

## 28PW-am210

イリノテカン誘発性の遅発性下痢モデルマウスにおけるVIPの影響

○前田 真一郎<sup>1</sup>, 熊谷 理恵<sup>2</sup>, 宮脇 康至<sup>1</sup>, 松本 章二<sup>1</sup>, 三輪 芳弘<sup>1</sup>,  
荒川 行生<sup>3</sup>, 小池 正人<sup>4</sup>, 内山 安男<sup>4</sup>, 黒川 信夫<sup>1</sup> (大阪大病院薬,<sup>2</sup>兵庫県立淡路  
病院薬,<sup>3</sup>大阪薬大 臨床実践薬学研究室,<sup>4</sup>阪大院医 解剖学講座)

【目的】塩酸イリノテカンはI型DNAトポイソメラーゼを阻害することにより幅広い抗腫瘍スペクトルを示す植物アルカロイド系抗がん剤であるが、重大な副作用として高度な下痢（遅発性下痢）と骨髄機能抑制が報告されており本薬剤の用量制限毒性となっている。特に遅発性の下痢については発症すると決定的な治療法はなく、遷延・重症化するために臨床において大きな問題である。今回われわれは、消化管内に存在し、その過剰分泌が分泌性下痢を引き起こす一方、クローン病モデルマウスにおいて腸炎抑制効果の報告されているVIPに着目し、イリノテカン誘発性の遅発性下痢に対する影響を検討した。

【方法】遅発性下痢モデルは、6-12週齢のBALB/cマウスの腹腔内にイリノテカンを4日間連続投与することにより作成した。下痢の状態は2名以上の目視により確認し、体重変化とあわせて記録した。また、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸に分けて臓器を摘出し、組織の形態学的変化を観察するとともに、EIA法を用いて各組織中のVIP量を測定した。

【結果と考察】イリノテカンの投与量を60, 80, 100 mg/kg/dayとしたときに体重の減少や組織の障害が確認され、その程度は投与量が増大するにつれて大きくなった。組織障害の程度は投与開始7日後において最大となり絨毛の空胞化などの著しい形態変化が確認された。またイリノテカン投与により組織内VIP濃度の上昇が確認され、このことがイリノテカン誘発性の遅発性下痢の発症に影響を及ぼしている可能性が示唆された。