

Dose-related effects of atorvastatin on mortality and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats

著者	藤井 怜
著者別表示	Fujii Satoru
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4080号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2014-06-30
URL	http://hdl.handle.net/2297/42033



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 甲第2428号 氏名 藤井 怜
論文審査担当者 主査 渡邊 剛 印
副査 稲葉 英夫 印
太田 哲生 印



学位請求論文

題 名 Dose-related effects of atorvastatin on mortality and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats

掲載雑誌名 金沢大学十全医学会雑誌 第123巻 第1号 2-7

はじめに：3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitors (通称スタチン)は脂質異常症に対して広く臨床使用されてきた。近年、スタチンは抗炎症効果と免疫修飾作用といった多面的作用を有することが明らかになってきた。今回われわれはエンドトキシンショックを誘発した、ラットを用いて、アトルバスタチンを異なる量投与し、アトルバスタチンの抗炎症効果を調べるとともに、容量依存性の有無についても研究する事とした。

方法：56匹の雄のSDラットを4群にわけ、5日間異なる量のアトルバスタチンを内服投与した後に、大腸菌由来のエンドトキシンを投与して、8時間の観察を行った。

結果：全群で代謝性アシドーシスと、高い死亡率を認める事となった。しかしながら、低容量のアトルバスタチンを投与した群では、コントロール群と比較して生存率が有意に高く、高容量群ではこの効果は認められなかった。血行動態、動脈血ガス分析の値も、低容量群で代謝性アシドーシスの程度はコントロール群と比較して軽度であった。

考察：エンドトキシンショックにおける高サイトカイン血症は toll like receptor 4 を介して分泌が促進される。今回低容量群で生存率が改善したことは、アトルバスタチンがこの toll like receptor 4 を抑制して、サイトカイン分泌を抑制したというメカニズムが考えられる。今回われわれが測定したサイトカイン濃度では群間に差が認められなかったが、これは検討数が少ない事が大きな原因であると考えられる。今後、メカニズムを重視した更なる研究を行う必要があると考えられる。

結語：エンドトキシンショックのラットモデルにおいて、アトルバスタチン低容量投与群で生存率が改善した。この効果は中庸量、高容量群では認められなかった。今後の臨床においても敗血症においてアトルバスタチンを適切量使用することで、この効果が認められる可能性が示唆された。

本論文は敗血症における、既存の治療方法の改善に大きく貢献する物であり、学位に値すると評価された。