

## スタチンがMIBG集積に及ぼす効果について

松木 晃*	能澤 孝*	五十嵐典士*
傍島 光男*	大堀 高志*	鈴木 崇之*
藤井 望*	井上 博*	

## 【背景および目的】

糖尿病 (DM) の合併症の一つに自律神経障害がある。DM患者では有意な冠動脈病変がないにもかかわらず心臓MIBG集積が低下するという報告がある。DMによる神経障害の要因の一つとして酸化ストレスの増大が考えられている。高血糖状態では、活性酸素の増大が生じ、発生した活性酸素は直接または微小血管障害を介して神経障害を引き起こすと考えられている。その他、高血糖そのものによる微小血管障害やNeurotrophic factorの減少等もDMによる神経障害の原因になっていると考えられている。酸化ストレスを抑制することでDMによる神経障害が軽減されることが報告されている。また、スタチンがDMによる神経障害を軽減することが報告されている。そこで、DMラットにおいてフルバスタチンの長期投与が心臓組織の酸化ストレスおよび心臓MIBG集積に及ぼす効果について検討した。

## 【方法】

DMラットは12週齢の雄のWistarラットにストレプトゾトシンを65mg/kg腹腔内投与し、血糖が250mg/dl以上となったものとした。フルバスタチンは10mg/kgを連日2週間経口投与した。対照としてカルボキシメチルセルロースを2週間経口投与したものをVehicle群 (DM対照群) とした。心臓組織の酸化ストレスの評価として心筋組織中のprostaglandin F<sub>2</sub>αを測定した。心臓組織をホモジネートし、質量分析装置および液体クロマトグラフィ法で定量した。心臓交感神経機能は<sup>131</sup>I-MIBGと<sup>125</sup>I-MIBGによるdual tracerオートラジオグラフィを行うことにより評価した。

## 【結果】

血糖値はDMラットで400mg/dl台に上昇していたがフルバスタチンの投与は血糖値に影響をおよぼさなかった。DMラットの総コレステロール値は非DMラットと差はなく、フルバスタチンの投与によっても低下しなかった (図1)。心臓組織中のprostaglandin F<sub>2</sub>αは非DM群では検出感度以下であったが、DM対照群では著明に上昇してい

た。フルバスタチンの投与によりこの上昇が著明に抑制された (図2)。

心臓MIBG集積は<sup>131</sup>Iおよび<sup>125</sup>IともにDM対照群で有意に低下していたが、フルバスタチンの投与によりこの集積低下は有意に軽減していた (図3)。

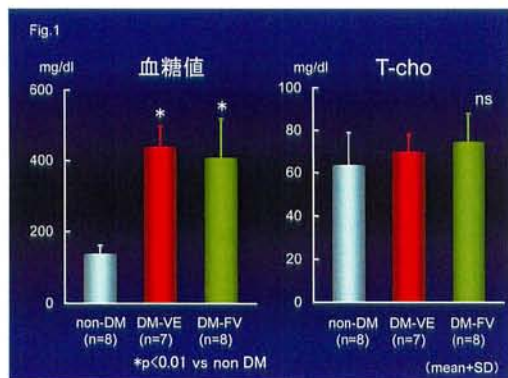
MIBGのwashout rate (WR) については、DMの有無やフルバスタチン投与の有無で差を認めなかった (図4)。

## 【考察】

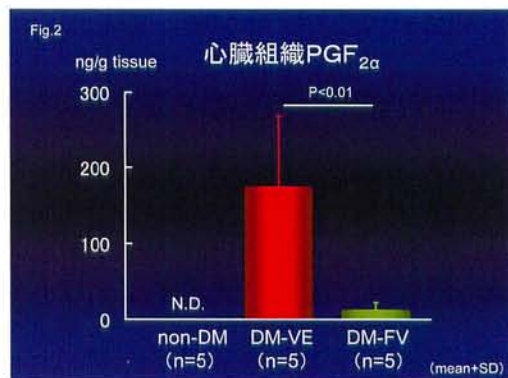
今回の結果でDMの有無はMIBGのWRに影響をおよぼさなかった。MIBGのWRの増大は交感神経活動の亢進を反映したものとわれており、この点からすると今回の研究におけるDMラットのMIBG集積低下は、交感神経活動亢進による結果というよりも交感神経終末機能の障害によるものであると考えられた。DMによる神経障害の機序から考察すると、フルバスタチンによる神経障害軽減機序として、フルバスタチンの抗酸化作用による酸化ストレスの抑制を介したものと、それによる微小循環の改善作用が関連する可能性があると考えられた。

## 【結語】

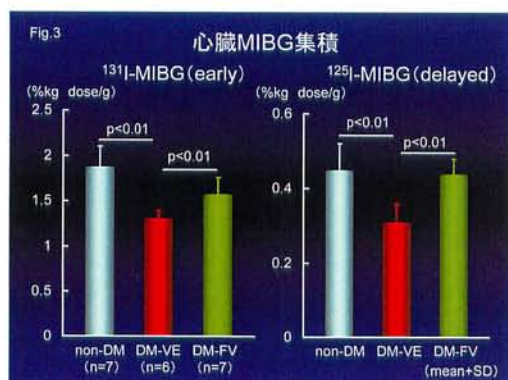
フルバスタチンは心臓組織の酸化ストレスを抑制することにより心臓交感神経障害を軽減する可能性が示唆された。



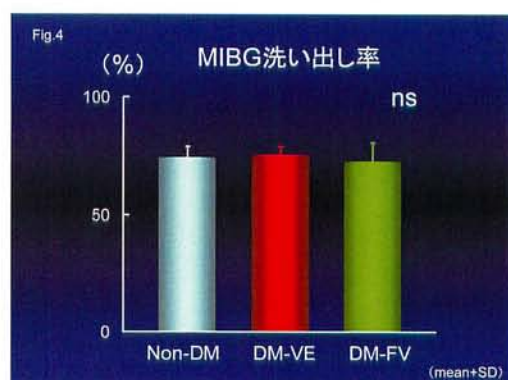
▲ 図 1



▲ 図 2



▲ 図 3



▲ 図 4