

に陥らせる。我々は、メトホルミンが糖尿病性腎症尿細管細胞の低酸素状態を回復し、腎保護的に作用することを明らかにした (*Diabetes* 60, 981-992, 2011)。また最近、ゲンタマイシン腎障害 (*Kidney Int* 77, 861-869, 2010)、虚血腎 (*Am J Physiol Renal Physiol* 301: F1346-1357, 2011) に対するメトホルミンの腎保護効果が報告されている。そこで本研究は、メトホルミンが尿細管細胞の低酸素耐性を誘導し、造影剤腎症において保護的に作用するという仮説を立て、造影剤腎症の病態機構の解明とともに、メトホルミン効果について検討した。

[研究方法]

1. 動物：6週齢雄 Sprague Dawley (SD) rat に Streptozotocin 65 mg/kg を腹腔内投与し、糖尿病モデルラットを作成した。
2. メトホルミン治療：1週間後血糖上昇 (380 ± 95 mg/dl) を確認後、7週齢 STZ 誘発糖尿病 SD rat に対して、metformin (230 mg/kg/day) 混餌を2週間投与した。
3. 造影剤腎症の作成：9週齢の正常血糖・無治療対照群と糖尿病メトホルミン治療群に対して、indometacin (10mg/kg)、L-NAME (10mg/kg)、造影剤 Ioversol (2.9g/kg) を投与し、24時間後の腎機能、腎組織学的検討を行った。

10) 造影剤腎症におけるメトホルミン効果についての検討

研究代表者 滝山 由美

[研究の背景と目的]

造影剤腎症とは、造影剤の血管内投与後3日以内に血清クレアチニンが25%以上、あるいは0.5 mg/dl以上の増加を引き起こす腎機能障害である。入院中に生じる腎不全原因疾患の第3位であり、特に緊急PCI後では3割近い発症が報告されている。尿細管に取り込まれ血中濃度の数十倍に濃縮された造影剤による直接的尿細管細胞毒性とともに、皮質に比較して低酸素状態下にある腎髄質の血流低下を引き起こすことにより、尿細管再吸収能低下に引き続き糸球体濾過が減少し、急性腎不全となる。腎血流量低下機序としては、adenosine、angiotensin II等の血管収縮作動性物質とNitric Oxide等の血管拡張作動性物質の生成不均衡、また活性酸素種(ROS)の関与も考えられている。造影剤による腎血流低下は、再吸収・分泌を担い元来酸素需要が高い尿細管細胞を、容易に虚血・低酸素状態

[結果]

1. 糖尿病メトホルミン治療群では、造影剤投与前血漿クレアチニン値が対照群に比し、高値の傾向が認

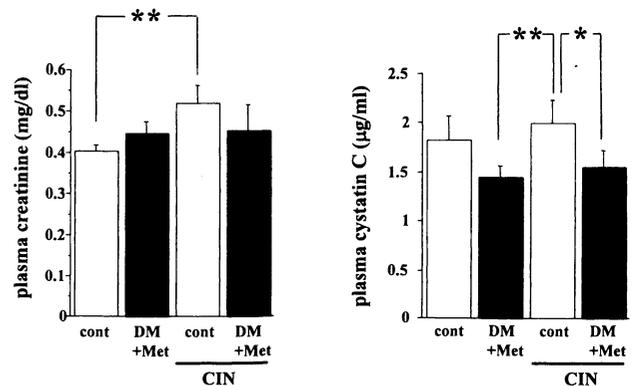


Figure 1. Effects of metformin on renal function in contrast-induced nephropathy.

** , p<0.01, * , p<0.05

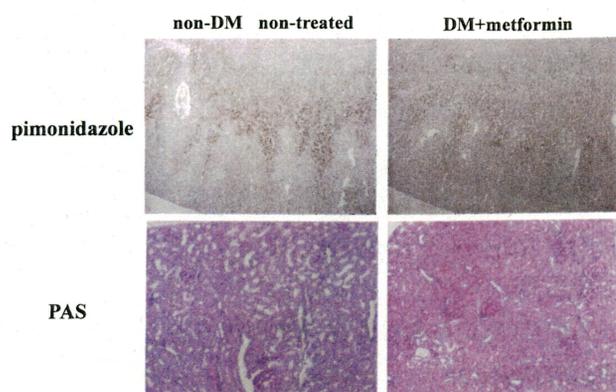


Figure 2. Effects of metformin on tubular injury in contrast-induced nephropathy.

細管細胞 basolateral membrane 上の organic cation transporter (OCT) 2 を介したクレアチニン取り込みに対する、メトホルミンの競合的阻害作用の結果生じるクレアチニン分泌低下によることが推測された。クレアチニン値と異なり、Cystatin C 値では造影剤投与後の腎機能低下が明らかではなかった為、現在、造影剤腎症における両腎機能指標の整合性の検討と、メトホルミン投与量を増量し、その濃度依存性と安全性について、更にはヒト近位尿管上皮培養細胞 (HRPTEC) を用い、OCT2 を介したメトホルミンの競合的阻害作用について検証中である (平成 24 年度「独創性のある生命科学研究」研究課題「造影剤腎症におけるメトホルミン効果についての検討 その 2」)。

[結 語]

メトホルミン投与は糖尿病モデルラットにおいて、造影剤腎症耐性を示した。メトホルミンは、腎組織内低酸素状態、尿管障害を改善し、腎保護的に作用した。

- められた (0.40 ± 0.02 vs 0.45 ± 0.3 mg/dl) (Figure 1)。
2. 造影剤投与後血漿クレアチニンは、対照群では有意に上昇したが (0.52 ± 0.05 mg/dl)、メトホルミン治療群では、上昇は認められなかった (0.45 ± 0.06 mg/dl) (Figure 1)。
 3. 血漿 Cystatin C は、糖尿病メトホルミン治療群では対照群に比較して低値を示し、造影剤投与後の上昇は両群ともに認められなかった (Figure 1)。
 4. 糖尿病メトホルミン治療群は正常血糖対照群に比較して、血糖高値にもかかわらず (HbA1c 3.05 ± 0.24 vs 4.65 ± 0.52)、低酸素マーカー pimonidazole 染色が軽度であった (Figure 2)。
 5. 糖尿病メトホルミン治療群では、対照群に比較して尿管障害が軽度であった (Figure 2)。

[考 察]

STZ 誘発糖尿病 SD rat のメトホルミン治療群においては、メトホルミンによる血糖改善効果が無いにも関わらず、造影剤投与後の pimonidazole 染色と尿管障害は正常血糖対照群に比較して軽度であった。このことから、造影剤腎症に対して、メトホルミンは血糖降下作用非依存的に、腎組織内低酸素状態、尿管障害を改善して、腎保護的に作用することが示唆された。更に、メトホルミン治療群では、造影剤投与前血漿クレアチニン値は、対照群に比し軽度高値を呈したが、血漿 Cystatin C 値は低値であった。この二つの腎機能指標の相違より、メトホルミン治療群に認められた造影剤投与前血漿クレアチニン値の軽度高値は、近位尿