

O-0362

低温サウナによるプレコンディショニングはシスプラチン誘発性腎症を抑制する

中村 智明^{1,2)}, 岩下 佳弘¹⁾, 村上 賢治¹⁾, 林田千夏子¹⁾, 渡 孝輔¹⁾, 鮫島 隼人³⁾,
坂本美沙季³⁾, 松相亜利砂³⁾, 大脇 秀一²⁾, 與座 嘉康¹⁾, 飯山 準一¹⁾

¹⁾熊本保健科学大学大学院 健康保健学科 リハビリテーション領域, ²⁾朝日野会 朝日野総合病院,

³⁾熊本保健科学大学 保健科学部 リハビリテーション学科

key words シスプラチン腎症・プレコンディショニング・低温サウナ

【はじめに】

シスプラチン (CDDP) は抗悪性腫瘍薬として広く臨床に用いられている。しかし、CDDP の高用量投与を受けた患者の 4 割以上に血中クレアチニン値の上昇が確認されており、CDDP の高用量使用は規制されている。ラットを用いた CDDP 投与実験では、クレアチニクリアランスの低下、血中尿素窒素 (BUN)、尿中アルブミン値の上昇など腎機能の低下が報告されている。CDDP 誘発性腎障害の予防対策として輸液療法が併用されるが、その効果は不確実だという報告もある。我々はこれまでの実験で、深部体温を約 2℃ 上昇させる低温サウナ (LTS) が 5/6 腎摘除マウスモデルの腎保護に作用することを報告してきた。今回、CDDP 誘発性腎障害モデルマウスへの LTS 療法の効果を検証した。

【方法】

BALB/c 系統の雄性マウス (20~26kg, 11 週齢) 21 匹を実験動物として使用した。無作為に CDDP 投与群 (n-CDDP, n=7)、LTS に CDDP 投与した群 (s-CDDP, n=7)、コントロール群 (NC, n=5) の 3 群に分けた。LTS は CDDP 投与の 6 時間前に施行した。s-CDDP マウスには、LTS による水分損失の影響を抑えるため LTS 直前に生理食塩水 (3% 体重, 37℃) を腹腔内投与した。LTS には電熱式加温装置を使用し、39℃ で 15 分間加温し、その後 35℃ で 20 分保温した。全てのマウスの体重は LTS 前後で測定された。CDDP (20mg/mL) は LTS から 6 時間後に腹腔内投与した。コントロールにはリン酸緩衝生理食塩水を投与した。マウスを代謝ケージで 48 時間飼育した後、十分な麻酔下で血液と腎臓を採取した。この時点で n-CDDP の 1 匹に死亡が確認された。腎機能障害マーカーである血清クレアチニン (Cr) と尿素窒素 (BUN) は自動分析装置で測定された。統計解析は、2 群間比較に、ウェルチの t 検定またはマン・ホイットニーの U 検定を、多群間比較に一元配置分散分析を行った。

【結果】

LTS 後の各群の体重に有意差は認められなかった (NC: 25.4±0.7g, n-CDDP: 25.4±1.0g, s-CDDP: 25.3±1.0g)。実験終了時の Cr は、n-CDDP に対して s-CDDP で有意に減少した (n-CDDP: 0.4±0.6, s-CDDP: 0.2±0.4, P<0.05)。BUN においても、n-CDDP に対して s-CDDP で有意に減少した (n-CDDP: 68.9±8.3, s-CDDP: 32.8±5.7, P<0.05)。

【考察】

CDDP は容量依存的に腎障害を合併するため、高容量投与は不適である。CDDP の抗癌作用力の観点から LTS を介入させるタイミングを検討した報告はある。それによると CDDP 投与と LTS は同時が最も高い抗癌作用を示したが、腎障害マーカーも最高値を示した。今回の我々の研究は、LTS をプレコンディショニングとして用い CDDP 投与による腎障害を軽減させる世界初の試みであったと思われる。結果は、有意に腎障害マーカーを軽減させた。この結果は LTS が CDDP 誘発性腎症を抑制できることを示唆している。CDDP 誘発性腎症は酸化ストレスを上流としたネクローシスなどが原因と考えられている。LTS は熱ストレスタンパクの発現を促進させることが既知であることから、おそらく熱ストレスタンパクが抗酸化力を高めることで腎耐性につながったと推察される。現在、作用機序を検討するための実験を進めている。

【理学療法研究としての意義】

CDDP に伴う腎障害予防には、水負荷を併用し CDDP を早期に体外へ排泄させることで対処してきた。我々は温熱によって CDDP 誘発性腎症を抑えることができたという結果を示したことにより、温熱療法の適応を広げることができると信じている。