

博士學位論文

(2021年 2月 1日提出)

論文題目

レニンアンジオテンシン系阻害薬が
シスプラチン誘発性腎障害に与える影響

指導教員氏名 河野 武幸

申請者

薬学研究科 医療薬学専攻 博士課程

氏名 細田 敦規

摂南大学大学院

目 次

緒 言	1
略 号	3
第 1 章 降圧薬と CDDP 併用患者の腎機能障害の実態	
1. 1. 背景・目的	4
1. 2. 方 法	4
1. 2. 1. 対象患者	4
1. 2. 2. 研究デザイン	4
1. 2. 3. 解析方法	5
1. 2. 4. 倫理的配慮	5
1. 3. 結 果	5
1. 3. 1. 患者背景	5
1. 3. 2. 各コース終了後の腎機能マーカーの比較	7
1. 3. 3. 腎障害発症率の比較	8
1. 3. 4. RAS 阻害薬と CDDP との併用が腎機能マーカーに与える影響	8
1. 3. 5. RAS 阻害薬併用患者における腎障害発症率の比較	10
1. 3. 6. RAS 阻害薬の併用により腎機能低下が認められた 1 例	10
1. 4. 考 察	11
第 2 章 降圧薬が CDDP 誘発性の AKI に与える影響：マウスを用いた検討	
2. 1. 背景・目的	12
2. 2. 方 法	12
2. 2. 1. 実験動物	12
2. 2. 2. 実験プロトコル	12
2. 2. 3. 収縮期血圧の測定	14
2. 2. 4. 採血および血清の分離	14
2. 2. 5. CRE および BUN 濃度の測定	14
2. 2. 6. 腎臓の採取	14
2. 2. 7. 腎臓組織切片の作製	14
2. 2. 8. 腎線維化面積の評価	15

2.2.9.	腎アポトーシス領域の評価	16
2.2.10.	腎障害発症率の評価	16
2.2.11.	統計解析	16
2.3.	結 果	17
2.3.1.	CDDP と降圧薬の併用が腎機能マーカー (CRE および BUN) に及ぼす影響 (CDDP 単回投与)	17
2.3.2.	sBP と生化学的パラメータ間の相関	19
2.3.3.	CDDP と降圧薬の併用が腎線維化領域に及ぼす影響 (CDDP 単回投与)	21
2.3.4.	CDDP と降圧薬の併用が腎細胞死 (アポトーシス) に及ぼす影響 (CDDP 単回投与)	23
2.3.5.	CDDP と降圧薬の併用が腎機能障害の発症率に及ぼす影響 (CDDP 単回投与)	25
2.4.	考 察	27
第 3 章 降圧薬が CDDP 誘発性の CKD に与える影響		
3.1.	背景・目的	29
3.2.	方 法	30
3.2.1.	実験動物	30
3.2.2.	実験プロトコル	30
3.2.3.	収縮期血圧の測定	31
3.2.4.	採血および血清の分離	31
3.2.5.	CRE, BUN およびアルブミン濃度の測定	31
3.2.6.	腎臓の採取	32
3.2.7.	腎臓組織切片の作製	32
3.2.8.	腎線維化面積の評価	32
3.2.9.	α -SMA 免疫染色	32
3.2.10.	E-cadherin 免疫染色	32
3.2.11.	統計解析	33
3.3.	結 果	34
3.3.1.	CDDP と降圧薬の併用が腎機能マーカー (CRE および BUN) に及ぼす影響 (CDDP 反復投与)	34

3.3.2.	生存曲線の比較	36
3.3.3.	死亡原因の調査	38
3.3.4.	CDDP と低用量降圧薬の併用が腎機能マーカー (CRE および BUN) に及ぼす影響 (CDDP 反復投与)	41
3.3.5.	CDDP と降圧薬の併用が線維化領域に及ぼす影響 (反復投与)	43
3.3.6.	上皮間葉転換への影響	45
3.3.7.	腎線維化面積比と CRE, BUN あるいは α -SMA の染色領域の相関	47
3.4.	考 察	50
	総 括	53
	謝 辞	54
	引用文献	55