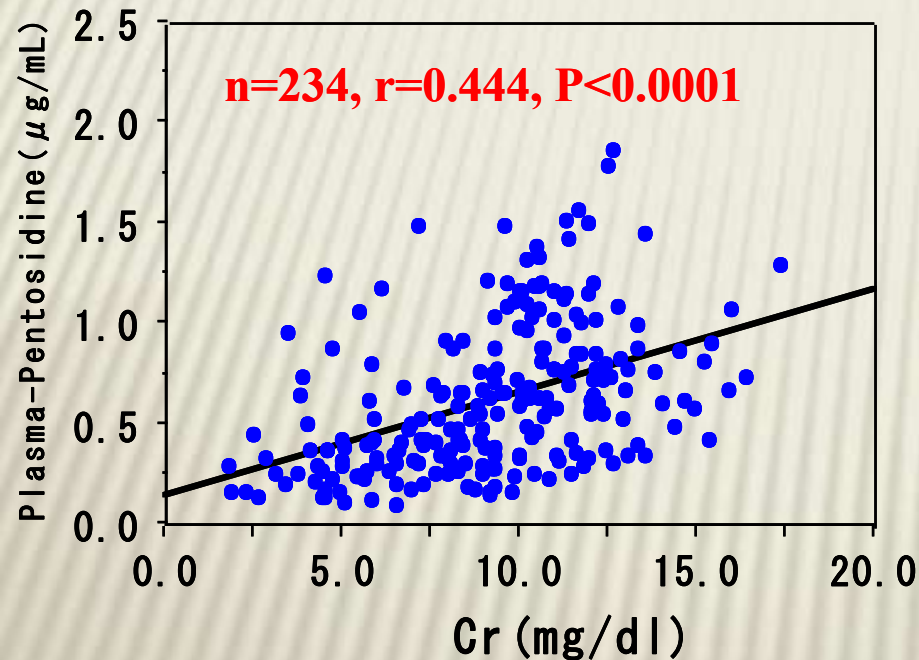
透析患者の眼底検査重症度群別 血漿Pentosidine濃度

Plasma-Pentosidine ($\mu\text{g/mL}$)

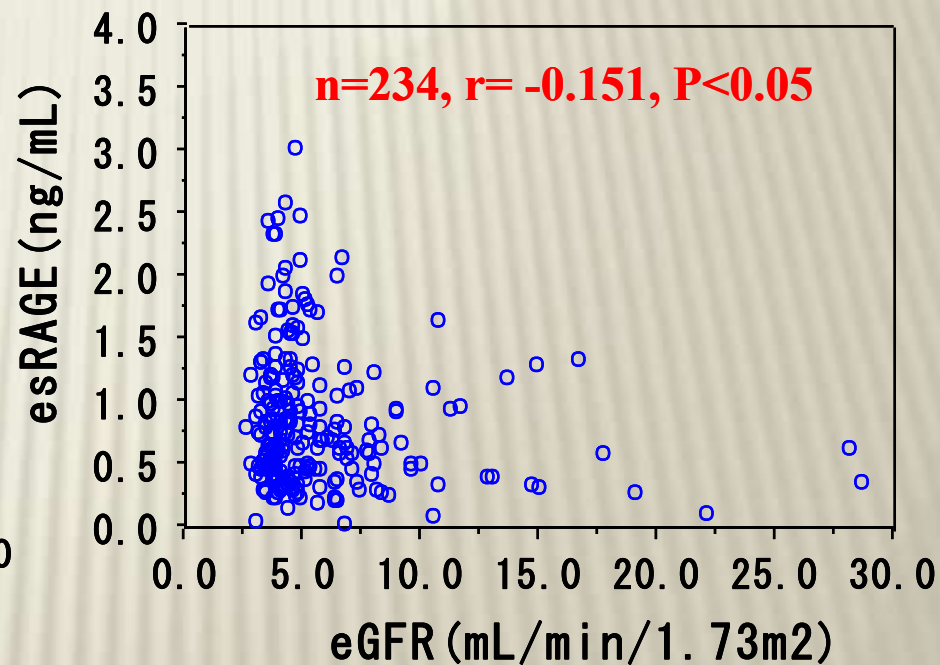
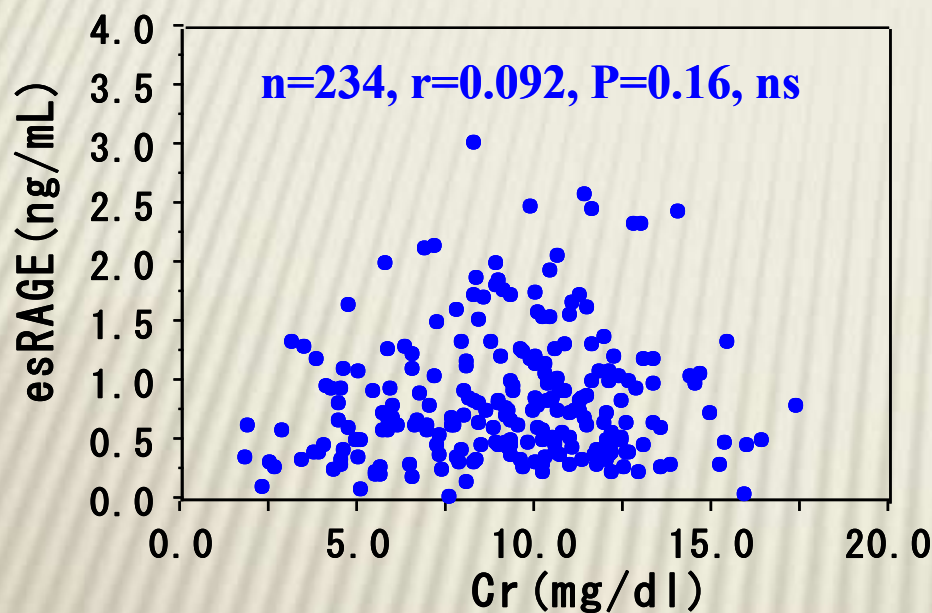
シャイエ分類	
H(高血圧性変化) S(動脈硬化性変化)	
0度	異常なし
1度	軽度
2度	中等度
3度	重度
4度	極めて重度



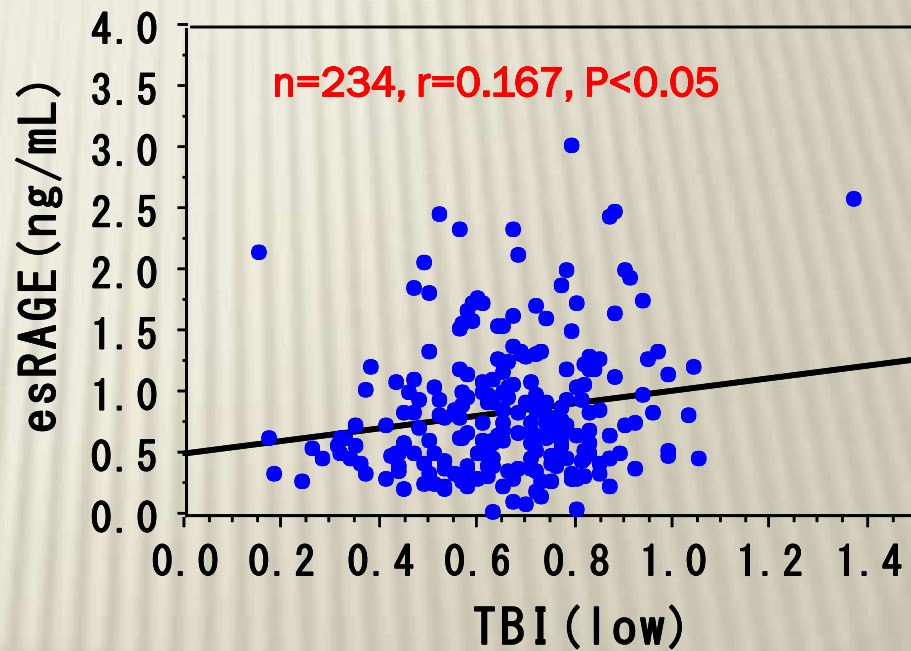
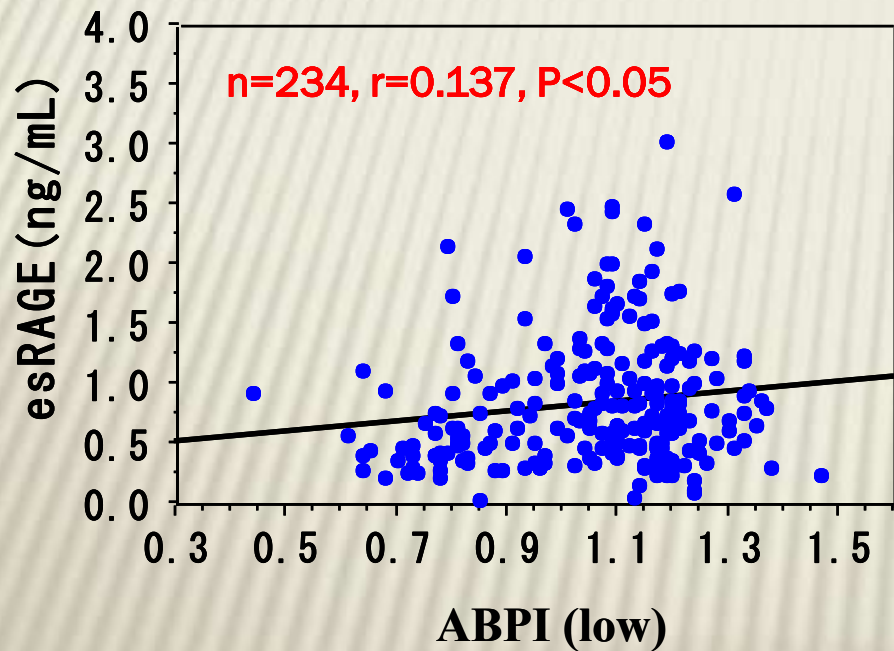
血漿ペントシジンは腎機能に相関する



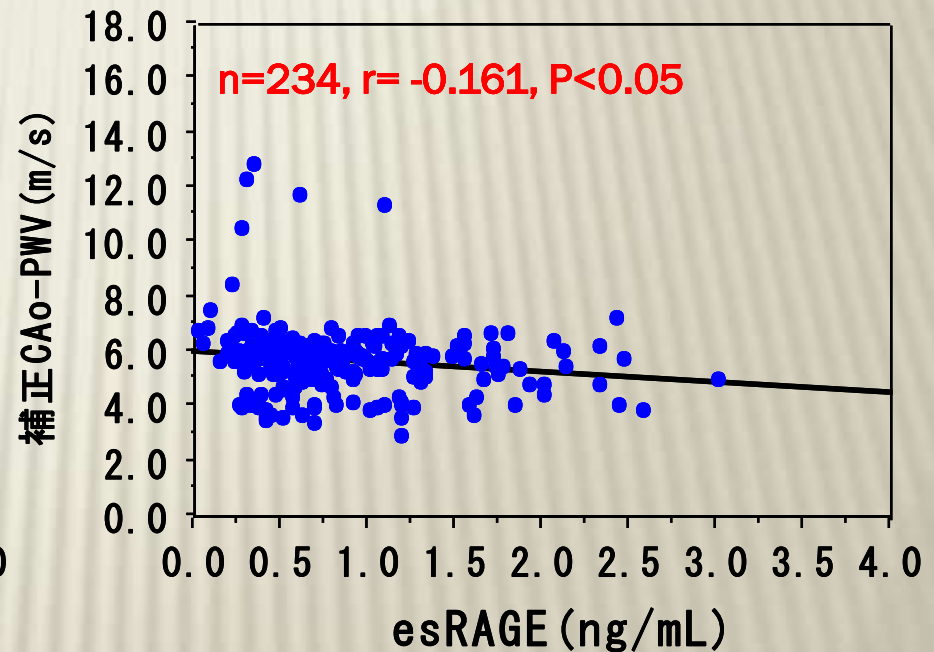
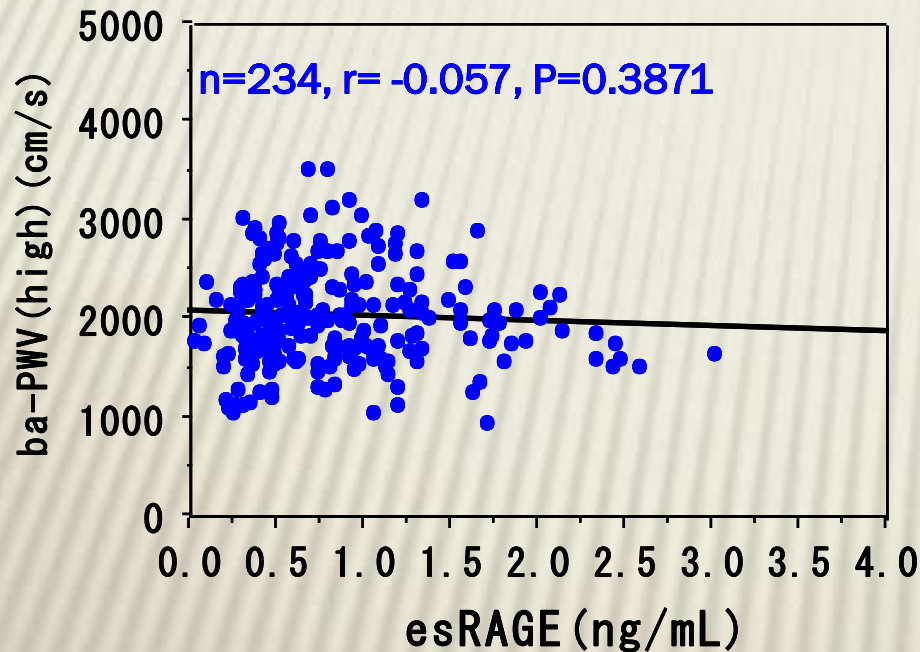
esRAGEは推定GFRと逆相関する



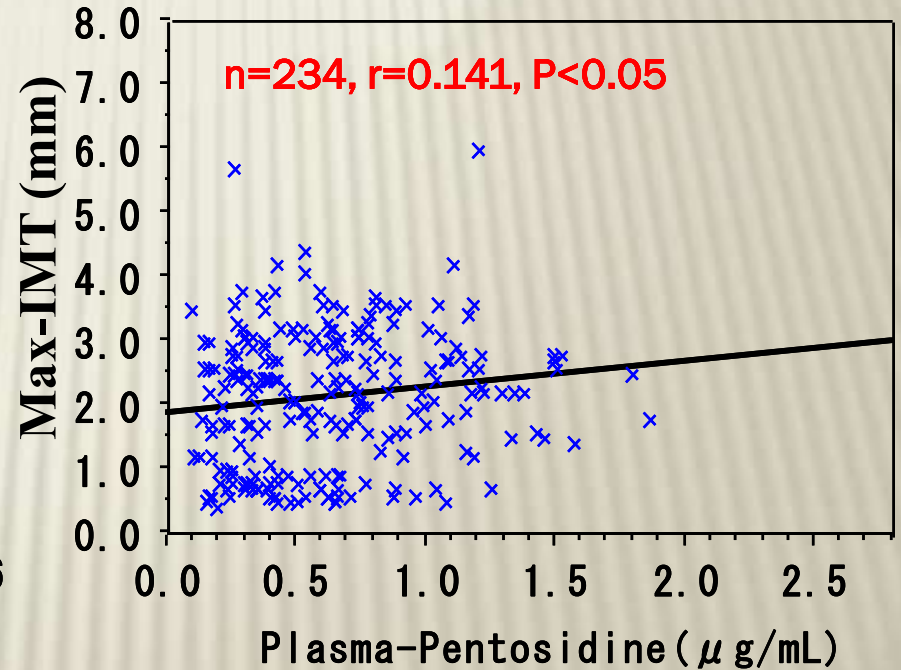
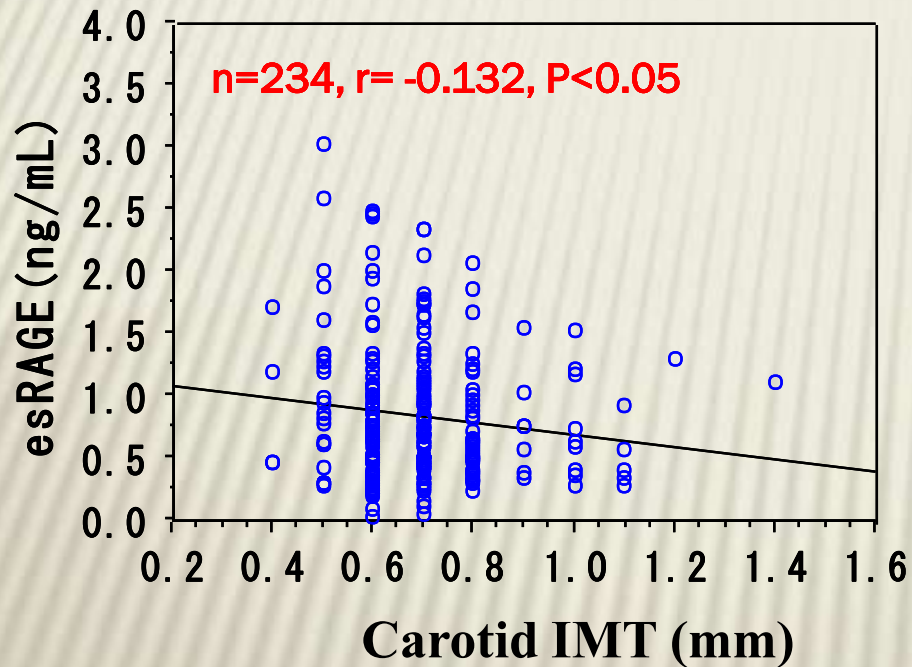
esRAGEはABPI・TBIと正相関する



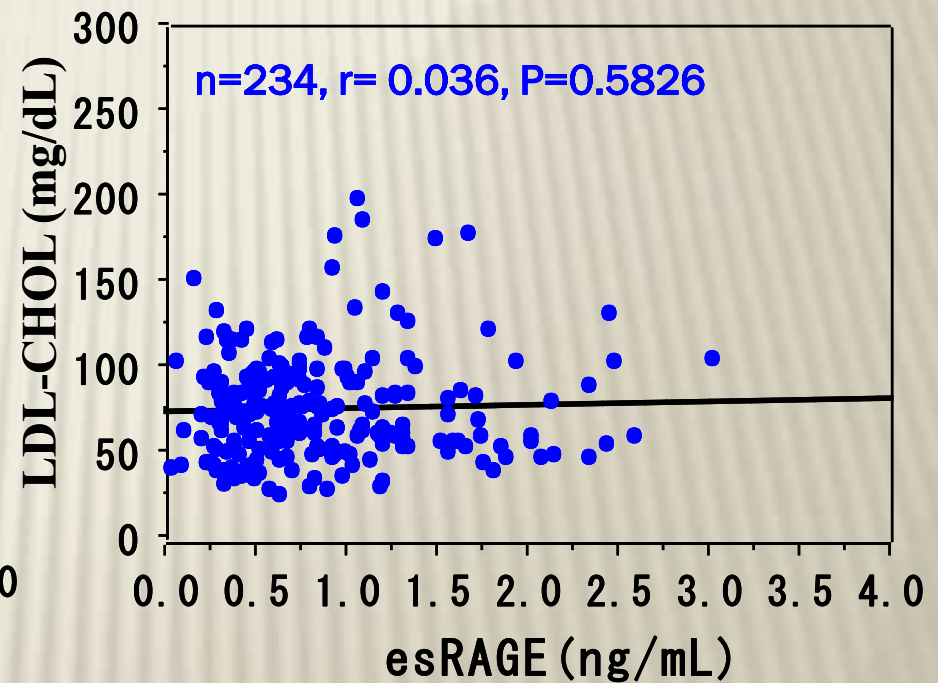
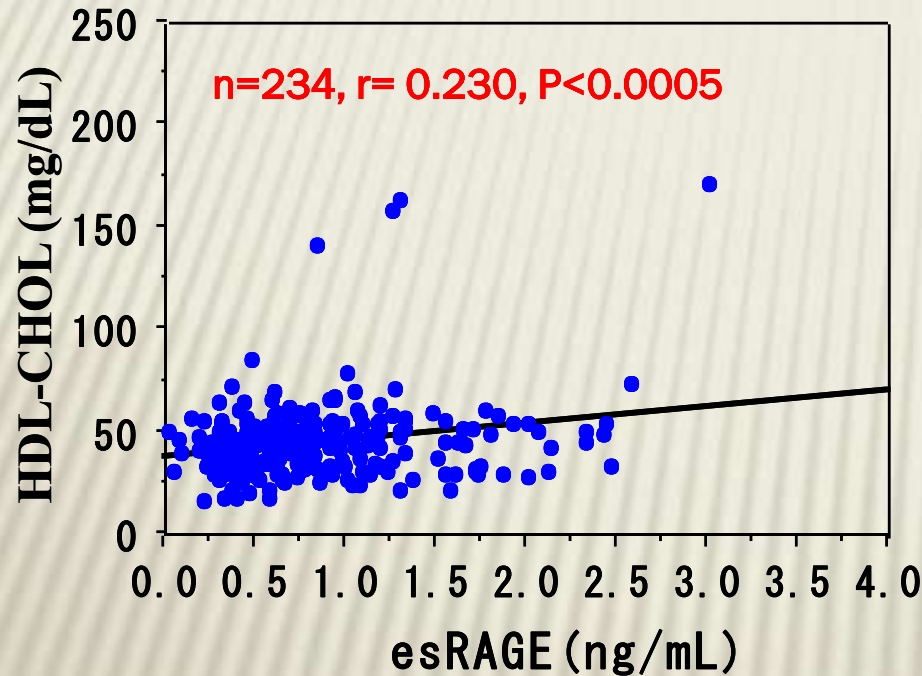
esRAGEは補正頸動脈大動脈PWVと逆相関する



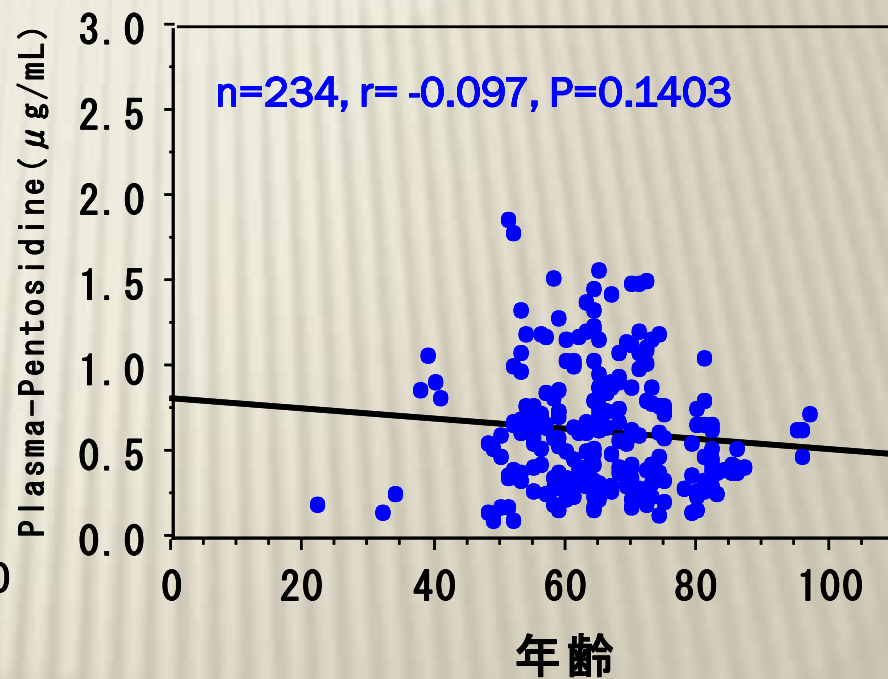
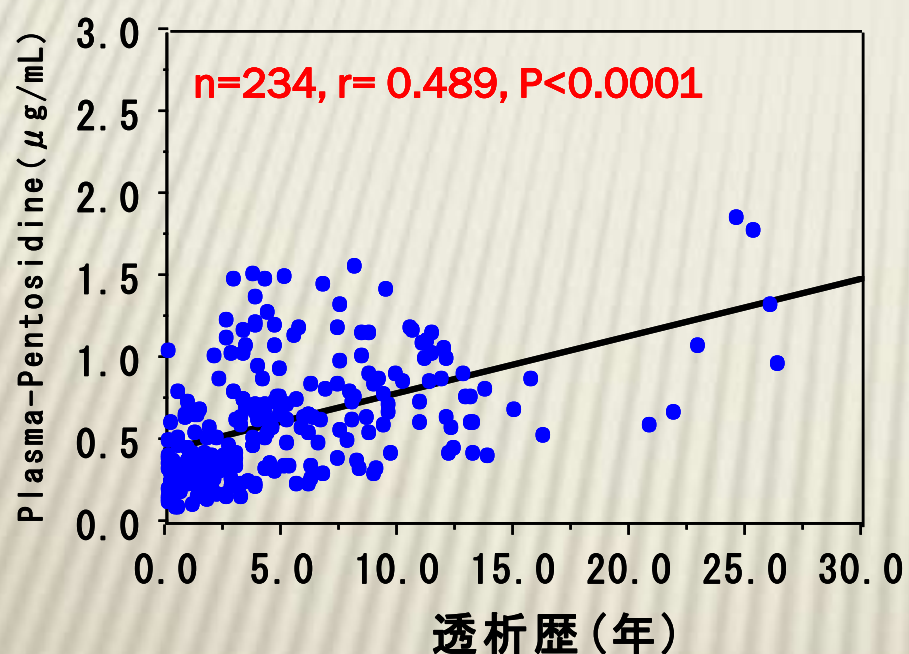
頸動脈エコーとesRAGE,ペントシジンとの相関



esRAGEはHDL-CHOLと正相関する



血漿ペントシジンは透析歴と正相関する



Simple Regression Analysis of the Several Atherosclerotic Factors Associated With Plasma esRAGE

	All Subjects	Non-DM	DM
No. of subjects	234	118	116
ABPI	0.137*	0.100	0.131
TBI	0.167*	0.204*	0.070
baPWV	-0.057	-0.084	0.002
IMT	-0.132*	-0.194*	-0.079
補正CAo-PWV	-0.161*	-0.039	-0.247 †

r values are shown. * $P<0.05$; † $P<0.01$

血液透析患者におけるDMに関連する重回帰分析

dependent variable : **DM**

independent variable : 年齢,性別,透析歴, BMI, MeanBP, eGFR, T-CHOL, TG, HOMA-R
FBG, F-Insulin, グリコアルブミン, Plasma-Pentosidine, esRAGE

multiple R=0.662, P<0.0001

Independent Variables	<i>r</i>	<i>P</i>
年齢	-0.134	<0.05*
性別	-0.053	0.36
透析歴(年)	-0.117	0.075
BMI	0.246	<0.0001†
MeanBP	0.134	<0.05*
eGFR(mL/min/1.73m ²)	0.003	0.96
T-CHOL	-0.042	0.49
TG	0.140	<0.05*
HOMA-R	-0.241	0.25
FBG(mg/dL)	-0.013	0.88
F-Insulin (μU/mL)	0.155	0.41
グリコアルブミン(%)	0.478	<0.0001†
Plasma-Pentosidine (μg/mL)	0.227	<0.001***
esRAGE (ng/mL)	-0.143	<0.01**

血液透析患者におけるIHDに関連する重回帰分析

dependent variable: **IHD**

independent variable: 年齢,性別,透析歴, BMI, MeanBP, eGFR, Ht, LDL-CHOL, TG, HOMA-R
FBG, F-Insulin, グリコアルブミン, 補正Ca, P, i-PTH, Fibrinogen, Plasma-Pentosidine, esRAGE

multiple R=0.558, P<0.0001

Independent Variables	<i>r</i>	<i>P</i>
年齢	0.281	<0.0001 †
性別	-0.047	0.46
透析歴(年)	0.172	<0.05 *
BMI	-0.070	0.29
MeanBP	0.327	<0.0001 †
eGFR(mL/min/1.73m ²)	0.010	0.89
Ht	-0.051	0.41
LDL-CHOL	-0.135	<0.05 *
TG	0.047	0.46
HOMA-R	-0.158	0.51
FBG (mg/dL)	0.109	0.26
F-Insulin (μU/mL)	0.119	0.58
グリコアルブミン(%)	-0.081	0.25
補正Ca	-0.027	0.66
P	-0.149	<0.05 *
i-PTH	0.074	0.22
Fibrinogen	0.134	<0.05 *
Plasma-Pentosidine (μg/mL)	0.156	<0.05 *
esRAGE (ng/mL)	-0.143	<0.05 *

血液透析患者におけるABPIに関連する重回帰分析

dependent variable: **ABPI**

independent variable: 年齢, 性別, 透析歴, MeanBP, Cr, T-CHOL, TG, FBG, F-Insulin, グリコアルブミン, 補正Ca × P, i-PTH, HS-CRP, Plasma-Pentosidine, esRAGE

multiple R=0.449, P<0.0001

Independent Variables	<i>r</i>	<i>P</i>
年齢	-0.248	<0.001**
性別	-0.117	0.087
透析歴(年)	-0.274	0.001
MeanBP	-0.083	0.22
Cr	0.378	<0.0001 †
T-CHOL	0.025	0.73
TG	-0.099	0.14
FBG (mg/dL)	-0.012	0.88
F-Insulin (μ U/mL)	0.025	0.71
グリコアルブミン(%)	0.004	0.96
補正Ca × P	-0.173	<0.05 *
i-PTH	-0.054	0.39
HS-CRP	0.120	0.061
Plasma-Pentosidine (μ g/mL)	0.021	0.79
esRAGE (ng/mL)	0.125	<0.05 *

血液透析患者におけるTBIに関連する重回帰分析

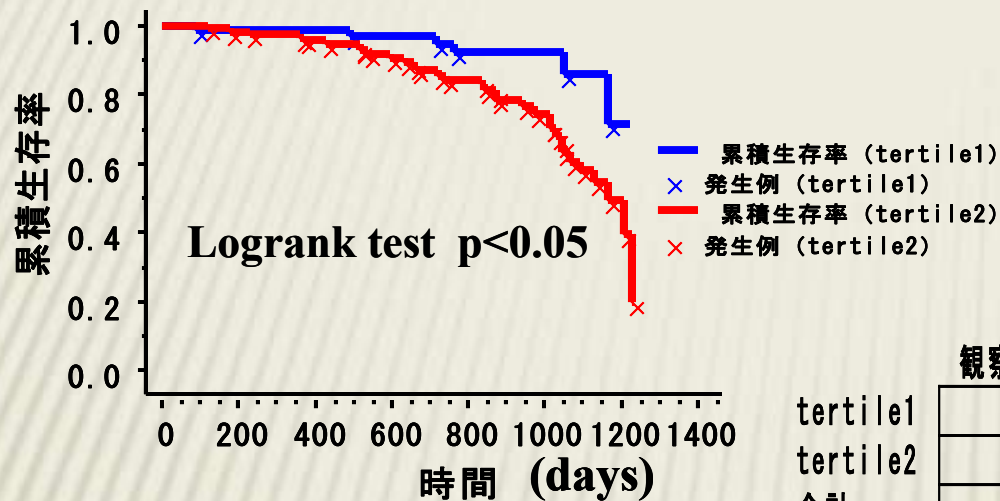
dependent variable : **TBI**

independent variable : 年齢,性別,透析歴, MeanBP, Ht, Cr, LDL-CHOL, TG, FBG, F-Insulin, HOMA-R, 補正Ca×P, i-PTH, HS-CRP, Plasma-Pentosidine, esRAGE

multiple **R=0.468**, **P<0.0001**

Independent Variables	<i>r</i>	<i>P</i>
年齢	-0.344	<0.0001 †
性別	-0.111	0.097
透析歴(年)	0.045	0.58
MeanBP	0.063	0.35
Ht	0.054	0.43
Cr	0.091	0.30
LDL-CHOL	-0.045	0.50
TG	0.026	0.70
FBG (mg/dL)	-0.097	0.26
F-Insulin (μU/mL)	-0.240	0.27
HOMA-R	0.331	0.17
補正Ca×P	-0.089	0.20
i-PTH	-0.009	0.89
HS-CRP	0.187	<0.01 * *
Plasma-Pentosidine (μg/mL)	-0.170	<0.05 *
esRAGE (ng/mL)	0.143	<0.05 *

全死亡Kaplan-meier生存曲線・累積ハザード曲線

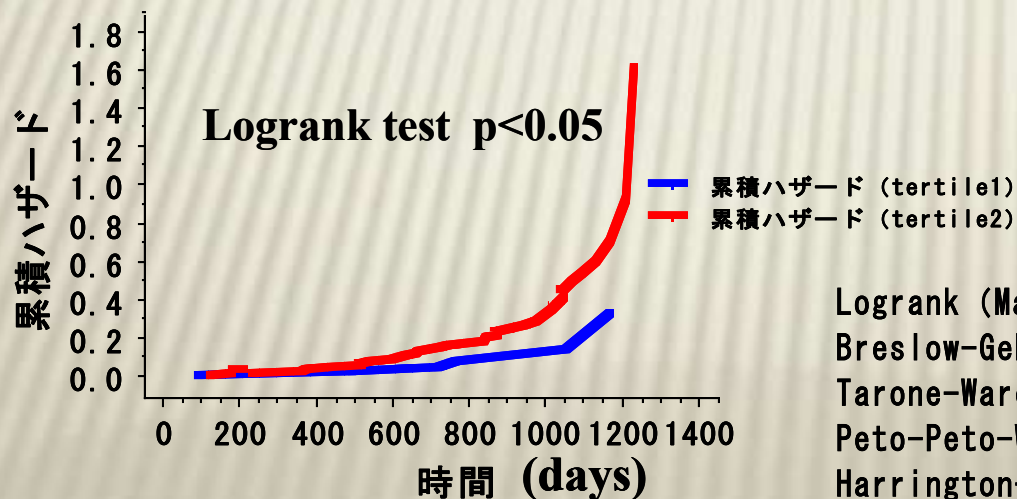


Pentosidine < 0.5

Pentosidine ≥ 0.5

ハザード比
2.327

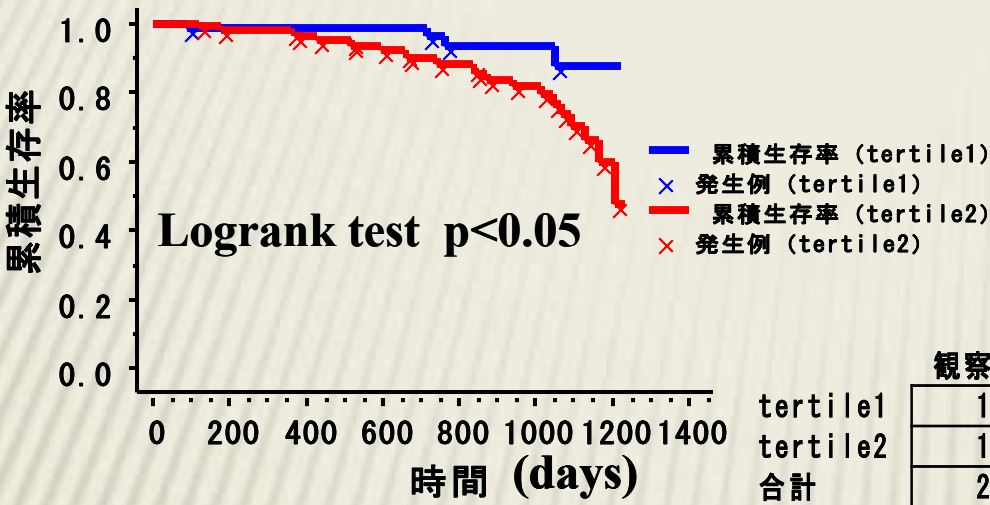
	観察数	発生数	打ち切り数	% 打ち切り	欠測値数	無効数
tertile1	102	6	96	94.118	0	0
tertile2	132	32	100	75.758	0	0
合計	234	38	196	83.761	0	0



Logrank (Mantel-Cox)
Breslow-Gehan-Wilcoxon
Tarone-Ware
Peto-Peto-Wilcoxon
Harrington-Fleming ($\rho = .5$)

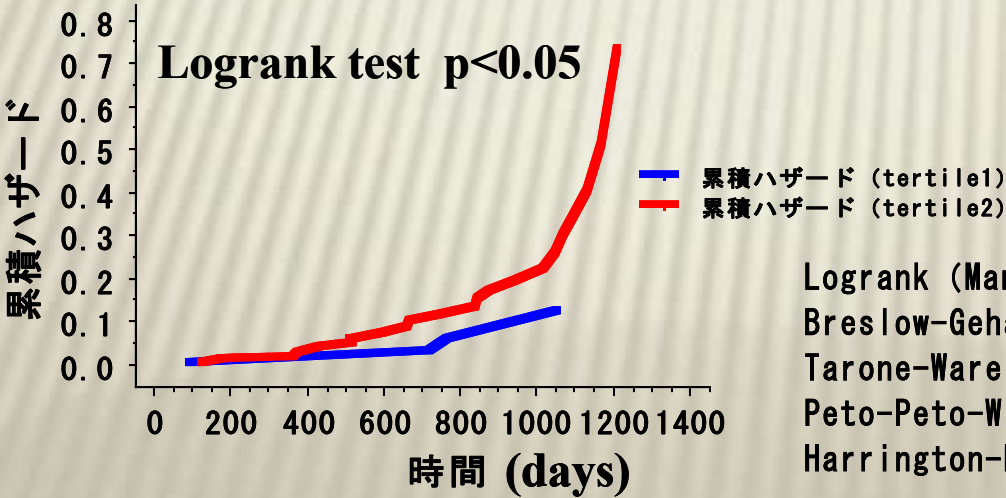
カイ2乗	自由度	p値
6.330	1	.0119
4.645	1	.0311
5.808	1	.0159
6.382	1	.0115
6.379	1	.0115

心血管死亡Kaplan-meier生存曲線・累積ハザード曲線



Pentosidine < 0.5 ハザード比
Pentosidine ≥ 0.5 2.294

	観察数	発生数	打ち切り数	% 打ち切り	欠測値数	無効数
tertile1	102	4	98	96.078	0	0
tertile2	132	22	110	83.333	0	0
合計	234	26	208	88.889	0	0

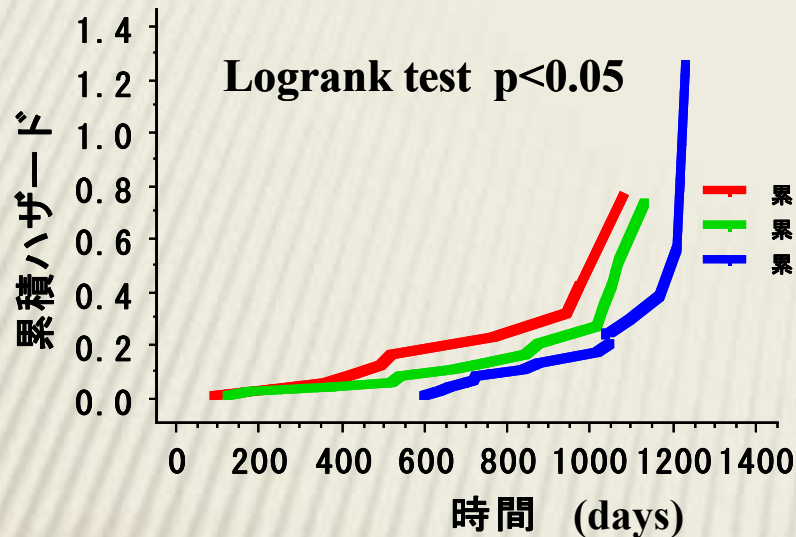


Logrank (Mantel-Cox)
Breslow-Gehan-Wilcoxon
Tarone-Ware
Peto-Peto-Wilcoxon
Harrington-Fleming ($\rho = .5$)

カイ2乗	自由度	p値
4.838	1	.0278
3.276	1	.0703
4.093	1	.0430
4.678	1	.0306
4.783	1	.0287

全死亡Kaplan-meier累積ハザード曲線

ALLとnon DMで有意



$esRAGE < 0.45$

$0.45 \leq esRAGE < 0.8$

$0.8 \leq esRAGE$

ハザード比

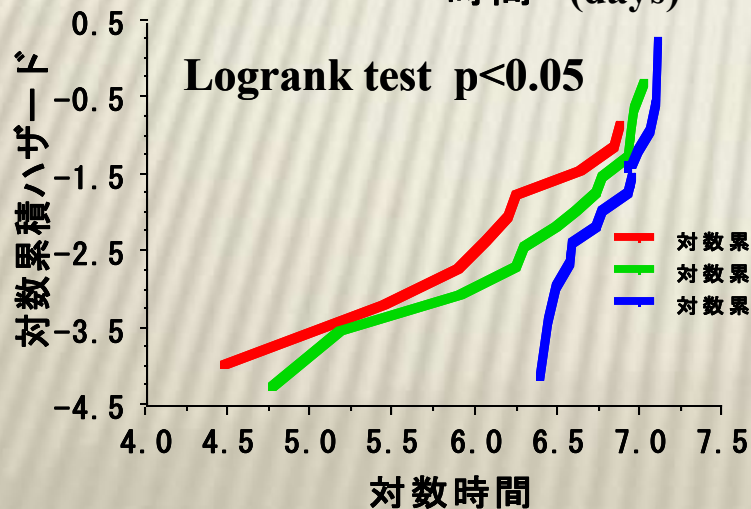
2.755

1.897

1.0

tertile I
tertile II
tertile III
合計

観察数	発生数	打ち切り数	% 打ち切り	欠測値数	無効数
57	10	47	82.456	0	0
74	14	60	81.081	0	0
103	14	89	86.408	0	0
234	38	196	83.761	0	0



Logrank (Mantel-Cox)

Breslow-Gehan-Wilcoxon

Tarone-Ware

Peto-Peto-Wilcoxon

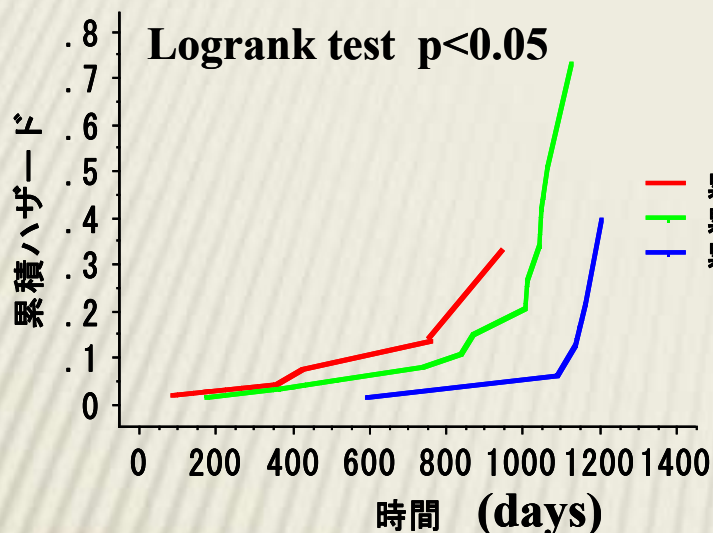
Harrington-Fleming ($\rho = .5$)

カイ2乗 自由度 p値

カイ2乗	自由度	p値
6.144	2	.0463
7.299	2	.0260
6.827	2	.0329
6.344	2	.0419
6.279	2	.0433

心血管死亡Kaplan-meier累積ハザード曲線

ALLとnon DMで有意



ハザード比

$esRAGE < 0.45$

3.64

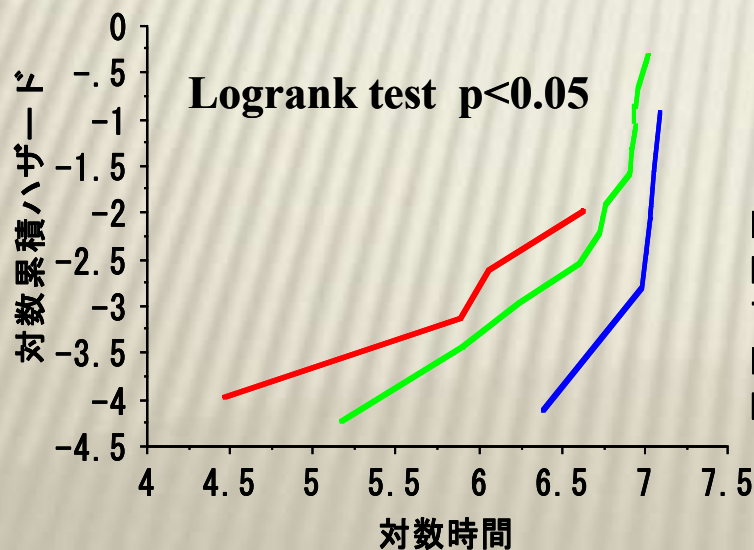
$0.45 \leq esRAGE < 0.8$

3.07

$0.8 \leq esRAGE$

1.0

	観察数	発生数	打ち切り数	% 打ち切り	欠測値数	無効数
tertile I	57	7	50	87.719	0	0
tertile II	74	12	62	83.784	0	0
tertile III	103	7	96	93.204	0	0
合計	234	26	208	88.889	0	0



Logrank (Mantel-Cox)
Breslow-Gehan-Wilcoxon
Tarone-Ware
Peto-Peto-Wilcoxon
Harrington-Fleming ($\rho = .5$)

カイ2乗	自由度	p値
7.573	2	.0227
6.416	2	.0404
6.978	2	.0305
7.372	2	.0251
7.493	2	.0236

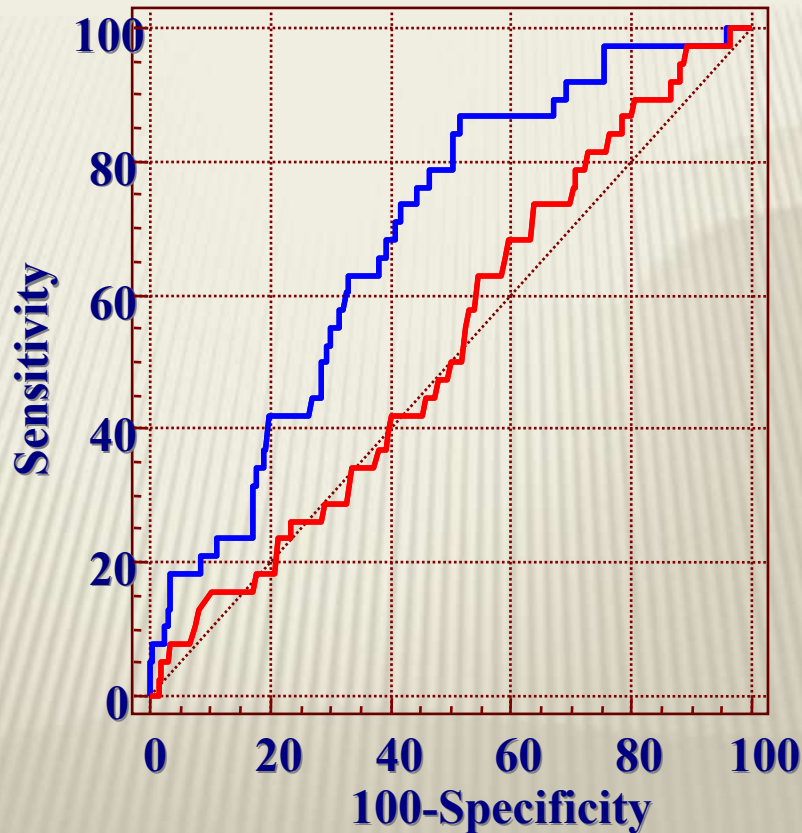
Cox比例ハザードモデルによる単変量生存分析

背景因子	全死亡		心血管系死亡	
	ハザード比	P-value	ハザード比	P-value
Plasma Pentosidine, $\mu\text{g/mL}$	2.50	<0.05	3.49	<0.01
Plasma esRAGE, ng/mL	0.46	<0.05	0.40	<0.05
IMT, mm	2.46	0.349	1.30	0.838
ABPI (low)	1.37	0.730	7.85	0.095
ba-PWV (high), cm/s	1.00	<0.005	1.00	0.140
TBI (low)	0.87	0.878	1.65	0.644
補正CAo-PWV, m/s	1.11	0.166	1.14	0.139
年齢, 歳	1.05	<0.005	1.02	0.292
性別: 男性	1.80	0.161	1.76	0.255
透析歴, 年	1.05	<0.05	1.08	<0.01
BMI	0.96	0.378	1.06	0.284
Mean BP, mmHg	0.99	0.143	0.97	<0.01
eGFR, mL/min/1.73m ²	1.03	0.405	0.96	0.589
Kt/V	0.53	0.395	0.12	<0.05
Ht, %	0.93	<0.05	0.91	<0.05
Alb, g/dL	0.18	<0.0001	0.19	<0.0001
FBG, mg/dL	1.00	0.980	1.00	0.506
グリコアルブミン, %	1.00	0.967	1.04	0.215
HOMA-R	1.00	0.847	1.01	0.499
T-CHOL	0.98	<0.005	0.98	<0.005
TG	0.99	0.156	1.00	0.296
i-PTH, pg/mL	1.00	0.642	1.00	0.215
補正Ca, mEq/L	3.45	<0.0005	3.13	<0.01
P, mg/dL	1.01	0.923	1.03	0.819
HS-CRP	1.17	0.0001	1.16	<0.005

CoX比例ハザードモデルによる多変量生存分析

背景因子	全死亡		心血管系死亡	
	ハザード比	P-value	ハザード比	P-value
Plasma Pentosidine, $\mu\text{g/mL}$	18.85	<0.005	10.73	<0.05
Plasma esRAGE, ng/mL	0.13	<0.005	0.15	<0.01
IMT, mm	0.65	0.822	0.14	0.548
ABPI (low)	24.79	<0.01	32.87	<0.05
ba-PWV (high), cm/s	1.00	<0.05	1.00	<0.05
TBI (low)	8.42	0.301	40.55	0.117
補正CAo-PWV, m/s	1.06	0.719	0.96	0.803
年齢, 歳	1.19	<0.0001	1.18	<0.005
性別: 男性	0.98	0.977	1.38	0.762
透析歴, 年	1.06	0.223	1.07	0.277
BMI	1.00	0.962	1.06	0.640
Mean BP, mmHg	1.00	0.997	0.99	0.632
eGFR, mL/min/1.73m^2	0.99	0.922	0.89	0.397
Kt/V	1.43	0.698	1.09	0.947
Ht, %	0.96	0.439	0.95	0.457
Alb, g/dL	0.04	<0.005	0.03	<0.01
FBG, mg/dL	1.00	0.824	1.00	0.766
グリコアルブミン, %	1.02	0.730	1.07	0.273
HOMA-R	1.03	0.447	1.01	0.668
T-CHOL	0.98	0.083	0.98	0.183
TG	1.01	0.376	1.00	0.639
i-PTH, pg/mL	1.00	0.076	1.00	0.059
補正Ca, mEq/L	2.25	0.189	2.03	0.328
P, mg/dL	1.17	0.364	1.18	0.432
HS-CRP	0.97	0.760	0.91	0.488

全死亡を指標としたPentosidine・ esRAGEのROC曲線の比較



総数 234名
全死亡数 38名

ROC下面積

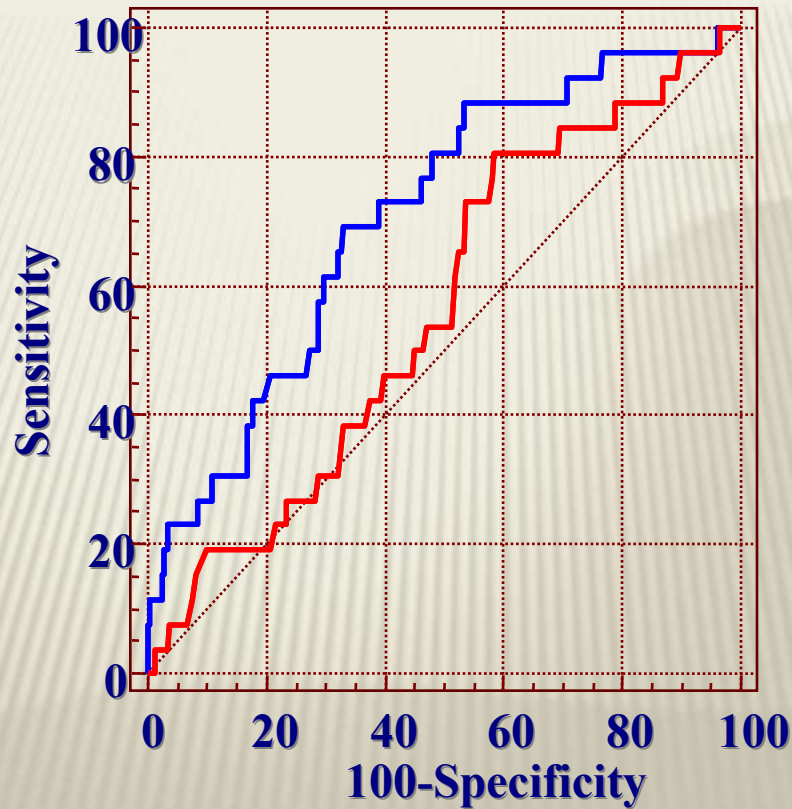
— Pentosidine 0.687 ($p < 0.0005$)

— esRAGE 0.529 ($p = 0.57$)

二つのROC曲線間の比較

$P < 0.05$

心血管系死亡を指標としたPentosidine・esRAGEのROC曲線の比較



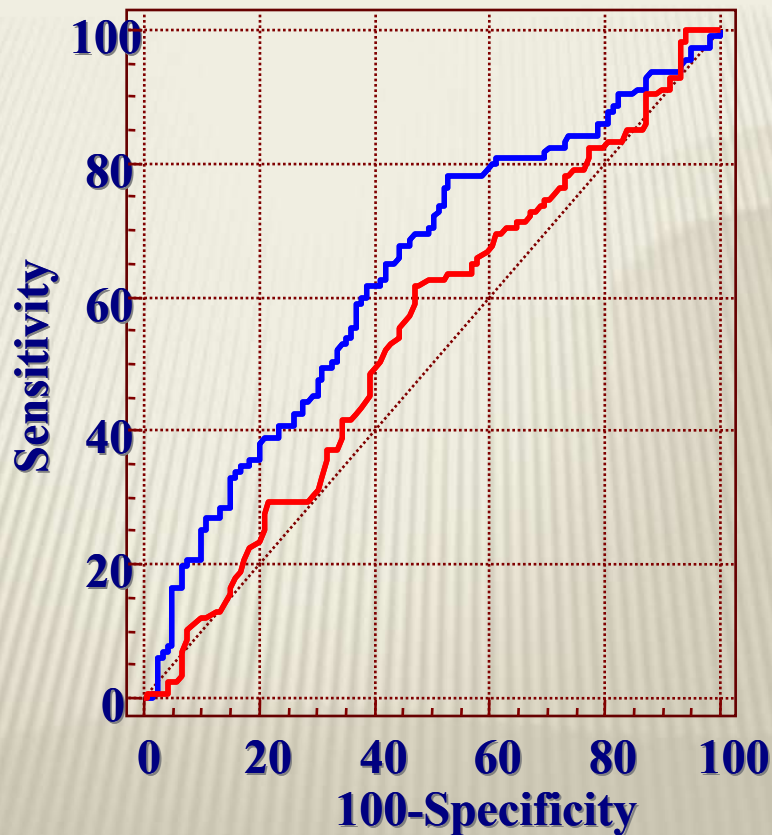
総数 234名
心血管系死亡数 26名

ROC下面積

— Pentosidine 0.707 ($p=0.0005$)
— esRAGE 0.563 ($p=0.2774$)

二つのROC曲線間の比較
 $P=0.072$

虚血性心疾患を指標としたPentosidine・esRAGEのROC曲線の比較



総数 234名
虚血性心疾患 115名

ROC下面積

— Pentosidine **0.633 (p=0.0002)**
— esRAGE 0.544 (p=0.2432)

二つのROC曲線間の比較
P=0.077

ビタミンEコーティングダイアライザー旭VPS-HAを3カ月使用し
透析前後のesRAGE変化率を4人の対象患者で測定した

	年齢	性別	HD歴 (年)	原疾患	変更前 dializer	変更後 dializer
K.T.	59	F	8.8	DM	PES- 13G α	VPS- 13HA
I.K.	73	M	5.7	DM	BK- 1.3U	VPS- 13HA
K.N.	72	M	8.2	PCK	PES- 13G α	VPS- 15HA
K.H.	65	M	5.7	DM	FX- 140	VPS- 15HA

透析前後のesRAGEの変化率計算式

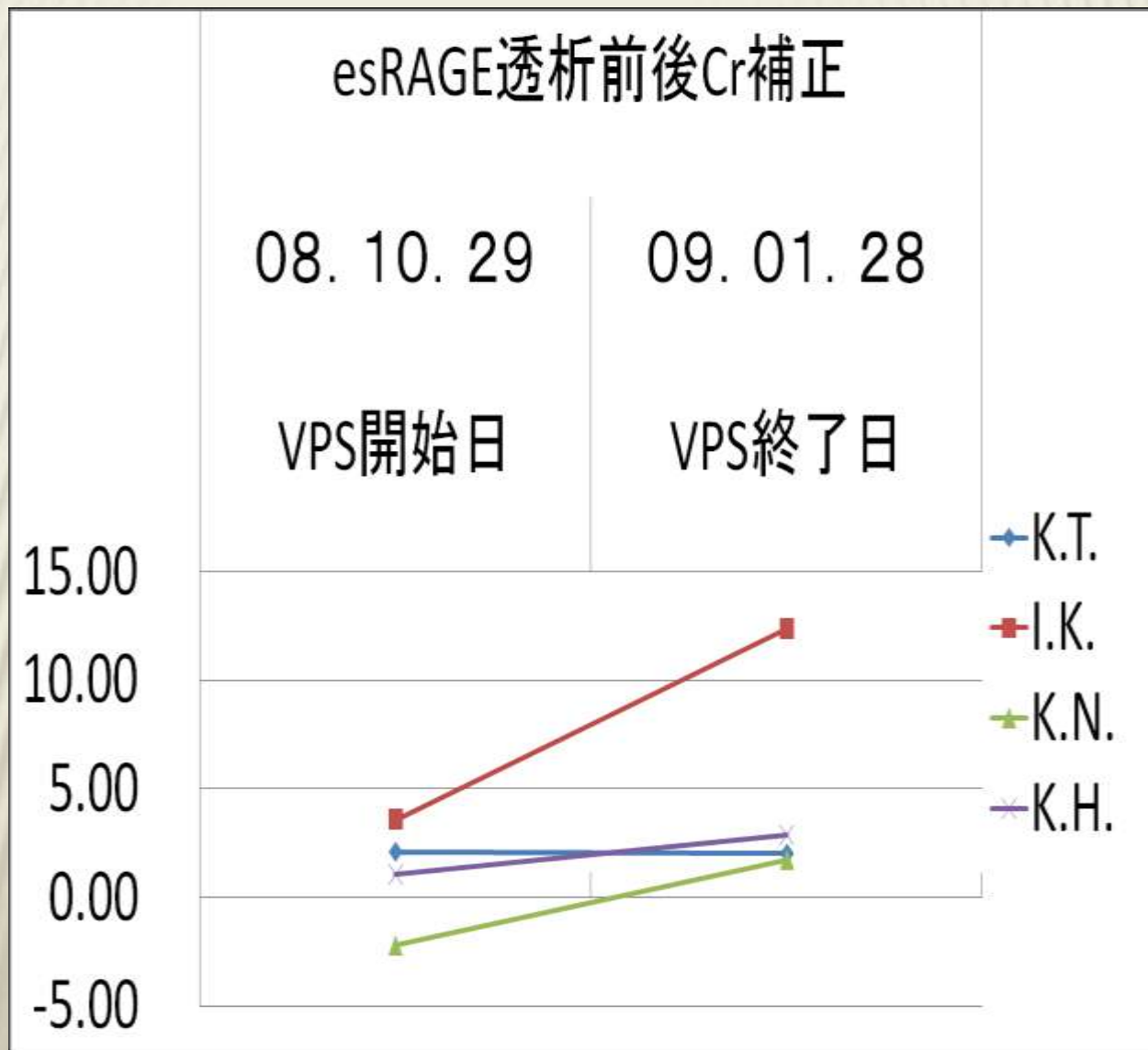
esRAGE透析前後Cr補正

$$= (\text{HD後} - \text{HD前}) \text{血漿esRAGE濃度} / \Delta \text{ クレアチニン変化}$$

esRAGE透析前後 Δ BW補正

$$= (\text{HD後} - \text{HD前}) \text{血漿esRAGE濃度} / \Delta \text{ 体重変化}$$

ビタミンEコーティングダイアライザー 旭ビタブレンE VPS-HAの有用性esRAGEの変化



ビタミンEコーティングダイアライザー 旭ビタブレンE VPS-HAの有用性esRAGEの変化

