



Effects of cilazapril and verapamil on myocardial iodine-125-MIBG accumulation in cardiomyopathic BIO 53.58 hamsters

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2016-11-01 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 若林, 康 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3045

博士(医学) 若林 康

論文題目

Effects of cilazapril and verapamil on myocardial iodine-125-MIBG accumulation in cardiomyopathic BIO 53.58 hamsters

(心筋症 BIO 53.58 ハムスターにおける心筋 iodine-125-MIBG 集積に対するシラザプリルとベラパミルの効果)

論文の内容の要旨

[はじめに]

交感神経系の活性の上昇はうつ血性心不全の病態生理に重要である。しかし、心不全の治療が心臓交感神経活性にどのように影響するかに関する研究はほとんどない。本研究の目的は、心筋症 BIO 53.58 ハムスターにおいて、心臓交感神経終末でノルエピネフリン (NE)と同様の取り込み、貯蔵、放出機構を有する NE のアナログである I-125-metaiodobenzylguanidine (MIBG)を用いて心臓交感神経活性を測定し、心筋症に対するシラザプリル (CLZ: アンジオテンシン変換酵素阻害薬)とベラパミル (VER: カルシウム拮抗薬)の治療効果を検討することである。

[材料ならびに方法]

実験 1 として、生後 3, 6, 10 ヶ月の BIO 53.58 (n=10, 7, 4)と正常コントロールハムスター (F1b; n=7, 7, 7)にペントバルビタールで腹腔内麻酔し、大腿静脈から MIBG を 3.7 MBq/kg 静注し、4 時間後に深い腹腔内麻酔下に心筋を取り出し、ガンマカウンターで心筋の MIBG 集積 (% kg dose/g)を測定し、高感度液体クロマトグラフィー法により心筋 NE 濃度を測定した ($\mu\text{g/g}$)。

実験 2 として、BIO 53.58 を非投与群 (n=7)、CLZ 投与群 (n=7)、VER 投与群 (n=7)に分類し、生後 3 ヶ月から 3 ヶ月間、CLZ (1 mg/日)あるいは VER (24 mg/日)を飲み水に混ぜて投与した。投与 3 ヶ月後と生後 6 ヶ月に、心筋 MIBG 集積と心筋 NE 濃度を測定した。心臓は心室中央部短軸断面で 5 μm にスライスし、マッソン染色による心筋線維化の程度を、画像解析装置を用いて線維化の面積と心筋全体の面積の割合を心筋線維化率と定義して比較した。また、心筋の MIBG 集積測定後、生後 6 ヶ月の F1b 群と BIO 53.58 の非投与群、CLZ 投与群、VER 投与群の心臓は心室中央部短軸断面で 20 μm にスライスし、エックス線フィルム上におき、100 日間のオートラジオグラフィー法を施行した。MIBG の心筋内分布の検討のため、心筋を右室壁、中隔右室側、中隔左室側、左室自由壁内膜側、左室自由壁外膜側の 5 領域に分割した。デジタル画像解析装置を用いて、各領域の相対的な取り込みを、5 領域で最も高い取り込みの割合で表した。動物実験に関しては、浜松医科大学動物実験委員会の承認を得た。

[結果]

実験 1: 生後 6, 10 ヶ月の BIO 53.58 は F1b に比し心筋 MIBG 集積 (% kg dose/g)は有意に低値だった (6 ヶ月: 0.23 ± 0.04 vs. 0.42 ± 0.06 , $p < 0.01$, 10 ヶ月: 0.23 ± 0.04 vs. 0.40 ± 0.05 , $p < 0.01$)。生後 6, 10 ヶ月の BIO 53.58 は、生後 3 ヶ月の BIO 53.58 に比し心筋 MIBG 集積は有意に低値だった (6 ヶ月: 0.23 ± 0.04 vs. 0.35 ± 0.07 , $p < 0.01$, 10 ヶ月: 0.23 ± 0.04 vs. 0.35 ± 0.07 , $p < 0.01$)。

生後 6, 10 ヶ月の BIO 53.58 は、F1b に比し心筋 NE 濃度 ($\mu\text{g/g}$) は有意に低値だった (6 ヶ月: 1.2 ± 0.2 vs. 1.9 ± 0.2 , $p < 0.01$, 10 ヶ月: 0.8 ± 0.3 vs. 1.9 ± 0.3 , $p < 0.01$)。生後 6, 10 ヶ月の BIO 53.58 は生後 3 ヶ月の BIO 53.58 に比し心筋 NE 濃度は有意に低値だった (6 ヶ月: 1.2 ± 0.2 vs. 1.7 ± 0.3 , $p < 0.01$, 10 ヶ月: 0.8 ± 0.3 vs. 1.7 ± 0.3 , $p < 0.05$)。生後 3, 6, 10 ヶ月の BIO 53.58 において、心筋 MIBG 集積と心筋 NE 濃度との間には有意な正の相関を認めた ($r = 0.8$, $p < 0.001$, $n = 20$)。

実験 2: CLZ 投与群と VER 投与群は、非投与群に比し心筋 MIBG 集積は有意に高値だった (CLZ 群: 0.33 ± 0.08 vs. 0.23 ± 0.04 , $p < 0.05$, VER 群: 0.47 ± 0.18 vs. 0.23 ± 0.04 , $p < 0.01$)。心筋 NE 濃度は 3 群間で有意な差はなかった (CLZ 投与群: 1.2 ± 0.6 , VER 投与群: 0.9 ± 0.4 , 非投与群: 1.2 ± 0.2)。

心筋線維化率は、CLZ 投与群と VER 投与群では、非投与群に比し有意に低値だった (CLZ 群: $18 \pm 3\%$ vs. $35 \pm 5\%$, $p < 0.01$, VER 群: $13 \pm 4\%$ vs. $35 \pm 5\%$, $p < 0.01$)。心筋 MIBG 集積と心筋線維化率との間には有意な負の相関を認めた ($r = -0.67$, $p < 0.01$, $n = 15$)。

非投与群の MIBG の相対的取り込みは、中隔左室側、左室自由壁内膜側は、右室壁に比し有意に低値だった (中隔左室側: 0.95 ± 0.02 vs. 0.99 ± 0.01 , $p < 0.05$, 左室自由壁内膜側 0.94 ± 0.02 vs. 0.99 ± 0.01 , $p < 0.01$)。CLZ 投与群と VER 投与群では、不均一な MIBG の心筋内分布は改善した。

[考察]

BIO 53.58 の心筋 MIBG 集積は、拡張型心筋症の進行により低下した。低下した心筋 MIBG 集積は心臓交感神経終末からの NE の枯渇を示唆する。心筋 MIBG 集積と心筋 NE 濃度の低下の機序は、交感神経終末への神経取り込みの低下、交感神経終末からの NE のターンオーバーあるいは放出の増加、交感神経の NE 合成の低下によると考えられた。

CLZ と VER は BIO 53.58 の心筋 MIBG 集積と心筋線維化率を改善した。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、交感神経終末からの NE 放出を直接的に抑制し、さらに組織レニン・アンジオテンシン系の抑制によって心筋の線維化を改善したと考えられた。

VER は心筋のカルシウム過負荷や微小血管のスパズムを予防することによって心筋症を改善し、交感神経終末からの NE の放出を直接抑制したと考えられた。心筋 NE 濃度は CLZ や VER で改善しなかった。心不全の改善に伴う血漿 NE 濃度の低下はシナプス間隙の NE 濃度を低下させ、交感神経終末の MIBG 取り込みを増加させたと考えられた。また、BIO 53.58 の交感神経の NE 合成の低下のためと考えられた。

[結論]

心筋症 BIO 53.58 ハムスターにおいて、心筋 MIBG 集積は心筋症の進行により低下した。低下した MIBG 集積や心筋線維化の程度や不均一な MIBG の心筋内分布は、CLZ や VER の投与により改善した。すなわち、心筋 MIBG 集積は心臓交感神経活性を表し、心筋症の進行と心筋症の治療効果を検出するのに有用である。