

27C-am10S

NSAIDs の COX 選択性がシスプラチン起因性細胞傷害に及ぼす影響

○岡本 敬介¹, 齋藤 佳敬², 古堅 彩子¹, 鳴海 克哉¹, 小林 正紀², 井関 健^{1,2} (¹北大院薬,
²北大病院薬)

【目的】多くのがん腫で汎用されるシスプラチン (CDDP) は、高頻度で腎障害を出現させる。一方、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は WHO 疼痛ラダーにおいて、疼痛管理の第一選択薬として推奨されている。我々は NSAIDs の使用が CDDP 起因性腎障害を増悪させることを見出しているが (Saito Y et al. Support Care Cancer. 2017)、cyclooxygenase (COX) -2 に選択性が高い NSAIDs は当症状を軽減させることも報告されており (Jia Z et al. Kidney Int. 2011)、統一的な見解が得られていない。そこでこれらの知見から、NSAIDs が CDDP 起因性腎障害に及ぼす影響には COX に対する選択性が重要であるとの仮説を立て、その検証を行った。

【方法】NSAIDs として COX-2 選択的阻害剤であるセレコキシブと COX-1 に選択性が高いイブプロフェンを用いた。正常ラット腎細胞株である NRK-52E 細胞を用い、薬液添加 48 時間後の細胞生存率を MTT assay により評価した。さらに、腎細胞障害マーカーである clusterin の mRNA 量を real-time PCR により評価した。

【結果】MTT assay の結果から、CDDP、CDDP + イブプロフェン、CDDP + セレコキシブ添加時の IC₅₀ 値はそれぞれ 7.4 ± 0.2 、 6.2 ± 0.2 、 $16.7 \pm 0.5 \mu\text{M}$ と算出された。また、clusterin の mRNA 量は、CDDP 添加によりコントロール比で 1.8 倍に上昇したが、イブプロフェン同時添加により 2.5 倍へ上昇、セレコキシブ同時添加においては 1.1 倍まで低下した。以上の結果から、イブプロフェンは CDDP による障害を増悪させたのに対し、セレコキシブは障害を軽減させることが明らかとなった。

【考察】COX-1 に選択性が高い NSAIDs は CDDP 起因性腎障害を増悪させ、COX-2 に選択性が高い NSAIDs は腎障害を軽減させることが示唆された。