

29amD-092

シスプラチン誘発性腎障害に対する α_2 受容体遮断薬の改善効果について
○筒居 秀伸^{1,4}, 三浦 健², 高間 雅志³, 田中 亮輔⁴, 山形 雅代¹, 大喜多 守⁴,
松村 靖夫⁴, 雪村 時人¹ (¹大阪大谷大薬・臨床薬理, ²大阪大谷大薬・生化学, ³大阪
大谷大薬・薬剤学, ⁴大阪薬大・病態分子薬理)

【背景・目的】抗悪性腫瘍薬であるシスプラチンは、優れた抗腫瘍作用を示すが、副作用を発現することが知られ、特に腎障害は重篤で、その利用が制限される場合があり用量制限因子となっている。我々はこれまでに虚血性急性腎障害 (AKI) において α_2 受容体遮断薬が顕著な腎保護効果を示すことを明らかにしている。そこで本研究では、AKI に対する保護効果と同様、 α_2 受容体遮断薬がシスプラチン誘発性腎障害に対して保護効果を示すのではないかと考え検討を行った。

【方法】実験動物として9週齢のSD系雄性ラットを用いた。シスプラチンは7.5 mg/kg の用量で静脈内投与した。 α_2 受容体遮断薬ヨヒンビンはシスプラチン投与直後から、0.1mg/kg/day の用量で4日間投与した。なお、生理食塩水を投与したものを無処置群とした。シスプラチン投与3日後から24時間の採尿を行い、採尿終了後、大動脈からの採血および腎臓の摘出を行った。得られた大動脈血および尿から腎機能パラメーターを測定し、得られた腎臓は病理組織標本の作製と炎症性サイトカイン遺伝子発現量の測定に用いた。

【結果】シスプラチン投与4日後において、無処置群と比較して有意な血中尿素窒素、血漿中クレアチニンの上昇、クレアチニンクリアランスの減少が認められ、その腎機能障害はヨヒンビン (0.1mg/kg/day) によって有意に抑制された。また、ヨヒンビンは、MCP-1、TNF- α 遺伝子発現量においても同様に、シスプラチン投与によってみられた有意な上昇を抑制した。

【考察】以上の結果より、シスプラチン誘発性腎障害に対して α_2 受容体遮断薬ヨヒンビンは腎保護効果を示し、その保護効果には MCP-1、TNF- α などのサイトカイン生成を阻害する作用が寄与していると考えられる。