

氏名	飯田 典子		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博乙第 2829 号		
学位授与年月	平成 29年 3月 24日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	心不全における超音波ドプラ法による腎内血行動態評価の臨床的意義		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	山縣 邦弘
副査	筑波大学講師	博士（医学）	岡本 嘉一
副査	筑波大学講師	博士（医学）	下條 信威
副査	筑波大学助教	博士（神経科学）	小金澤 禎史

論文の内容の要旨

飯田典子氏の博士学位論文は、心不全により惹起される腎うっ血変化を腎ドップラー法により評価し、心不全の予後予測に活用することを検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

（目的）

著者は、腎うっ血評価のための腎内ドプラ法を検討し、腎内ドプラ所見を規定する因子を明らかにし、腎内ドプラ所見の心不全予後予測における有用性を評価することを目的に以下の検討を行っている。

（方法）

1) 対象：心不全、腎うっ血の無い対照 102 症例、右心カテーテルと腎内ドプラ法の比較が可能であった心不全症例 103 例、非心不全例 38 名、予後評価を行った非代償性心不全 151 入院症例と 73 外来症例。

2) 腎うっ血評価のための腎内ドプラ法の確立：著者は、健常人を対象に腎ドップラー法の計測項目として腎動脈記録用設定を用いて動静脈の最高および最低血流速度を計測している。抵抗係数 (resistance index: RI) および静脈インピーダンス指数 (venous impedance index: VII) は以下の計算式により求めている。RI = (動脈最高血流速度 - 動脈最低血流速度) / 動脈最高速度、VII = (静脈最高血流速度 - 静脈最低血流速度) / 静脈最高速度。腎静脈血流では連続、不連続（不連続パターンは最低流速が 0 となった波形）に分類し、不連続パターンはさらに二相性と単相性パターン

に細分類し計 3 パターンとしている。

前記測定項目についてコンベックス型およびセクタ型の比較、左側臥位と仰臥位の比較、測定部位の影響について葉間動静脈、区域動静脈および腎門部腎動静脈本幹で計測を行っている。以上の項目について 2 名の検査者が 20 人の患者に対して独立して検査を行い、計測値の再現性を評価している。

3) 心不全症例における検討：著者は、カテーテル検査後 24 時間以内に超音波検査を行い、腎うっ血状態を評価している。

4) 腎内ドプラ所見と心不全の予後との関連の検討：上記超音波検査による腎うっ血状態と心血管疾患による死亡、心不全による計画外の入院、腎機能の悪化（血清クレアチニンの 0.3mg/dl 以上の増加）の有無を 1 年間にわたり調査している。

（結果）

1) 腎うっ血評価のための腎内ドプラ法の確立

著者は、探触子および体位による計測値に有意差を認めなかった。測定部位の検討では RI、VII については有意差を認めなかったが、腎静脈血流パターン分類では連続パターン、不連続パターンに分けられ、さらに不連続パターンは単相性と 2 相性の計 3 パターンに分類された。部位による差異が認められたため、葉間静脈での計測に統一している。また、検者内、検者間において許容可能な再現性を示している。

2) 心不全症例における検討

年齢ならびに肺動脈楔入圧が異常 RI の独立した規定因子であった。一方、RI は平均右房圧や他の心エコー指標とは有意な関係はなかった。腎静脈血流パターンについては連続性に比べ、二相性パターンでは平均右房圧が唯一の規定因子であった。一方、単相性パターンでは、心不全重症度が高く、心内圧指標に顕著な異常を認め、特に平均右房圧が規定因子であった。これらの結果は、腎動脈ドプラではなく、腎静脈ドプラ所見が心不全と関連していることを示している。

3) 腎内ドプラ所見と心不全の予後との関連

観察期間中に心血管疾患による死亡 14 例と、心不全計画外入院 45 例の合計 59 例に心イベントが認められた。右房圧や肝静脈血流の分類にかかわらず、二相性パターン、単相性パターン、血清ナトリウム値、BNP が、独立した予後不良予測因子であった。一方で、RI とイベントの関連は認められなかった。腎機能は本研究では心事故に関連する有意な因子ではなかった。外来症例では単相パターンを示す例では有意な腎機能低下があったが、経過中の eGFR 変化率には差はなかった。

（考察）

著者は、心不全症例では腎動脈 RI は腎血管障害および腎機能障害に関連した非侵襲的な腎内血行動態指標として多くの報告があるが本研究では RI と予後との関連は認められなかったとしている。RI は心不全の病態よりも、高血圧や糖尿病によって引き起こされる動脈硬化によって影響を受けていたと考えた。

腎静脈血流の不連続パターンは良好な再現性を有する独立した心不全症例の予後規定因子であった。二相性パターンを示す患者は右房圧とのみ関連あり、右房圧がわずかな上昇にすぎないが、

予後不良であった。二相性パターンの出現は心不全悪化に関連する右房圧以外の要因として、神経体液因子や交感神経などによって腎臓内静脈コンプライアンスが低下し、二相性パターンを呈した可能性が考えられた。

腎臓内ドプラ所見と腎機能の悪化：著者は、心不全治療による腎機能の経時的悪化は、各症例固有の腎機能障害の原因や治療薬による影響も考えられることから、腎静脈ドプラ所見と関連していない今回の結果も想定範囲内としている。また、今回の観察期間が最長1年と短く腎機能変化の差を検出するには不十分であった可能性がある。一方、腎静脈で単相性パターンであった場合、腎機能が有意に低下しており、これは重症な左心不全による心拍出量の低下による糸球体濾過圧の低下によるものが想定される。著者は、高度の腎うっ血に加えて低心拍出が腎灌流を悪化させることで腎機能悪化をきたしたものと考えている。

(結論)

腎臓内腎静脈血流パターンは右房圧を含む心不全の予後規定因子と関連しており、腎うっ血を伴う症例では非連続性（単相性、二相性）パターンを呈した。単相性パターンを呈する患者は有意に腎機能が悪く、二相性パターンを呈する患者はその後の心イベント発症との関連が認められた。したがって著者は、腎静脈血流パターンは、病態が悪化しやすい心不全症例を層別化するための付加的情報を提供しうる有用な心不全指標と考えている。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究では著者は、心不全、特に右心不全の評価としての腎エコー所見を分類し、心不全予後との関連を見いだせた有意義なものであった。腎機能予後については、右心不全による腎静脈圧の上昇は糸球体濾過圧の上昇に繋がることから予後不良因子とはなり得ない。腎うっ血患者で腎予後不良となり得るネフローゼ症候群等の腎間質浮腫症例での腎エコー所見の評価を行うなどの工夫も今後の検討課題としてあげられた。

平成29年1月11日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、学力の確認を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。