

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム (2015.2) 15,1:49-51.

平成24・25 年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題 1) 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)

滝山 由美

依頼稿 (報告)

平成 24・25 年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題

1) 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)

研究代表者 滝山 由美

【目的】

造影剤腎症は、造影剤投与後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。尿細管に取り込まれ濃縮された造影剤による直接的細胞毒性と、生理的低酸素状態にある腎髄質の血流減少による尿細管再吸収能低下に引き続き、糸球体濾過が減少し、急性腎障害となる。我々は、最近メトホルミンが糖尿病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とした¹⁾ (Diabetes 60, 2011)。そこで、造影剤腎症においてメトホルミンが尿細管細胞の低酸素耐性を誘導し、腎保護的に作用するという仮説を立て、前年度は Streptozotocin 誘発1型糖尿病モデルラットを用い、造影剤腎症に対するメトホルミンの腎保護効果について確認した²⁾。

本研究では、日常診療において、メトホルミン投与適応症例となる2型糖尿病における造影剤腎症に対するメトホルミンの腎保護効果について、Zucker diabetic fatty(ZDF)ラットを用い検討した。

【方法】

1. 動物: 2型糖尿病モデルラットとして、7週齢雄 ZDF rat を用いた。2. メトホルミン治療: 7週齢 ZDF rat に対して、2週間 metformin (300mg/kg/day) 混餌投与した。3. 造影剤腎症の作成: 9週齢 ZDF rat の無治療群と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。

【結果】

1. ZDF rat メトホルミン治療群は、無治療群に比較し、随時血糖 (358.5 ± 27.42 vs. 208.5 ± 93.19 , $p < 0.01$)、HbA1c (4.35 ± 0.38 vs. 3.48 ± 0.39 , $p < 0.01$) ともに有意に減少した。2. ZDF rat 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非投与群に比し、高めの傾向が認められた (0.494 ± 0.064 vs. 0.553 ± 0.144) (図 1A)。3. ZDF rat 無治療群では、造影剤投与後血漿クレアチニンは上昇したが有意差は無く、またメトホルミン治療群では上昇は認められなかった (図 1A) が、造影剤投与前後でのクレアチンの上昇率はメトホルミン治療群で小さい傾向が認められた (0.111 ± 0.119 vs. 0.057 ± 0.152) (図 1B)。4. ZDF rat メトホルミン治療群では、尿中アルブミン排泄量の減少傾向が認められた (図 1C)。5. ZDF rat メトホルミン治療群では、低酸素マーカー pimonidazole 染色が軽度であった (図 2)。

【考察】

本研究では、糖尿病治療薬メトホルミン治療群において、造影剤投与による血清クレアチニン値の有意な上昇は認められず、更にメトホルミン治療群においては尿中アルブミン排泄も減少しており、メトホルミンが腎保護的に作用することが明らかとなった。また、1型糖尿病モデルマウスである Streptozotocin 誘発糖尿病マウスに比較し²⁾、ZDF ラット無治療群においても、造影剤腎症は明らかではなかった。この理由としては、ZDF ラット無治療群では既に存在する尿細管低酸素状態が、'preconditioning ischemic condition' として、腎保護的に作用している可能性も示唆される。

日常臨床では、メトホルミンは造影剤投与時、造影剤腎症による急性腎不全から乳酸アシドーシスを起こす危険性を考慮し内服中止となるが、メトホルミンに

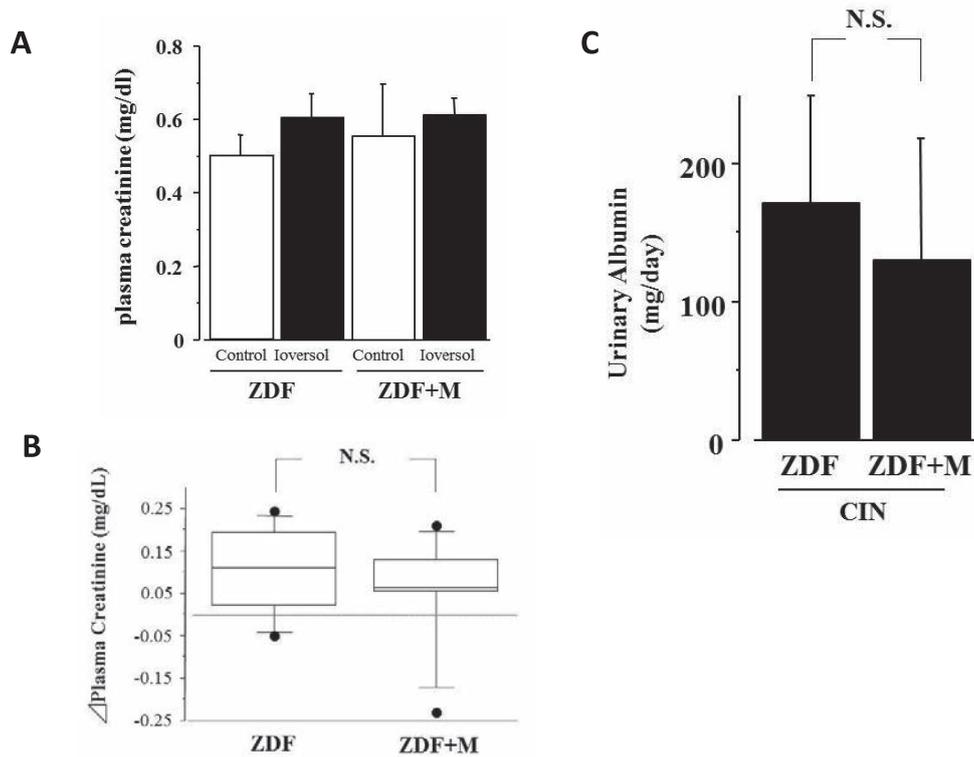


図1 2型糖尿病モデル ZDF ラットにおける造影剤腎症に対するメトホルミンの効果
 ZDF ラットでは、造影剤投与による血清クレアチニン値の上昇は有意ではなく (A)、またメトホルミン治療群 (+ M) では造影剤投与前後のクレアチン上昇値 (B)、また尿中アルブミン (C) は無治療群に比較し、減少傾向にある。

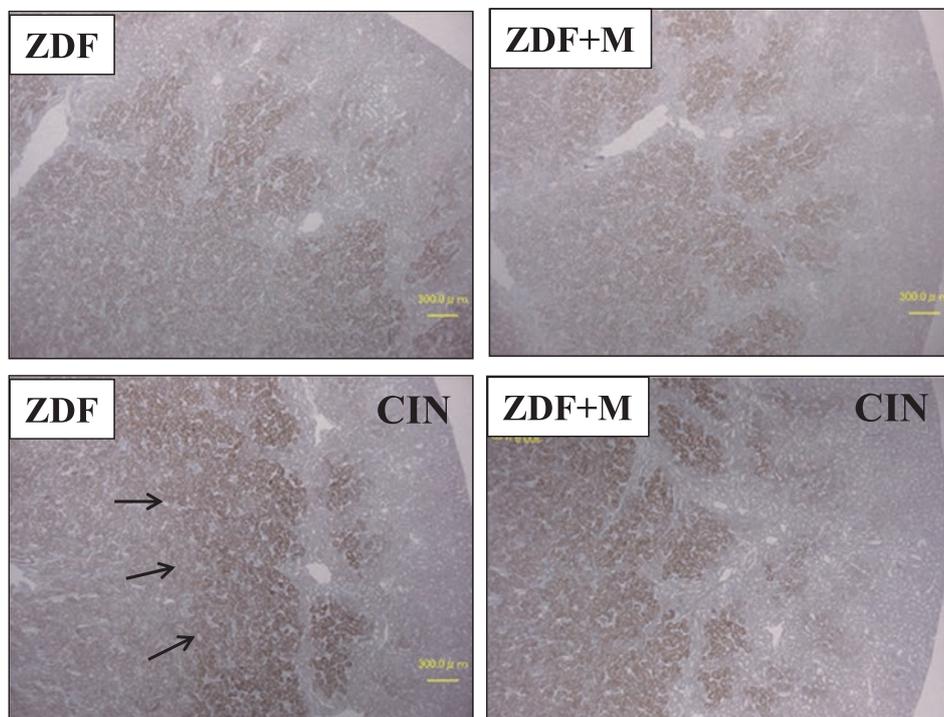


図2 ZDF ラットにおける腎臓低酸素状態に対するメトホルミンの効果
 造影剤腎症 (CIN) 群では、低酸素マーカー pimonidazole の皮髄領域の染色増強 (↑) が認められるが、メトホルミン治療群 (+M) では減少している (3,3'-Diamino Benzidine 染色)。

よる乳酸アシドーシス発症の危険性については、その発症頻度が他の抗糖尿病薬と差が無いことから、いまだ明らかとはなっていない³⁾。一方、メトホルミン投与が種々の臓器の虚血性病態に対し、多面的な効果を介し、保護的に作用することが明らかとなりつつある。心筋虚血に対しては、メトホルミンがFOXO3を抑制し、活性型Caspase 3であるcleaved typeを減少させ、アポトーシスを減弱することにより保護的に作用し⁴⁾、また、メトホルミン、AICAR、運動などAMPK活性作用を有する治療後のラット心臓を用いたmicroarray analysisでは、心保護的経路に参与する遺伝子の変化が報告されている⁵⁾。更に最近、SDラットにメトホルミン50mg/kgを3週間腹腔内投与後、中大脳動脈永久的閉塞時には、治療群では脳梗塞巣が小さく、また神経障害の改善が良好であり、その作用機序としてNF- κ Bを介した炎症機構の抑制が報告されている⁶⁾。更にメトホルミンによるNitric Oxide依存的な皮膚移植片生着率の改善作用なども知られている⁷⁾。今回の結果より、現医療現場とは相反し、造影剤腎症保護を目的としたメトホルミン治療の可能性が示唆される。現在、その臨床応用のため、糖尿病状態での造影剤腎症発症機序とメトホルミンのpleiotropic effectsについての詳細な検討を進めている。

【文 献】

- 1) Takiyama Y, Harumi T, Watanabe J, Fujita Y, Honjo J, Shimizu N, Makino Y, Haneda M. Tubular injury in a rat model of type 2 diabetes is prevented by metformin: a possible role of HIF-1 α expression and oxygen metabolism. *Diabetes* 60, 981-992 (2011).
- 2) Takiyama Y. Effects of Metformin on Contrast-Induced Nephropathy. *Asahikawa Medical University Research Bulletin* 13, 61-62 (2013).
- 3) Richy FF, Sabidó-Espin M, Guedes S, Corvino FA, Gottwald-Hostalek U. Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 37: 2291 – 2295 (2014).
- 4) Elmadhun NY, Sabe AA, Lassaletta AD, Chu LM, Sellke FW. Metformin mitigates apoptosis in ischemic myocardium. *J Surg Res* 192,50-58(2014)
- 5) Solskov L, Magnusson NE, Kristiansen SB, Jessen N, Nielsen TT, Schmitz O, Bøtker HE, Lund S. Microarray expression analysis in delayed cardioprotection: the effect of exercise, AICAR, or metformin and the possible role of AMP-activated protein kinase (AMPK). *Mol Cell Biochem* 369, 353-362(2012).
- 6) Zhu XC1, Jiang T, Zhang QQ, Cao L, Tan MS, Wang HF, Ding ZZ, Tan L, Yu JT. Chronic Metformin Preconditioning Provides Neuroprotection via Suppression of NF- κ B-Mediated Inflammatory Pathway in Rats with Permanent Cerebral Ischemia. *Mol Neurobiol* 2014 A [Epub ahead of print]
- 7) Taleb S, Moghaddas P, Rahimi Balaei M, Taleb S, Rahimpour S, Abbasi A, Ejtemaei-Mehr S, Dehpour AR. Metformin improves skin flap survival through nitric oxide system. *J Surg Res* 2014 [Epub ahead of print]