

アトルバスタチンによる生体内酸化ストレス抑制とインスリン抵抗性の関連

Relationship Between Insulin Resistance and Reduction in Oxidative Stress *in Vivo* by Atorvastatin

檀本 孝志
飯塚 卓夫
高橋 真生
中村啓二郎
清水 一寛
佐藤 伸
杉山 祐公
桜井 岳史
野池 博文
大澤 秀文
渡邊 仁^{*1}
白井 厚治^{*2}

Takashi HITSUMOTO, MD
Takuo IIZUKA, MD
Mao TAKAHASHI, MD
Keijirou NAKAMURA, MD
Kazuhiro SHIMIZU, MD
Shin SATOH, MD
Yuko SUGIYAMA, MD
Takeshi SAKURAI, MD
Hirofumi NOIKE, MD
Hidefumi OHSAWA, MD, FJCC
Hitoshi WATANABE, MD^{*1}
Kohji SHIRAI, MD^{*2}

Abstract

Objectives. To examine the relationship between insulin resistance (IR) and the reduction of oxidative stress *in vivo* by the statin atorvastatin.

Methods. This study included 40 patients with hypercholesterolemia without a history of diabetes mellitus (21 males, 19 females, mean age 62 ± 11 years). Homeostasis assessment insulin resistance (HOMA-IR) was used as a marker for insulin resistance. The patients were divided into two groups (IR group ($n = 24$) and non-IR group ($n = 16$), using the cut off level of 1.73. Urinary 8-iso-prostaglandin F₂ (U-8-iso) excretion was used as an oxidative stress marker. The subjects were treated with atorvastatin (10 mg/day) for 12 weeks.

Results. The IR group had significantly higher U-8-iso levels than the non-IR group before atorvastatin administration (211 ± 112 vs 137 ± 33 pg/mg Cr, $p = 0.01$). Low-density lipoprotein cholesterol, triglyceride, and 8-iso levels were significantly reduced in both groups after 12 weeks, U-8-iso levels were significantly higher in the IR group than the non-IR group (178 ± 61 vs 110 ± 38 pg/mg Cr, $p = 0.003$), and HOMA-IR showed no significant change. Multiple regression analysis after 12 weeks showed that HOMA-IR and triglyceride levels were independent variables for U-8-iso levels (standard regression coefficient = 0.60, 0.59, $p < 0.0001$, $p = 0.0002$).

Conclusions. Insulin resistance is important in the occurrence of oxidative stress in patients with hypercholesterolemia. Since atorvastatin does not reduce insulin resistance, further therapy to reduce insulin resistance is necessary for early prevention of cardiovascular events during atorvastatin treatment.

J Cardiol 2004 Dec; 44(6): 233 - 242

Key Words

■Lipid modifying agents (atorvastatin)
■Insulin (resistance)

■Free radicals

■Hyperlipoproteinemia

東邦大学医学部附属佐倉病院 循環器センター, ^{*1}臨床検査医学, ^{*2}内科: 〒285-0841 千葉県佐倉市下志津564-1
Departments of Cardiovascular Center, ^{*1}Clinical Laboratory Medicine, ^{*2}Internal Medicine, Sakura Hospital, Toho University School of Medicine, Chiba

Address for correspondence: HITSUMOTO T, MD, Department of Cardiovascular Center, Sakura Hospital, Toho University School of Medicine, Shimoshizu 564-1, Sakura, Chiba 285-0841; E-mail: ddda@cc.rim.or.jp

Manuscript received May 31, 2004; revised August 10, 2004; accepted September 27, 2004

はじめに

高コレステロール血症は最も重要な冠危険因子の一つである。これに対してhydroxymethylglutaryl-CoA阻害薬として血中のコレステロール値を低下させるスタチンは冠イベントを有意に低下させることが明らかになった¹⁻³⁾。しかしながら、近年、スタチンによる抗動脈硬化作用の中には血中のコレステロール低下によらない血管に対して直接働く作用、いわゆる多面的効果があることがわかり^{4,5)}、現在までに同薬剤の血管内皮細胞⁶⁻⁸⁾、平滑筋細胞^{9,10)}、マクロファージ^{11,12)}などに対する複数の機序が報告されている。また、酸化ストレスは血管壁における内皮障害や平滑筋細胞の活性化を引き起こし、動脈硬化の進展および不安定化の誘因となることが指摘されており、スタチンによって血管壁における酸化ストレスを抑制することで、冠イベントを低下させる可能性も考えられている^{13,14)}。

一方、インスリン抵抗性は近年、我が国においても重要な冠危険因子となっている¹⁵⁻¹⁸⁾。この病因の一つとしてインスリン抵抗性が内皮細胞における酸化ストレスを介して内皮障害に関与する機序が考えられており^{19,20)}、我々も生体内酸化ストレスとインスリン抵抗性の間に密接な関係があることを報告した²¹⁾。さらに、アトルバスタチンは従来のスタチンに比べ血中のコレステロールを強力に低下させるとともに、インスリン抵抗性を改善させる作用も報告されている^{22,23)}。このような効果を考えると、本薬剤はインスリン抵抗性を併発する高コレステロール血症患者に対して酸化ストレスを効率よく改善させることが推測される。

そこで本研究は、アトルバスタチンの生体内酸化ストレス抑制効果をインスリン抵抗性の観点から検討し、インスリン抵抗性を合併する高コレステロール血症患者に対するアトルバスタチンの有用性について明らかにすることを目的とした。

対象と方法

1. 対象

2001年11月-2003年4月の間に当院に来院した抗高脂血症薬を投薬されていない高コレステロール血症患者40例〔総コレステロール(total cholesterol: TC)値 \geq 220mg/dl, 男性21例, 女性19例, 平均年齢 62 ± 11 歳〕に対して、アトルバスタチンを10mg/day投薬

し、12週間の観察を行った。インスリン抵抗性の指標としてhomeostasis assessment insulin resistance (HOMA-IR 値; 空腹時血糖値 \times 空腹時インスリン値/405)を求め²⁴⁾、Oimatsuら²⁵⁾の報告に基づき、投薬前の採血の結果、同値が1.73を超える場合、インスリン抵抗性ありと判断し、対象を非インスリン抵抗性群(非抵抗性群; 16例)、インスリン抵抗性群(抵抗性群; 24例)の2群に分け比較検討した。なお、HOMA-IR値は簡便なインスリン抵抗性の指標として数々の臨床研究に用いられているが、インスリン分泌が低下してくる糖尿病発症例においてはその意義を示さなくなることが知られている²⁶⁾。このため本研究における対象患者は糖尿病の既往がなく、日本糖尿病学会の診断基準に基づいた、空腹時血糖値が126mg/dl未満の症例とした。また、抗酸化作用が臨床上明らかに認められる薬剤(ビタミンCおよびE, カルベジロール)服用者および急性冠症候群症例は対象から除外した。また、本研究施行に際し患者本人に研究の趣旨を説明し、承諾の得られた症例のみを対象とした。

2. 方法

1) 冠危険因子

採血は前日の21時以降絶食とした空腹時に施行した。血清脂質値としてTC値、中性脂肪(triglyceride: TG)値、高比重リポ蛋白コレステロール(high-density lipoprotein cholesterol: HDL-C)値を測定し、低比重リポ蛋白コレステロール(low-density lipoprotein cholesterol: LDL-C)値はFriedewaldの式(TC - HDL-C - TG/5)より求めた²⁷⁾。喫煙歴は1日10本以上の習慣性喫煙のある患者とし、高血圧は降圧薬内服治療中か、収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上、またはその既往を持つ患者とした。肥満は日本肥満学会の判定基準に基づき肥満指数が25以上の患者と定義した^{28,29)}。

2) 酸化ストレスの評価

生体内酸化ストレスの指標として空腹時早朝尿から尿中8-iso-prostaglandin F₂ (U-8-iso)値を酵素免疫定量法により測定し、クレアチニン値で補正した値を求めた。U-8-isoは非酵素反応によって生成される脂質の過酸化物質である。科学的に安定なプロスタグランジン類で、細胞膜などの脂質二重層のリン脂質またはLDL粒子のリン脂質におけるアラキドン酸の過酸化

Table 1 Baseline clinical characteristics

	Non-IR group□ (n = 16)	IR group□ (n = 24) □	p value
Age(yr, mean ± SD) □	64 ± 10□	60 ± 12□	NS□
Sex(male/female) □	8/8□	13/11□	NS□
Coronary risk factors□	□	□	□
Smoking□	4/1(25) □	8/24(28) □	NS□
Hypertension□	12/1(75) □	20/24(83) □	NS□
Obesity(BMI ≥ 25) □	3/1(19) □	13/24(54) □	0.03□
Medication□	□	□	□
Calcium blocker□	7/1(44) □	15/24(63) □	NS□
ACE-inhibitor/AT blocker□	1/1(6) □	6/24(25) □	NS□
Beta-blocker□	3/1(19) □	2/24(8) □	NS□
History of ischemic heart disease	4/1(25) □	10/24(42)	NS

() %□

Non-IR = non insulin resistance; IR = insulin resistance; BMI = body mass index; ACE = angiotensin converting enzyme; AT = angiotensin .

反応によって生成され、ホスホリパーゼ A₂によって水解されたのち、血液中や組織液中に分布し尿中に移行するものであり、安定した生体内酸化ストレスの指標としてその臨床的有用性が認められている³⁰⁻³²).

3) 統計学的検討

データの数値は平均 ± 標準偏差で表記した。2群間の連続変数の比較はt検定を行い、比率の比較にはMann-Whitney U検定を用いた。相関関係の検定にはPearsonの相関係数を用い、多変量解析は重回帰分析により行った。なお、p < 0.05をもって有意差の判定とした。

結 果

1. 患者背景および血液データ

患者背景をTable 1に示す。2群間の年齢、性に差は認められなかった。冠危険因子に関しては、喫煙者や高血圧患者の割合は同等であったが、肥満者が非抵抗性群に比べ抵抗性群で有意に多く占めていた(54% vs 19%, p = 0.03)。一方、2群とも高血圧患者が多く含まれていたが、降圧薬の投薬内容にも差は認められなかった。また、虚血性心疾患の既往を有する患者も抵抗性群で多く占めていたが、統計学的な有意性はなかった。投薬前の血液データの比較をTable 2に示す。抵抗性群は非抵抗性群に比べ軽度の血糖値の上昇が認められ(107 ± 11 vs 102 ± 8mg/dl)、空腹時インスリン値は有意に高く(11.8 ± 4.4 vs 5.5 ± 3.1mU/l, p <

Table 2 Comparisons of serum parameters

	Non-IR group□ (n = 16)	IR group□ (n = 24) □	p value
FBS(mg/dl) □	102 ± 8 □	107 ± 11 □	NS□
IRI(μU/ml) □	5.5 ± 3.1□	11.8 ± 4.4 □	<0.0001□
HOMA-IR(FBS × IRI/405) □	4 ± 0.8□	3.1 ± 1.2□	<0.0001□
Lipid levels□	□	□	□
TC(mg/dl) □	257 ± 24 □	263 ± 31 □	NS□
LDL-C(mg/dl) □	162 ± 27 □	176 ± 29 □	NS□
Triglyceride(mg/dl) □	114 ± 47 □	172 ± 62 □	0.003□
HDL-C(mg/dl) □	72 ± 20	53 ± 12	0.0006

Values are mean ± SD.□

FBS = fasting blood sugar; IRI = immunoreactive insulin; HOMA-IR = homeostasis assessment insulin resistance; TC = total cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol. Other abbreviations as in Table 1.

0.0001), HOMA-IR値は有意に高値(3.1 ± 1.2 vs 1.4 ± 0.8, p < 0.0001)であった。脂質データに関しては、抵抗性群は非抵抗性群に比べTG値が有意に高値であり(172 ± 62 vs 114 ± 47mg/dl, p = 0.003), HDL-C値は有意に低値(53 ± 12 vs 72 ± 20mg/dl, p = 0.0006)であったが、TC値およびLDL-C値は2群ともほぼ同様の値を示した。投薬12週後の血清脂質値およびHOMA-IR値の推移をFigs. 1 - 上, 下, Fig. 2に示す。2群ともアトルバスタチン投薬により、TC値およびLDL-C値は有意に低下し、TG値も有意に低下したが、

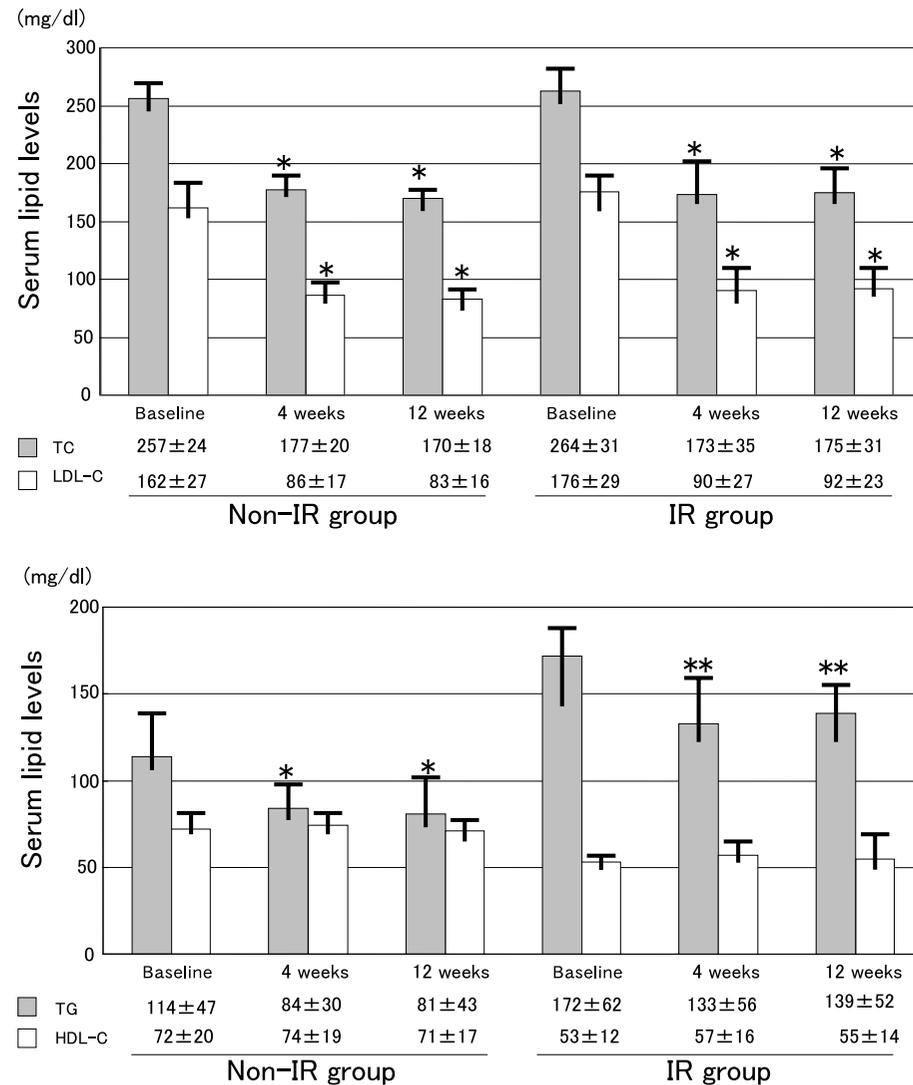


Fig. 1 Effects of atorvastatin treatment on serum cholesterol levels(*upper*) and triglyceride levels and high-density lipoprotein cholesterol levels(*lower*)

Upper: Total and low-density lipoprotein cholesterol levels were significantly reduced in both groups by administration of atorvastatin.

Data are mean ± SD. * $p < 0.0001$ vs baseline.

Lower: Triglyceride levels were significantly reduced in both groups by administration of atorvastatin. High-density lipoprotein cholesterol levels did not change in both groups.

Data are mean ± SD. * $p < 0.01$ vs baseline, ** $p = 0.02$ vs baseline.

Abbreviations as in Table 1.

HDL-C値は2群とも有意な変化を示さなかった。一方、HOMA-IR値に関しても2群ともアトルバスタチン投薬による有意な変化を示さなかった。

2. 尿中8-iso-prostaglandin F₂ 値の比較

投薬によるU-8-iso値の推移をFig. 3に示す。投薬前のU-8-iso値は抵抗性群で有意に高値であった。アト

ルバスタチン投薬により、2群ともにU-8-iso値は低下傾向を示したが、投薬12週後においても抵抗性群のU-8-iso値は有意に高値であった。LDL-C値の低下率およびTG値の低下率とU-8-iso値の低下率の相関関係をFig. 4に示す。LDL-Cの低下率とU-8-iso値の低下率には相関関係(相関係数 $r = -0.048$)は認められなかったが、TG値の低下率とU-8-iso値の低下率の間に

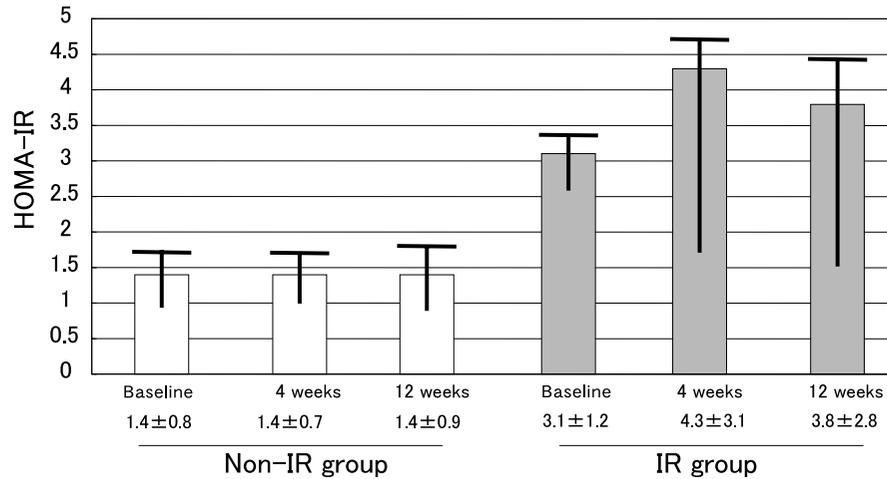


Fig. 2 Effects of atorvastatin treatment on insulin resistance

HOMA-IR used as the insulin resistance marker showed no significant change in both groups after administration of atorvastatin.

Data are mean ± SD.

Abbreviations as in Tables 1, 2.

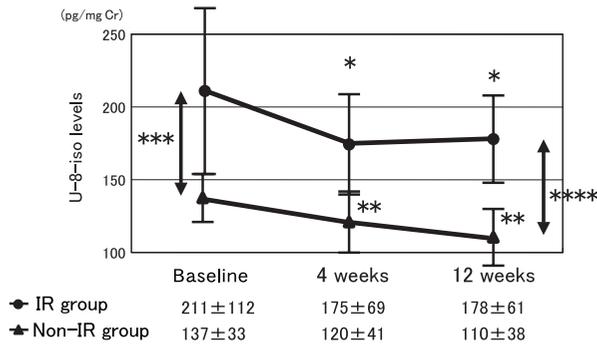


Fig. 3 Comparisons of inhibition of oxidant stress

The IR group had significantly higher U-8-iso levels than the non-IR group before administration of atorvastatin. U-8-iso levels were significantly reduced in both groups, but the IR group had significantly higher U-8-iso levels than the non-IR group after 12 weeks.

Data are mean ± SD. * $p < 0.05$ vs baseline, ** $p < 0.01$ vs baseline, *** $p = 0.01$, **** $p = 0.003$.

U-8-iso = urinary 8-iso-prostaglandin F_2 . Other abbreviations as in Table 1.

は有意な相関関係が認められた(相関係数 $r = 0.33$, $p = 0.04$).

3. 重回帰分析

従属変数である U-8-iso 値に対して脂質値 (LDL-C 値, TG 値, HDL-C 値), 肥満, HOMA-IR 値の 5 因子を説明変数として重回帰分析を行った。投薬前においては, TG 値が(標準回帰係数 = 0.35, $p = 0.04$; Table

3), 投薬 12 週後では HOMA-IR 値と TG 値が U-8-iso 値に対する独立した寄与因子として選択された(標準回帰係数 = 0.60, 0.59, $p < 0.0001$, $p = 0.0002$; Table 4)。

考 察

本研究は高コレステロール血症患者に対するアトルバスタチンの生体内酸化ストレス抑制効果をインスリン抵抗性の観点から明らかにすることを目的とした。アトルバスタチン投薬前において, インスリン抵抗性患者は非インスリン抵抗性患者に比べ, 酸化ストレスのマーカーである U-8-iso 値が有意に高値であった。アトルバスタチン投薬によりインスリン抵抗性患者の U-8-iso 値は有意に低下したが, インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR 値は有意な変動を示さず, 投薬 12 週の時点においても非インスリン抵抗性患者に比べ U-8-iso 値は有意に高値であった。さらに重回帰分析の結果, 投薬前においては TG 値が, 投薬 12 週後においては HOMA-IR 値と TG 値が U-8-iso 値に対する独立した寄与因子として選択された。一方, U-8-iso 値の低下率は LDL-C の低下率とは相関関係が認められず, TG 値の低下率と有意な相関関係が認められた。

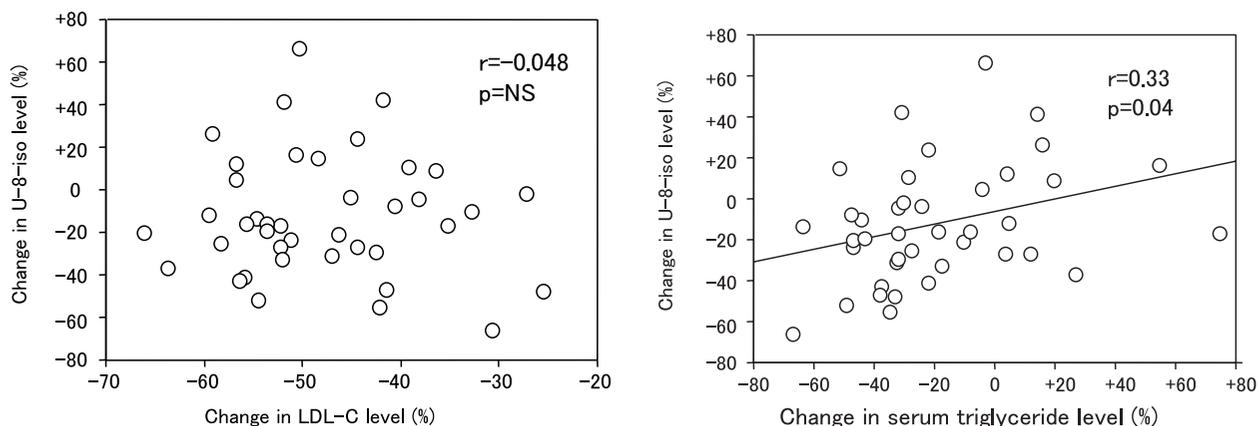


Fig. 4 Correlation between changes in low-density lipoprotein cholesterol levels(left), triglyceride levels(right) and changes in urinary 8-iso-prostaglandin F_2

Left: There was no significant correlation between changes in LDL-C level and U-8-iso level.

Right: There was a significant correlation between changes in triglyceride level and U-8-iso levels.

r = correlation coefficient. Other abbreviations as in Figs. 1, 3.

Table 3 Multiple regression analysis(before administration)

	Standard regression coefficient	t value	p value
X			
Triglyceride	0.35	2.0	0.04
LDL-C	0.26	1.8	-
HOMA-IR	0.24	1.4	-
Obesity	0.16	1.1	-
HDL-C	0.13	0.7	-
Y			
U-8-iso(actual value)			

Triglyceride level was the only independent variable for U-8-iso levels among the explanatory factors.

Correlation coefficient(R)=0.59, F value = 3.6, p = 0.01, (n = 40)

X = explanatory factors; Y = subordinate factor. Other abbreviations as in Tables 1, 2, Fig. 3.

1. アトルバスタチンの酸化ストレス抑制効果とインスリン抵抗性(NADPH オキシダーゼとの関連)

血管壁における酸化ストレスを引き起こす機序に関して現在までいくつかの経路が考えられている。中でもNADPH オキシダーゼは血管細胞における主要な活性酸素種の産生源であることが知られている³³⁻³⁵。アトルバスタチンが血管壁における酸化ストレスを抑制する機序においてもNADPH オキシダーゼ活性抑制の

Table 4 Multiple regression analysis(after 12 weeks)

	Standard regression coefficient	t value	p value
X			
HOMA-IR	0.60	6.0	< 0.0001
Triglyceride	0.59	4.2	0.0002
HDL-C	0.19	1.9	-
Obesity	0.15	1.6	-
LDL-C	0.01	0.1	-
Y			
U-8-iso(actual value)			

HOMA-IR and triglyceride levels were independent variables for U-8-iso levels among the explanatory factors.

Correlation coefficient(R)=0.85, F value = 17.2, p < 0.0001, (n = 40)

Abbreviations as in Tables 2, 3, Fig. 3.

関与が考えられており, Wassmannら³⁶)はラットを用いた *in vitro* および *in vivo* の実験において, アトルバスタチンがNADPH オキシダーゼによって形成されたアンジオテンシン 由来の血管平滑筋細胞における酸化ストレスを抑制することを報告し, Christら³⁷)はブタの冠動脈内皮を用いた実験で, 高血糖によって引き起こされたNADPH オキシダーゼ活性上昇による血管内皮上の活性酸素の形成をアトルバスタチンが抑制することを示している。一方, インスリン抵抗性は血管内皮における酸化ストレスを介して内皮機能障害に関与するとされている。Kashiwagiら³⁸)はインスリン抵

抗性下において血管内皮特異的にNO産生障害とNADPHオキシダーゼ活性による活性酸素の過剰産生を認め、さらにインスリンがNADPHオキシダーゼ活性化を上昇させうることを報告しており、インスリン抵抗性による内因性高インスリン血症が血管内皮におけるNADPHオキシダーゼ活性化による酸化ストレス亢進を介して内皮機能障害に関与する可能性を示している。本研究においてもインスリン抵抗性患者の酸化ストレスは非インスリン抵抗性患者に比べ有意に亢進していた。このことから血管内皮におけるNADPHオキシダーゼ活性を介したインスリン抵抗性の関与が、高コレステロール血症患者の酸化ストレスに対しても重要な役割をなしているものと考えられる。

一方、本研究においてアトルバスタチン投薬によりインスリン抵抗性患者の酸化ストレスは抑制されたものの、インスリン抵抗性自体は改善されなかった。アトルバスタチンのインスリン抵抗性に対する作用に関しては、インスリン抵抗性を改善したという報告^{22,23)}がある一方、改善しなかったとの報告もあり^{39,40)}、一定の見解を得ていない。インスリン抵抗性を改善したという報告に関しては、対象患者やインスリン抵抗性の評価方法が本研究とは異なるため単純には比較できないが、本研究結果から考えると、アトルバスタチンの生体内酸化ストレス低下作用は、血管壁におけるNADPHオキシダーゼ活性抑制を介するものの、インスリン抵抗性を直接抑制する機序ではないものと推測される。

近年、相ついでアトルバスタチンの心血管イベント抑制効果を証明した臨床試験の結果が発表されており⁴¹⁻⁴⁴⁾、中でもMIRACL試験においてはアトルバスタチン投薬わずか16週で有意な二次予防効果が認められている。本研究結果においても投薬期間が12週と短期間にもかかわらず、有意な生体内酸化ストレス抑制効果が認められている。このことはMIRACL試験の結果を支持する一つの有力な根拠を示すものと思われる。一方で、アトルバスタチン投薬12週後においても、インスリン抵抗性患者のU-8-iso値が非インスリン抵抗性患者に比べ有意に高値であったことや、HOMA-IR値がU-8-iso値に対する独立した寄与因子として選択されたことから考えると、アトルバスタチン投薬と並行して食事、運動、薬物療法を含めたインスリン抵抗性を積極的に改善する治療を行うことによ

り、早期から強力な心血管イベント抑制効果が期待できるものと考えられる。

2. レムナントと酸化ストレス

インスリン抵抗性の病態下における脂質代謝異常は通常、高コレステロール血症よりもむしろ高TG血症や低HDL-C血症がその特徴として挙げられている^{45,46)}。本研究においてもインスリン抵抗性患者は非インスリン抵抗性患者と血清コレステロール値はほぼ同等の値であったものの、軽度の高TG血症と低HDL-C血症が認められていた。一方、高コレステロール血症とともに高TG血症が同時に認められる場合、動脈硬化惹起性の強いレムナントリポ蛋白の存在が強く示唆される。レムナントリポ蛋白はマクロファージを泡沫化する作用⁴⁷⁾のほか、内皮機能障害を引き起こすことが報告されている^{48,49)}、Doiら⁵⁰⁾も培養内皮細胞を用いた実験において、レムナントリポ蛋白が血管内皮細胞内の酸化ストレスを亢進させることにより内皮機能障害を引き起こすとしている。したがって、本研究において投薬前においてコレステロール値ではなくTG値がU-8-iso値に対する独立した寄与因子として選択されたことは、高コレステロール血症ではコレステロール以上にレムナントリポ蛋白が生体の酸化ストレスに対して重要な役割をなしているものと理解できる。さらに、投薬後においてもTG値の独立した寄与因子としての位置づけは失われず、スタチン治療後において、よりTG値(レムナントリポ蛋白)を低下させる治療の必要性を示しているものと考えられる。

いうまでもなく、アトルバスタチンの第1の効果は強力なコレステロール低下作用である。高コレステロール血症は酸化ストレスの要因の一つであることから³¹⁾、少なくとも本研究結果から得られた酸化ストレス抑制効果の一部は血中のコレステロール低下によるものであると思われる。しかしながら本研究においては、U-8-iso値の低下率がLDL-Cの低下率と相関関係が認められず、むしろTG値の低下率と相関が認められた。したがって、生体の酸化ストレスに対しては、他のスタチン製剤に比べTG値を低下させる働きの強いアトルバスタチンの特性³¹⁾がコレステロール低下作用以上に重要な意味を持っているものと思われる。

3. 本研究の限界

本研究はインスリン抵抗性の指標としてHOMA-IR値を用いた。生体のインスリン抵抗性の評価法としてはグルコースクランプ法が現在最も信頼できる方法であるが、手技が煩雑なため、今回の臨床研究においては、より簡易で、信頼性のあるHOMA-IR値を用いてインスリン抵抗性の評価を行った。また今回、レムナントの存在をTG値で評価したが、今後はレムナント様コレステロールやリポ蛋白ディスク電気泳動、アポ蛋白などの所見を含めて、アトルバスタチンのレムナント低下作用と酸化ストレス抑制効果の関連について、より詳細に検討していく必要がある。さらに、本研究は単施設の少数例での検討であり、今後我が国における高コレステロール血症患者に対するインスリ

ン抵抗性を指標にしたアトルバスタチンを含む各種薬剤の有効性を検証する大規模な臨床試験の実施が望まれる。

結 論

インスリン抵抗性は高コレステロール血症患者の酸化ストレスに対して重要な役割を果たしているものと思われた。一方、アトルバスタチン投与によりインスリン抵抗性患者の酸化ストレスは抑制されたものの、インスリン抵抗性自体は改善しなかった。より長期間の検討が必要であると思われるが、同薬剤投与と並行して、インスリン抵抗性を積極的に改善する治療を行うことで、早期からの強力な心血管イベント抑制効果が期待できるものと考えられた。

要 約

目 的: スタチン製剤の一つであるアトルバスタチンの生体内酸化ストレス抑制効果をインスリン抵抗性の観点から検討した。

方 法: 糖尿病の既往のない高コレステロール血症患者40例(男性21例, 女性19例, 平均年齢 62 ± 11 歳)に、アトルバスタチン10mg/dayを投薬した(薬剤投与期間12週)。Homeostasis assessment insulin resistance(HOMA-IR値; 空腹時血糖値 \times 空腹時インスリン値/405)をインスリン抵抗性のマーカーとして用い、同値を1.73で、対象をインスリン抵抗性群(抵抗性群; 24例)、インスリン非抵抗性群(非抵抗性群; 16例)の2群に分け比較検討した。また、尿中の8-iso-prostaglandin F₂(U-8-iso)値を生体の酸化ストレスマーカーとして用いた。

結 果: 投薬前における抵抗性群のU-8-iso値は非抵抗性群に比べ有意に高値であった(211 ± 112 vs 137 ± 33 pg/mg Cr, $p = 0.01$)。低比重リポ蛋白コレステロール値, 中性脂肪値, U-8-iso値はアトルバスタチン投薬により両群とも有意に低下したが、投薬12週後のU-8-iso値は非抵抗性群に比べ抵抗性群で有意に高値であり(178 ± 61 vs 110 ± 38 pg/mg Cr, $p = 0.003$)、HOMA-IR値は両群とも投薬による有意な変化を示さなかった。投薬12週後における重回帰分析の結果、HOMA-IR値と中性脂肪値がU-8-iso値に対する独立した寄与因子として選択された(標準回帰係数 = 0.60, 0.59, $p < 0.0001$, $p = 0.0002$)。

結 論: インスリン抵抗性は高コレステロール血症患者の酸化ストレスに対して重要な役割を果たしているものと思われた。一方、アトルバスタチンはインスリン抵抗性を合併する高コレステロール血症患者の酸化ストレスを抑制したものの、インスリン抵抗性自体は改善させなかった。同薬剤投与と並行して、インスリン抵抗性を積極的に改善することで、早期から強力な心血管イベント抑制効果が期待できるものと考えられた。

J Cardiol 2004 Dec; 44(6): 233-242

文 献

1) Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB: Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: The

Framingham Study. JAMA 1986; 256: 2835-2838

2) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, West of Scotland Coronary Prevention Study Group: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hyper-

- cholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1301 - 1307
- 3) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S) *Lancet* 1994; **344**: 1383 - 1389
 - 4) Takemoto M, Liao JK: Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; **21**: 1712 - 1719
 - 5) Maron DJ, Fazio S, Linton MF: Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; **101**: 207 - 213
 - 6) Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT: The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 1 - 10
 - 7) Koh KK: Effects of statins on vascular wall: Vasomotor function, inflammation, and plaque stability. *Cardiovasc Res* 2000; **47**: 648 - 657
 - 8) Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, Mildner-Rihm C, Adler K, Tiemann M, Rutten H, Fichtlscherer S, Martin H, Zeiher AM: HMG-CoA reductase inhibitors(statins)increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest* 2001; **108**: 391 - 397
 - 9) Negre-Aminou P, van Vliet AK, van Erck M, van Thiel GC, van Leeuwen RE, Cohen LH: Inhibition of proliferation of human smooth muscle cells by various HMG-CoA reductase inhibitors: Comparison with other human cell types. *Biochim Biophys Acta* 1997; **1345**: 259 - 268
 - 10) Chen H, Ikeda U, Shimpo M, Shimada K: Direct effects of statins on cells primarily involved in atherosclerosis. *Hypertens Res* 2000; **23**: 187 - 192
 - 11) Sakai M, Kobori S, Matsumura T, Biwa T, Sato Y, Takemura T, Hakamata H, Horiuchi S, Shichiri M: HMG-CoA reductase inhibitors suppress macrophage growth induced by oxidized low density lipoprotein. *Atherosclerosis* 1997; **133**: 51 - 59
 - 12) Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglic SJ, Fukumoto Y, Furukawa Y, Shiomi M, Schoen FJ, Libby P: An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 2001; **103**: 276 - 283
 - 13) Fontaine D, Otto A, Fontaine J, Berkenboom G : Prevention of nitrate tolerance by long-term treatment with statins. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; **17**: 123 - 128
 - 14) Inoue T, Takayanagi K, Hayashi T, Morooka S : Fluvastatin attenuates nitrate tolerance in patients with ischemic heart disease complicating hypercholesterolemia. *Int J Cardiol* 2003; **90**: 181 - 188
 - 15) Matsumoto K, Kizaki Y, Fukae S, Tomihira M, Sera Y, Ueki Y, Tominaga T, Miyake S: Insulin resistance and coronary risk factors in Japanese type 2 diabetic patients with definite coronary artery disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; **51**: 181 - 186
 - 16) Kobayashi H, Nakamura T, Miyaoka K, Nishida M, Funahashi T, Yamashita S, Matsuzawa Y: Visceral fat accumulation contributes to insulin resistance, small-sized low-density lipoprotein, and progression of coronary artery disease in middle-aged non-obese Japanese men. *Jpn Circ J* 2001; **65**: 193 - 199
 - 17) Hitsumoto T, Yoshinaga K, Sakurai T, Aoyagi K, Matsumoto J, Iizuka T, Kaku M, Sugiyama Y, Kanai M, Uchi T, Noike H, Ohsawa H, Watanabe H, Shirai K: Clinical significance of preheparin serum lipoprotein lipase mass in normocholesterolemic patients with coronary artery disease. *J Cardiol* 2002; **40**: 1 - 9(in Jpn with Eng abstr)
 - 18) 櫃本孝志, 吉永国土, 青柳兼之, 櫻井岳史, 飯塚卓夫, 松本 淳, 賀来美千久, 杉山祐公, 金井正仁, 野池博文, 大沢秀文, 白井厚治: 初期冠動脈硬化病変進展とインスリン抵抗性の関連について: 血管内超音波による検討. *日冠疾会誌* 2003; **9**: 6 - 11
 - 19) Shinozaki K, Kashiwagi A, Nishio Y, Okamura T, Yoshida Y, Masada M, Toda N, Kikkawa R: Abnormal biopterin metabolism is a major cause of impaired endothelium-dependent relaxation through nitric oxide/O₂-imbalance in insulin-resistant rat aorta. *Diabetes* 1999; **48**: 2437 - 2445
 - 20) Kashiwagi A, Shinozaki K, Nishio Y, Okamura T, Toda N, Kikkawa R: Free radical production in endothelial cells as a pathogenetic factor for vascular dysfunction in the insulin resistance state. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; **45**: 199 - 203
 - 21) Hitsumoto T, Iizuka T, Takahashi M, Yoshinaga K, Matsumoto J, Shimizu K, Kaku M, Sugiyama Y, Sakurai T, Aoyagi K, Kanai M, Noike H, Ohsawa H, Watanabe H, Shirai K: Relationship between insulin resistance and oxidative stress in vivo. *J Cardiol* 2003; **42**: 119 - 127(in Jpn with Eng abstr)
 - 22) Paolisso G, Barbagallo M, Petrella G, Ragno E, Barbieri M, Giordano M, Varricchio M: Effects of simvastatin and atorvastatin administration on insulin resistance and respiratory quotient in aged dyslipidemic non-insulin dependent diabetic patients. *Atherosclerosis* 2000; **150**: 121 - 127
 - 23) Mangaloglu L, Cheung RC, Van Iderstine SC, Taghibiglou C, Pontrelli L, Adeli K: Treatment with atorvastatin ameliorates hepatic very-low-density lipoprotein overproduction in an animal model of insulin resistance, the fructose-fed Syrian golden hamster: Evidence that reduced hypertriglyceridemia is accompanied by improved hepatic insulin sensitivity. *Metabolism* 2002; **51**: 409 - 418
 - 24) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; **28**: 412 - 419
 - 25) Oimatsu H, Saitoh S, Ura N, Shimamoto K: A practical index for evaluation of insulin resistance. *J Japan Diab Soc* 2000; **43**: 205 - 213(in Jpn with Eng abstr)
 - 26) DeFronzo RA: Pathogenesis of type 2 non-insulin dependent diabetes mellitus: A balanced overview. *Diabetologia* 1992; **35**: 389 - 397
 - 27) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; **18**: 499 - 502
 - 28) 松澤祐次, 井上修二, 池田義雄, 坂田利家, 齊藤 康, 佐藤祐造, 白井厚治, 大野 誠, 宮崎 滋, 徳永勝人, 深川光司, 山之内国男, 中村 正: 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準. *肥満研究* 2000; **6**: 18 - 28
 - 29) 吉池信男, 西 信雄, 松島松翠, 伊藤千賀子, 池田義雄, 榎原英俊, 吉永英世, 小倉 浩, 小峰慎吾, 佐藤祐造, 佐藤則之, 佐々木 陽, 藤岡滋典, 奥 淳治, 雨宮禎子, 坂田利家, 井上修二: Body Mass Indexに基づく肥満の程度と糖尿病, 高血圧, 高脂血症の危険因子との関連: 多施設共同研究による疫学的検討. *肥満研究* 2000; **6**: 4 - 17

- 30) Reilly M, Delanty N, Lawson JA, FitzGerald GA: Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers. *Circulation* 1996; **94**: 19 - 25
- 31) Reilly MP, Pratico D, Delanty N, DiMinno G, Tremoli E, Rader D, Kapoor S, Rokach J, Lawson J, FitzGerard GA: Increased formation of distinct F2 isoprostanes in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; **98**: 2822 - 2828
- 32) Pratico D, Iuliano L, Mauriello A, Spagnoli L, Lawson JA, Rokach J, Maclouf J, Violi F, FitzGerald GA: Localization of distinct F2-isoprostanes in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997; **100**: 2028 - 2034
- 33) Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW: Angiotensin stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994; **74**: 1141 - 1148
- 34) Azumi H, Inoue N, Takeshita S, Rikitake Y, Kawashima S, Hayashi Y, Itoh H, Yokoyama M: Expression of NADH/NADPH oxidase p22phox in human coronary arteries. *Circulation* 1999; **100**: 1494 - 1498
- 35) Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M: NAD(P)H oxidase: Role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000; **86**: 494 - 501
- 36) Wassmann S, Laufs U, Muller K, Konkol C, Ahlbory K, Baumer AT, Linz W, Bohm M, Nickenig G: Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; **22**: 300 - 305
- 37) Christ M, Bauersachs J, Liebetrau C, Heck M, Gunther A, Wehling M: Glucose increases endothelial-dependent superoxide formation in coronary arteries by NAD(P)H oxidase activation: Attenuation by the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor atorvastatin. *Diabetes* 2002; **51**: 2648 - 2652
- 38) Kashiwagi A, Shinozaki K, Nishio Y, Maegawa H, Maeno Y, Kanazawa A, Kojima H, Haneda M, Hidaka H, Yasuda H, Kikkawa R: Endothelium-specific activation of NAD(P)H oxidase in aortas of exogenously hyperinsulinemic rats. *Am J Physiol* 1999; **277**: E976 - E983
- 39) Malik J, Melenovsky V, Wichterle D, Haas T, Simek J, Ceska R, Hradec J: Both fenofibrate and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipidaemia (fenofibrate versus atorvastatin trial - FAT). *Cardiovasc Res* 2001; **52**: 290 - 298
- 40) Watts GF, Barrett PH, Ji J, Serone AP, Chan DC, Croft KD, Loehrer F, Johnson AG: Differential regulation of lipoprotein kinetics by atorvastatin and fenofibrate in subjects with the metabolic syndrome. *Diabetes* 2003; **52**: 803 - 811
- 41) Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS, for the Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators: Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Eng J Med* 1999; **341**: 70 - 76
- 42) Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T, Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering(MIRACL)Study Investigators: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The MIRACL study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; **285**: 1711 - 1718
- 43) Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, Demitriadis DS, Kontopoulos AG: Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention: The GREEK Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation(GREACE)study. *Curr Med Res Opin* 2002; **18**: 220 - 228
- 44) Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT investigators: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm(ASCOT-LLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; **361**: 1149 - 1158
- 45) Reaven GM: Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; **37**: 1595 - 1607
- 46) Kaplan NM: The deadly quartet: Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; **149**: 1514 - 1520
- 47) Ishibashi S, Yamada N, Shimano H, Mori N, Mokuno H, Gotohda T, Kawakami M, Murase T, Takaku F: Apolipoprotein E and lipoprotein lipase selected from human monocyte-derived macrophages modulate very low density lipoprotein uptake. *J Biol Chem* 1990; **265**: 3040 - 3047
- 48) Funada J, Sekiya M, Hamada M, Hiwada K: Postprandial elevation of remnant lipoprotein leads to endothelial dysfunction. *Circ J* 2002; **66**: 127 - 132
- 49) Inoue T, Uchida T, Kamishirado H, Sakuma M, Sakai Y, Takayanagi K, Hayashi T, Morooka S: Possible relationship between insulin resistance and remnant-like lipoprotein particles in coronary endothelial dysfunction. *Clin Cardiol* 2002; **25**: 532 - 536
- 50) Doi H, Kugiyama K, Oka H, Sugiyama S, Ogata N, Koide SI, Nakamura SI, Yasue H: Remnant lipoproteins induce proatherothrombogenic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism. *Circulation* 2000; **102**: 670 - 676
- 51) Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia(the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998; **81**: 582 - 587