

筑波大学

博士(医学)学位論文

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

2016

筑波大学

飯田 典子

目次

第1章 背景	- 3 -
1-1 心不全における心腎連関	- 3 -
第2章 目的	- 5 -
第3章 倫理的配慮	- 5 -
第4章 研究1 腎うっ血評価のための腎内ドプラ法の確立	- 5 -
4-1 背景	- 5 -
4-2 方法	- 6 -
4-2-1 計測項目	- 6 -
4-2-2 検討条件	- 7 -
4-2-3 再現性	- 8 -
4-3 結果	- 8 -
4-3-1 探触子の相違	- 8 -
4-3-2 測定体位による相違	- 9 -
4-3-3 計測部位の相違	- 9 -
4-3-4 再現性	- 10 -
4-4 腎内ドプラ法に関する総括	- 10 -
第5章 研究2 心不全症例における腎内ドプラ所見とその規定因子について	- 11 -
5-1 方法	- 11 -
5-1-1 対象およびプロトコール	- 11 -
5-1-2 心エコー図検査	- 11 -
5-1-3 検体検査	- 12 -
5-1-4 心臓カテーテル検査	- 12 -
5-1-5 統計解析	- 13 -
5-2 結果	- 13 -
5-2-1 臨床背景	- 13 -
5-2-2 腎内ドプラ所見における正常ならびに異常所見	- 14 -
5-2-3 腎内ドプラ所見の規定因子	- 14 -
5-3 総括	- 15 -
第6章 研究3 腎内ドプラ所見と心不全の予後との関連について	- 16 -
6-1 方法	- 16 -
6-1-1 対象およびプロトコール	- 16 -
6-1-2 主要評価項目	- 16 -

6-1-3 腎内ドプラ法.....	- 16 -
6-1-4 入院後の心不全治療による腎機能悪化(Worsening Renal function; WRF)	- 16 -
6-2 結果	- 17 -
6-2-1 心イベントの有無による比較.....	- 17 -
6-2-2 予後の比較	- 18 -
6-2-3 予後の規定因子	- 18 -
第7章 考察	- 19 -
7-1 腎静脈血流について.....	- 19 -
7-2 心不全におけるRI	- 21 -
7-3 腎臓内ドプラ所見と心不全の予後との関連について	- 21 -
7-4 不連続性腎静脈血流パターンと心不全増悪因子	- 22 -
7-5 腎臓内ドプラ所見とWRF.....	- 22 -
7-6 本研究の限界.....	- 23 -
第8章 結論	- 24 -
第9 図表	- 25 -
図説.....	- 27 -
謝辞.....	- 60 -
引用文献.....	- 61 -

第 1 章 背景

1-1 心不全における心腎連関

β 遮断薬、ACE 阻害薬、ならびにアルドステロン拮抗薬を用いた薬物療法、植込み型除細動器 (ICD) や心臓再同期療法 (CRT) といった非薬物療法により慢性心不全の予後は改善されてきた(文献 1)。しかし、国内で行われた Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD) 研究によれば、2.4 年間の追跡期間において、いまだ総死亡率が 20%、再入院率は 35%にもおよんでいる(文献 2)。心不全の予後を悪化させる様々な病態が明らかにされてきているが、その中で腎機能の低下は重要な病態であり、心腎連関として注目されている(文献 3)。

従来、心不全による腎障害は低心拍出による腎灌流血液量の低下が主因と考えられてきた。しかし近年右心不全もしくは体液貯留による腎うっ血も腎障害の一因として注目されるようになった(文献 4-8)。2009 年、Damman らは心不全症例において中心静脈圧の上昇が推算糸球体濾過量 (estimated Glomerular Filtration Rate: eGFR) を低下させることを明らかにし、心不全の予後を悪化させると報告した(図 1) (図 2) (文献 7)。また、Mullens らは集中治療室に入院した重症心不全症例において eGFR の低下は心拍出量の低下ではなく、むしろ中心静脈圧の上昇に依存していることを報告した(文献 8)(図 3)。このような中心静脈圧上昇によって腎機能が低下するという病態は、すでに過去の基礎研究によって指摘されている。すなわち、中心静脈圧の上昇によって腎静脈圧が上昇し、それに伴って腎実質圧が上昇すること、腎実質圧の上昇によって腎内血流と Na 排泄量が低下することが報告されている。(文献 9-11) (図 4, 図 5)。この病態のメカニズムとして、腎静脈にうっ血を生じると間質における水分の吸収が低下して浮腫が生じ、その結果、腎間質圧が上昇するために髄質における血管や尿細管が圧排され、血流低下、虚血、および糸球体濾過圧が減少するため腎機能低下につながる

ると考えられる。また、腎うっ血によって体液貯留と腎障害をもたらす、心腎連関の悪循環に影響する
と考えられている。このように腎うっ血は心不全において極めて注目すべき病態である(図 6) (文献
12)。

1-2 腎内ドプラ法による腎うっ血評価

心不全における腎うっ血の存在は、中心静脈圧の上昇によって間接的に評価されてきた(文献 7, 8)。
一方、腎うっ血時の腎臓の病態を画像化し、臨床応用した報告はない。我々は腎うっ血が髄質にお
いて最も強く生じることから、腎髄質を縦走する葉間動静脈の血行動態に影響するのではないかと
考えた(図 7)(文献 10, 13)。近年の超音波画像診断技術の発展により、市販装置を使用しても十分に
葉間動脈の血流はドプラ法で描出可能であり、すでに腎動脈狭窄や慢性腎臓病の評価に用いられ
ている(文献 14-15)。しかし、心不全時の腎臓内血行動態を評価するために腎内動脈ドプラ法を応用
した報告は少ない。我々が検索できた範囲では、Ennezat ら(文献 16)による左室駆出率保持型心不
全における報告と Ohuchi ら(文献 17)による先天性心疾患における報告のみである。一方、腎静脈血
流に関する研究は極めて少ない。腎静脈血流の指標として提唱された Renal venous impedance
index(VII)が、尿路結石による尿路閉塞時の腎内血行動態変化や糖尿病性腎症の腎機能を反映する
という報告(文献 21-24)があるのみで、心不全時の腎臓内血行動態を評価するためについて検討し
た研究はない。しかし、心不全における心腎連関、特に腎うっ血の評価に応用できれば、心不全の臨
床において病態把握や治療方針の決定に有用な情報を提供できる可能性がある。以上の背景をふ
まえ、腎内ドプラ法が心不全における心腎連関を視覚的に評価できる有用な方法となるのではない
かと考え本研究を行うに至った。

第2章 目的

本研究の目的は、1) 腎うっ血評価のための腎内ドブラ法、特に腎内静脈評価法を確立すること、2) 腎内ドブラ所見を規定する因子を明らかにすること、そして 3) 腎内ドブ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である。

第3章 倫理的配慮

本研究は院内倫理審査委員会の承認を得て行われた(倫理委員会 承認番号 H26-211)。また、すべての患者からの書面によるインフォームドコンセントを得た。

第4章 研究1 腎うっ血評価のための腎内ドブラ法の確立

4-1 背景

腎動脈に対する腎内ドブラ法は既に臨床応用されており、その測定方法は以下のようにガイドラインで定められている(文献 25)。基本的に仰臥位で行い、腎実質の評価時は側臥位、半坐位、ならびに腹臥位の背面からアプローチする。超音波診断装置は、ダイナミックレンジ 55db、フレームレート 20 スキャン/秒、カラードブラ使用時はカラーエリアを最小限にしてフレームレート 10 スキャン/秒以上を保つように推奨されている。探触子はコンベックス型(中心周波数 3.5-5MHz)を使用し、必要に応じてセクタ型(2.5-3.5MHz)探触子を使用する。

一方、腎静脈血流に関する研究は極めて少なく、その計測法や基準値は未だ確立されていない。腎静脈血流の評価法を確立するためには、心不全症例が対象であることから心エコー図検査時に使用されるセクタ型探触子により腎内血流の描出が可能か、腎内血流は腎内圧に加えて筋肉や周囲

臓器の重量、内臓脂肪からの外圧や腹圧の影響を受けるため、測定する際の体位や腎内におけるドプラ計測位置による影響はどうかなどの課題が想定される。

4-2 方法

4-2-1 計測項目

腎内静脈は腎動脈に近接して走行するため両者を区別して記録することは困難である。このため、静脈は動脈に比べて低速ではあるが、腎動脈記録用の超音波診断装置設定を用いて記録した。測定項目は動脈最大血流速度、動脈最低血流速度、抵抗係数(resistance index: RI)、静脈最大血流速度、静脈最低血流速度、および静脈インピーダンス指数(venous impedance index: VII)である。RIおよびVIIは以下の計算式により求めた(図8文献18,21)。

$$RI = (\text{動脈最高血流速度} - \text{動脈最低血流速度}) / \text{動脈最高速度}$$

$$VII = (\text{静脈最高血流速度} - \text{静脈最低血流速度}) / \text{静脈最高速度}$$

また、腎静脈血流ではドプラ波形の連続性ならびに不連続性に基づいたパターン分類を行った。連続パターンは血流最小速度が0以上の波形、不連続パターンは最小流速が0となった波形と定義した。さらに不連続パターンを二相性と单相性パターンに分類し、全体を3パターンに分類した(図9-A,B,C)。

すべての測定は、洞調律症例では3心拍の平均値を用いた。心房細動の患者ではRR間隔がほぼ等しい心周期においてそれぞれの計測を行った。

4-2-2 検討条件

① 探触子の違いによる影響について

対象は腹部エコー検査を行った 20 症例である。診断装置は Aplio XG (東芝メディカルシステムズ株式会社製)を使用した。腹部超音波検査時、左側臥位にてコンベックス型(PVT-375BT)3.5MHz およびセクタ型探触子(PST-25BT)2.5MHz にて検査を行った。評価項目は RI, VII, および腎静脈血流パターンである。

RI と VII の探触子間の比較は Paired t-test によって行った。測定値の再現性は平均誤差と級内相関係数により評価した。級内相関係数は一元配置変量によって計算した。

② 体位

対象は心エコー図検査を行った 15 症例である。可変周波数 2.5~5 MHz セクタ型探触子を用いて葉間動脈および葉間静脈におけるドプラ血流を左側臥位と仰臥位において比較した。診断装置は GEヘルスケア社製 Vivid E9 を使用した。評価項目は RI, VII, および腎静脈血流パターンである。RI と VII の体位による測定値の比較は Paired t-test によって行った。体位による再現性は平均誤差と級内相関係数により評価した。級内相関係数は一元配置変量によって計算した。

③ 測定部位

対象は心エコー検査を行った 102 症例である。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た(文献 26)。診断装置は Vivid E9 を使用し、可変周波数 2.5~5 MHz セクタ型探触子を用いた。評価項目は RI, VII, および腎静脈血流パターンである。RI と VII の測定部位による測定値の差異は分散分析(ANOVA)によって評価し、post-hoc test は Turkey 検定を用いた。また、eGFR と各部位で計測した RI および VII との相関関係は Pearson の積率相関係数により評価した

4-2-3 再現性

筆者および日本超音波医学会認定技師の2名で、20人の患者に対して独立して検査を行い、RIとVII測定値、および腎静脈血流パターンの再現性を評価した。検者内誤差は筆者が1ヶ月の間隔をあけて同一画像の測定を繰り返し行い評価した。検者間誤差は、1人の検者は他の検者の測定値に関する情報を一切知らせない状態で解析を行い評価した。検者内および検者間誤差は、それぞれ平均誤差(2つの計測値の差の絶対値を平均値で除した値)と級内相関係数によって評価した。級内相関係数は一元配置変量によって計算した。平均誤差は10%以内が受容できる再現性として解釈した。

また、級内相関係数は数値によって以下のように解釈した。

級内相関係数	判定
0.0 - 0.20	Slight
0.21 - 0.40	Fair
0.41 - 0.60	Moderate
0.61 - 0.80	Substantial
0.81 - 1.0	Almost perfect

4-3 結果

4-3-1 探触子の相違

コンベックス型探触子およびセクタ型探触子による検査結果を図10ならびに表1に示す。いずれの項目も探触子間に有意差を認めず、探触子間誤差および級内相関係数は、RIが $3.8 \pm 2.9\%$ 、0.85、VIIが $9.7 \pm 6.2\%$ 、0.98であった。また、腎静脈血流パターン分類は全症例で一致した。以上の結果

から、コンベックス型探触子およびセクタ型探触子による測定結果には良好な再現性があり、互換性があることが確認された。

4-3-2 測定体位による相違

左側臥位および仰臥位で計測した結果を表2に示す。いずれの項目も体位の違いによる有意な差は認められなかった。体位間誤差および級内相関係数は、RIが $4.6 \pm 3.5\%$ 、0.86、VIIが $8.4 \pm 1.0\%$ 、0.92であった。腎静脈血流パターン分類は左側臥位と仰臥位ですべて一致した。以上の結果から、腎臓内ドプラ法においては体位による影響は極めて少ないことが確認できた。

4-3-3 計測部位の相違

葉間動静脈、区域動静脈、腎門部腎動静脈の3か所で計測した結果を表3に示す。血流速度は葉間動静脈ともに区域動静脈ならびに腎門部腎動静脈に比べて低値であった。RIは腎臓内の葉間動脈と区域動脈間に有意な差は認められなかった。一方、腎門部腎動脈のRIは葉間動脈のRIより有意に大であった。VIIは葉間静脈、区域静脈、および腎門部腎静脈間に有意な差は認められなかった。eGFRと葉間動静脈、区域動静脈、腎門部腎動静脈の3か所で計測したRIおよびVII相関関係を図11に示した。RIはいずれの部位でも有意な負の相関を認めた。VIIは腎内で有意な負の相関を認めたが、腎外である腎門部腎静脈では有意な相関は認めなかった。腎静脈血流パターン分類は健常21例の全症例で葉間静脈、区域静脈、および腎門部腎静脈において一致し、全て連続性パターンを示した。心不全では81例中75例(93%)で測定部位によらず腎内静脈血流パターンは個々の症例内で一致したが、6例(7%)で計測部位による不一致を認めた。そのうち4例では葉間静脈で連続

性パターンを、区域静脈と腎門部腎静脈で2相性パターンを示した(図 12A,B)。残りの2例は葉間静脈で単相性パターンを、区域静脈と腎門部腎静脈で2相性パターンを示した(図 12C,D)。これらの症例に高度三尖弁逆流などの共通の所見は認められなかった。

4-3-4 再現性

検者内および検者間誤差は、RI が $3.8 \pm 3.4\%$ および $6.5 \pm 4.3\%$ 、VII が $5.6 \pm 3.6\%$ および $7.2 \pm 4.4\%$ であった。また、腎静脈血流パターンの分類は検者間で完全に一致した。検者内および検者間の級内相関係数は RI が 0.97 および 0.88、VII が 0.99 および 0.99 であり良好な再現性が確認された。

4-4 腎内ドプラ法に関する総括

探触子の種類および体位により計測値に有意差は認めなかった。測定部位の検討では、腎門部血流は腎臓内葉間および区域領域とは異なる血流プロフィールを示した。特に、心不全症例では腎門部腎静脈は高度三尖弁逆流が認められなくても右房圧波形に近似した二相性波形をとっており、右房圧の変化の影響を強く受けていると考えられた。また、eGFR と有意な相関が認められなかったことも、腎うっ血よりも中心静脈圧波形による影響が強いことを示唆している。一方、葉間と区域静脈のプロファイルは近似していたが、一部の症例では区域静脈波形は腎門部腎静脈に近似したパターンを示していた。このような症例では葉間静脈は連続性または単相性パターンを示していた。葉間静脈は、より末梢側にあり髓質間を走行することから、右房圧の変動による圧変化の影響を受けにくく、腎うっ血の首座である腎髓質おける静脈コンプライアンスを反映しているとも考えられる。以上の結果

から葉間静脈において腎臓内血流を記録することが、腎うっ血などによる静脈コンプライアンス低下を評価するのに適当であると判断した(文献 10)。また、本方法は心エコーシステムによって許容可能な再現性を示すことが確認された。

以上の検討した結果に基づいて、腎内ドブラ検査法を以下のように定めた。

- ① 探触子は可変周波数 2.5~5 MHz のセクタ型探触子を用いる。
- ② 体位は左側臥位もしくは仰臥位で、右腎において検査を行う。
- ③ カラードブラ流速レンジは約 16 cm/s に設定し、葉間動静脈を同定する。
- ④ サンプルボリュームは葉間動脈に設定する。
- ⑤ 呼気止め下に、パルスドブラ法で葉間動脈および静脈波形を同時に記録する。

第 5 章 研究2 心不全症例における腎内ドブラ所見とその規定因子について

5-1 方法

5-1-1 対象およびプロトコール

筑波大学附属病院に心不全のため入院し、右心カテーテルによる血行動態評価を受けた103名を対象とした。カテーテル検査 24 時間以内に心エコー図検査と腎内ドブラ検査を行った。また、心血管疾患、高血圧または糖尿病を有さない 38 人の健常ボランティアを、正常な腎内ドブラ検査所見を決定するために登録した。腎内ドブラ法は研究1の結果に基づく方法で行った。

5-1-2 心エコー図検査

総合的な経胸壁心エコー図検査を、ガイドラインに従って実施した(文献 27)。右室機能は右室面積変

化率(FAC)によって評価した。三尖弁逆流(TR)を有する症例では、連続波ドプラ法により右室と右房との間の最大圧較差を測定した。肝静脈血流速度は、肝静脈を肋骨弓下で記録し、収縮期流速(HV-S)、拡張期流速(HV-D)、およびその比 S/ D を測定した。下大静脈(IVC)径は、仰臥位で右房の入口部から 1.0~2.0cm の肋骨弓下で測定した(文献 28)。IVC の最大径と呼吸性の変化率を計測し、ガイドラインに基づいて中心静脈圧は、<10mmHg および ≥ 10 mmHg の 2 段階で推定した。

5-1-3 検体検査

血液試料は、心エコー図検査の前に採取した。腎機能指標として eGFR を、日本人のために修正した腎疾患用の式にて算出した(文献 29)。

男性 $eGFR=194 \times (\text{年齢})^{-0.287} \times (\text{血清クレアチニン})^{-1.094}$

女性 $eGFR=194 \times (\text{年齢})^{-0.287} \times (\text{血清クレアチニン})^{-1.094} \times 0.739$

脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)の血漿濃度は、化学発光酵素免疫測定キット(Lmnipulse BNP:富士レビオ株式会社、東京、日本)および免疫測定システム(Lumipulse Presto II:富士レビオ株式会社)を用いて測定した。

5-1-4 心臓カテーテル検査

右心カテーテル検査は 7Fr の Swan-Ganz カテーテル(Baxter Healthcare 製)を用いて行った。全ての圧力データは呼気末期に測定し、5~10 心周期の平均値より求めた。心係数は基本的に熱希釈法で測定したが、肺動脈性肺高血圧症、先天性心疾患、または有意な三尖弁閉鎖不全症のある症例では Fick 法により測定した。

5-1-5 統計解析

数値は%または平均値±標準偏差(SD)として表した。連続変数の2群間の比較には unpaired-t 検定、カテゴリー間の比較は χ^2 乗検定を行った。BNP の比較は Mann-Whitney test で行った。3群間の比較は分散分析(ANOVA)法によって評価し、post-hoc test は Turkey 検定を用いた。BNP の比較は Kruskal-Wallis の検定により行った。また、腎動脈の $RI \geq 0.70$ および腎静脈の不連続(二相または单相性)血流パターンの独立規定因子は、単回帰分析で $p < 0.05$ となった要因と、年齢および性別について調整した多変量ロジスティック回帰分析により検定した。多変量分析は一独立変数あたり15例以上の症例が必要と言われており、本研究では症例数が不十分のため尤度比に基づく変数増加法によって検定した。

5-2 結果

5-2-1 臨床背景

カテーテル施行症例(心疾患群)ならびに健常者群の臨床背景を表4に示す。高齢の健常者を含めることができなため、心疾患群に比較して若年の健常者群との比較検討となった。対象となった心疾患は虚血性心疾患、心筋症、弁膜症、先天性心疾患、肺動脈性肺高血圧症、左室駆出率保持型心不全(HFpEF)からなり、様々な心疾患を含める事ができた。

5-2-2 腎内ドプラ所見における正常ならびに異常所見

健常者におけるRIの99%信頼区間は0.46から0.69であった。この結果より、RI 0.7以上を異常値とした。また、VIIの99%信頼区間は0.14から0.52であり、VII 0.53以上を異常値とした。また、健常者全員が腎静脈血流パターンは連続性パターンを示した。一方、心不全症例でVII 0.53以上を示す症例のうち、わずかに2例が0.57と0.62を示す以外、他の症例全員がVII=1.0であった。VII = 1.0は不連続性静脈血流パターンと同義であることから、不連続性静脈パターンを血流障害パターンと定義した。さらに、不連続性静脈血流パターンには二相性と単相性パターンが存在した。これらはいずれもVII = 1.0であり、VIIでは両者を鑑別できないため、以降の腎静脈については血流パターンによるのみ評価を行った。

5-2-3 腎内ドプラ所見の規定因子

① RIの規定因子

表5にRI<0.70とRI≥0.70の2群間での比較を示す。正常であるRI<0.7群に比較して、RI≥0.70はより高齢であり、ヘモグロビン値およびeGFRが低値、尿素窒素とBNP値が有意に高値であった。また、PCWPおよび平均右房圧は有意に高値であったが、心係数には有意差がなかった。RI≥0.70を目的変数としたロジスティック回帰分析の結果を表6に示す。多変量回帰の結果、年齢ならびにPCWPが独立したRI≥0.70の規定因子であった。

② 腎静脈血流パターンの規定因子

表7に腎静脈パターンの比較を示す。正常である連続性パターンに比較して、二相性パターンでは平均右房圧が有意に高いが、他の臨床指標においては有意差がなかった。一方、単相性パターンは、

NYHAクラスがIIIまたはIVの心不全重症度が高く、尿素窒素、ナトリウム、BNPなどの検査値、左室駆出率、および心臓カテーテルの圧指標に顕著な異常を認めた。しかし、3パターンにおいて心係数には有意差が認められなかった。二相性パターンならびに単相性パターンを目的変数としたロジスティック回帰分析の結果を表8に示す。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。単相性パターンの多変量回帰分析の結果でも平均右房圧は強い規定因子であった。その他、尿素窒素とナトリウム値が独立した規定因子であった。

5-3 総括

腎葉間動脈の RI は 0.7 以上を異常値とした。その規定因子を評価したところ、年齢ならびに PCWP が独立した規定因子であった。一方、平均右房圧や心機能指標とは有意な関係になく、RI と腎うっ血の病態との関連は明らかでなかった。

腎静脈血流パターンは、不連続性静脈パターンを血流障害のパターンと定義した。腎静脈血流障害パターンは更に二相性と単相性パターンに分類された。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、単相性パターンは多くの心不全の悪化と関連する因子と関連していたが、平均右房圧は二相性パターン同様に独立した規定因子であった。これらの結果から、葉間動脈よりも葉間静脈ドプラ所見が腎うっ血と関連している可能性が示唆された。

第6章 研究3 腎内ドプラ所見と心不全の予後との関連について

6-1 方法

6-1-1 対象およびプロトコール

筑波大学附属病院に非代償性心不全のため入院した151症例、ならびに心不全で外来通院中の73症例、計224症例を2012年12月から2014年11月にかけて前向きに登録した。観察期間は登録から一年間とした。

6-1-2 主要評価項目

心血管疾患による死亡、ならびに心不全による計画外の入院と定義した。

6-1-3 腎内ドプラ法

入院症例では退院前の安定期、外来症例では心不全が安定した状態を確認して腎内ドプラ法の記録を行った。腎内ドプラ法は研究1の結果に基づく方法で行った。

6-1-4 入院後の心不全治療による腎機能悪化(Worsening Renal function; WRF)

WRFが心不全の予後因子として注目されており、入院症例でWRFを評価した。WRFは血清クレアチニン値がベースラインから0.3 mg/dLの増加と定義した(文献4-6)。

6-1-5 退院後腎機能変化

外来フォローアップ中の腎機能についても評価を行った。最終観察日に最も近い血液検査所見から

算出した eGFR(フォローアップ eGFR)と登録時 eGFR の差を登録時 eGFR で除した eGFR 変化率を求めた。また、外来フォローアップ中の WRFも入院中の WRF 同様に血清クレアチニン値が退院時から 0.3 mg/dL の増加と定義した。

6-1-6 統計解析

Kaplan-Meier 法によって $RI < 0.70$ と $RI \geq 0.70$ 、腎静脈血流パターン間、ならびに外来フォローアップ中の WRF の有無での臨床転帰を比較した。群間の有意差の有無はログランク検定によって評価した。

Wilcoxon 検定が相対的に初期に起きた死亡を重く評価するのに対し、Log Rank 検定は後期の死亡を重く評価する。すなわち、時間経過と共に生存率曲線の差が開いてくるような場合、Log Rank 検定は Wilcoxon 検定に比べて検出力が高くなるため Log Rank 検定により評価した。

さらに、主要評価項目に関する危険因子を同定するため Cox 比例ハザードモデルによる検討を行った。

6-2 結果

6-2-1 心イベントの有無による比較

224 症例のうち 7 例(3.1%)は画像不良のために除外し、最終的に 217 症例を研究対象とした(表 9)。

観察期間中に(平均 304 ± 114 日、7~365 日の間隔)心血管疾患による死亡 14 例と、心不全による計画外入院 45 例の合計 59 例(27.1%)に主要評価項目の心イベントが認められた。心イベントの有無による臨床背景の比較を同様に表 9 に示す。心イベントなし群と比較して、心イベント群では NYHA クラス III または IV が有意に多く、収縮期血圧、ヘモグロビン、ナトリウム、および eGFR 値は有意に低

値であった。また、尿素窒素、BNP 値、およびループ利尿薬内服率は有意に高値であった。心エコー図指標の比較では、心イベントなし群に比べて、心イベントあり群の左室収縮および拡張機能指標は有意に悪化していた。また、右心系の指標もイベントあり群では有意な悪化が認められた。腎内ドプラ指標においては、RI はイベントあり群で有意に高値であり、腎静脈パターンでは二相性もしくは単相性の不連続性パターンの比率が有意に多く、特に単相パターンが半数以上で観察された。

6-2-2 予後の比較

RI<0.70とRI≥0.70, ならびに腎静脈血流パターンにおける Kaplan-Meier 曲線を図 13 および 14 に示す。

RI の比較では有意差は認められなかった。一方、腎静脈血流パターン間では有意差が認められ、各パターン間においても有意差が認められた (Log Rank $p<0.001$)。

さらに、腎静脈血流パターンを検査する付加価値を検定するため、右心系うっ血の指標である下大静脈による推定右房圧、ならびに肝静脈収縮期速度・拡張期血流速度比 (S/D)と組み合わせた予後解析を行った。腎静脈血流パターンを連続性と不連続性に分類し、各々を推定右房圧 10 mmHg 以上と未満で計4群に分類したところ、図 15 に示すように右房圧の分類にかかわらず、不連続性腎静脈血流パターン群が予後不良であった。同様に S/D 値を最も右心系うっ血が強い下側四分位(Q1)とそれ以上(Q2-4)の群で 4 群に分類したところ、S/D の分類に関わらず不連続性腎静脈血流パターン群の予後は不良であった(図 16)。

6-2-3 予後の規定因子

Cox 比例ハザードモデル分析の結果を表 10 に示す。多変量 Cox 比例ハザードモデル分析の結果、

二相性と単相パターンがナトリウムならびに BNP に加えて、主要評価項目の独立した予測因子であることが明らかとなった。

6-2-4 退院後の腎機能変化と予後

図 17 に示すように登録時 eGFR およびフォローアップ中 eGFR とともに単相パターンが連続性パターンに比較して有意に低値であった($p<0.05$)。しかし、eGFR 変化率は 3 群間に有意差はなかった。図 18 に外来フォローアップ中の WRF の有無による Kaplan-Meier 曲線を示す。外来フォローアップ中に WRF を生じた群は有意に予後が不良な傾向を示した。次に腎静脈血流パターンごとの比較を行った(図 19)。連続性ならびに二相性パターンでは外来フォローアップ中の WRF の有無により有意差はなかった。一方、単相性パターンでは外来フォローアップ中 WRF を示した群の予後が有意に不良であった。単相性パターン群で外来フォローアップ中 WRF の有無による臨床背景の比較を行うと、WRF 群は左室駆出率が有意に低く(33 左室駆 vs. $47\pm 19\%$, $p=0.02$)、一回拍出量が有意に低値を示した(45 一回拍 vs. 55 ± 22 mL, $p=0.03$)。その他の臨床指標、心エコー指標、および血液検査所見には有意差は認められなかった。

第 7 章 考察

7-1 腎静脈血流について

腎静脈血流パターンは独立した心不全症例の予後規定因子であった。これまで腎静脈側の血行動態は注目されてこなかったが、本研究は腎静脈血流パターンが臨床での実行可能性と良好な再現性を有していること示した。腎内静脈は容量血管として機能し、静脈コンプライアンスに影響を受ける。正

常対照者の腎静脈血流パターンは連続性であるが、収縮期にピーク速度を示し徐々に拡張末期に向かって減少する波形を示すことがある。この静脈拍動は連続した動脈からの流入血流量に応じた静脈コンプライアンスを示している。これまで閉塞性尿路疾患や腎疾患、子癇前症、および糖尿病性腎症における腎静脈血流の変化が報告されている(文献 21-24)。糖尿病性腎症では腎静脈血流の VII は低値すなわち波形変化の減少を示すのに対して(文献 22)、子癇前症での VII は高くなり、波形変化が増加していた(文献 23)。また、腎静脈血流パターンは急性と慢性尿路閉塞性腎疾患との間で異なるとも報告されている(文献 24)。これらの研究では中心静脈圧や TR による腎静脈血流への影響は考慮されていないが、心不全でみられるような中心静脈圧の上昇は少ないと想定される。そうすると、このような腎静脈血流の変化は中心静脈圧に依存しない静脈コンプライアンスの変化を示唆している。このような疾患では尿管圧の上昇、ならびに慢性的な炎症や虚血による腎実質線維化によって静脈周囲組織のコンプライアンスが変化していると考えられる。この静脈周囲組織の変化が腎静脈コンプライアンスにも影響を及ぼしている可能性が示唆される。従って、心不全においては腎静脈血流の最も強い規定因子は中心静脈圧であるが、心不全の腎静脈血流パターンも腎実質コンプライアンスの影響を受けていると考えられる。

一方、重症 TR は单相性パターンと関連していた。本研究の单相性パターンでは、ドプラシグナルが拡張期に記録されたことから、重症 TR によって収縮期の静脈血流を妨げていると考えられる。Maeder ら(文献 30)は、TR が中心静脈圧および腎静脈圧を上昇させ、腎うっ血により腎機能悪化に寄与している可能性を報告した。本研究の多変量解析では TR でなく中心静脈圧が独立規定因子であったように、TR 単独での影響ではなく、TR は中心静脈圧を上昇させる一因と考えられる。

7-2 心不全における RI

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(文献 14-21)。しかし、心不全に関する研究は極めて少ない。Ennezat ら(文献 16)は、EF の保たれた心不全症例の RI は高血圧患者より高値であり、RI は独立して予後と関連すると報告した。Ohuchi ら(文献 17)は先天性心疾患における RI が中心静脈圧と関連しており、腎うっ血によって腎臓内血流が障害されることを報告した(文献 14-20)。しかし、様々なタイプの心不全を含んだ本研究では RI と予後との関連は認められなかった。RI は心血管疾患に関連する腎臓外の要因によって影響されるため、腎疾患に特異的な指標とならないという報告がある(文献 31-32)。Ohuchi らの報告とは異なり、心不全症例は高齢者が多く、高血圧や糖尿病といった動脈硬化危険因子を有する症例が多い。従って、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られる。

7-3 腎臓内ドプラ所見と心不全の予後との関連について

腎静脈血流パターンは心不全の臨床転帰と関連し、心不全の予後に腎うっ血が強く影響している可能性を指示する結果が得られた(文献 8,18)。右心系のうっ血は下大静脈所見や、心不全にしばしば合併する肝うっ血を示唆する肝静脈所見により評価されている(文献 28)。しかし、腎静脈血流パターンは、下大静脈所見による推定右房圧と比較しても臨床転帰との強い関連が認められた。更に、肝静脈血流パターンは腎静脈血流パターン同様に中心静脈圧と TR を含む複合的な要素に影響されるが、腎静脈血流パターンは肝静脈血流パターンに比べても臨床転帰を予測する上で有用であった。これらの結果は腎静脈血流パターンが不安定な心不全症例を層別化するための付加的な情報を提

供できる可能性を示唆している。

7-4 不連続性腎静脈血流パターンと心不全増悪因子

不連続性腎静脈血流パターンのうち、二相性パターンは右房圧とのみ関連はしていたが、図 15 に示すように、その平均値は 9.5 mmHg とわずかな上昇にすぎない。にもかかわらず、連続性パターンと比較し予後は不良であった。これは右房圧の増加が唯一の原因ではなく、心不全悪化に関連する他の要因により静脈血流が影響を受けていることを示唆している(文献 32-36)。腎静脈のうっ血には神経体液性因子が影響しているという報告がある(文献 37)。特に内臓静脈は非内臓静脈よりも交感神経系による刺激に鋭敏であり、腎臓では交感神経系の活性化による血管収縮によって腎機能が悪化すると考えられている(文献 35-36)。更に神経体液性因子に加えて、炎症および内皮細胞障害も腎循環障害へ関与していることが報告されている(文献 38)。このような多様なメカニズムによって腎臓内静脈コンプライアンスが低下し、右房圧が正常または軽度上昇した症例でさえも不連続性腎静脈血流パターンを呈した可能性が考えられる。このように、腎静脈血流パターンは心不全増悪因子の活性化によって多様な影響を受けることから、不安定な心不全の病態を視覚化できる指標であると示唆される。

7-5 腎臓内ドプラ所見と WRF

WRF は心不全の予後を悪化させる因子として注目されているが、本研究では心事故に関連する有意な因子ではなかった。また、腎静脈血流パターン間で WRF の有病率に差はなかった。特に、連続性腎静脈血流パターンを呈した 18 例では、治療によって WRF が認められたが心イベントが認められなかった。これらの症例は積極的なうっ血を改善させる治療によって WRF を生じるが、むしろ心不全

の予後改善につながったと考えられる(文献 39-41)。一方、単相パターンでの WRF の頻度は、連続性および二相性パターンに比べて増加傾向にあったが有意ではなかった。単相パターンでは治療によらず持続して認められる腎機能障害の頻度が多く、それ自体は WRF に分類されないことも多いが、心不全における予後不良な病態と考えられる。このように、心不全治療による WRF の出現は、各症例固有の腎機能や治療薬による影響と考えられることから、それ自体直接予後の悪化とは関連していない可能性が示唆される。

7-6 フォローアップ中の WRF について

7-5 でも述べたように単相パターンでは登録時に有意な腎機能低下を示し、この傾向はフォローアップ時も同様であり、eGFR 変化率には有意差がなく、3パターンとも同様の減少を示した。しかし、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、腎静脈で単相性であった場合、WRF は予後の悪化と関連していた。特に WRF 群では心拍出量が低下しており、より重症な左心不全症例と考えられる。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助長し、臨床転機を悪化させたものと考えられる。

7-7 本研究の限界

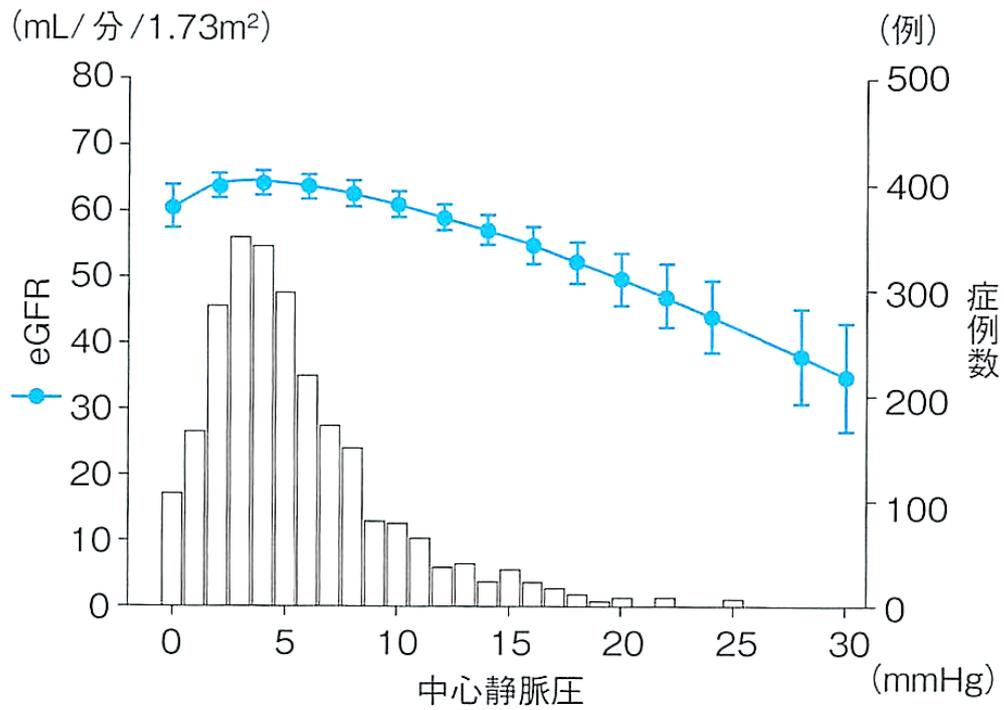
多変量 Cox 比例ハザードモデルにおいて、腎静脈血流パターンのハザード比の 95%CI が非常に広く、イベント数が少なかった影響と考えられる。したがって、腎静脈血流パターンの心不全の予後予測能力について、より大規模な研究により評価する必要がある。さらに、本研究では、合併する糖尿病、高血圧症、腎疾患、神経体液性因子、血管内皮機能、ならびに炎症所見などの腎静脈血流パターン

への影響を明らかにできていない。今後、基礎ならびに臨床研究により腎静脈血流パターンに関連する病態生理を検討する必要がある。

第 8 章 結論

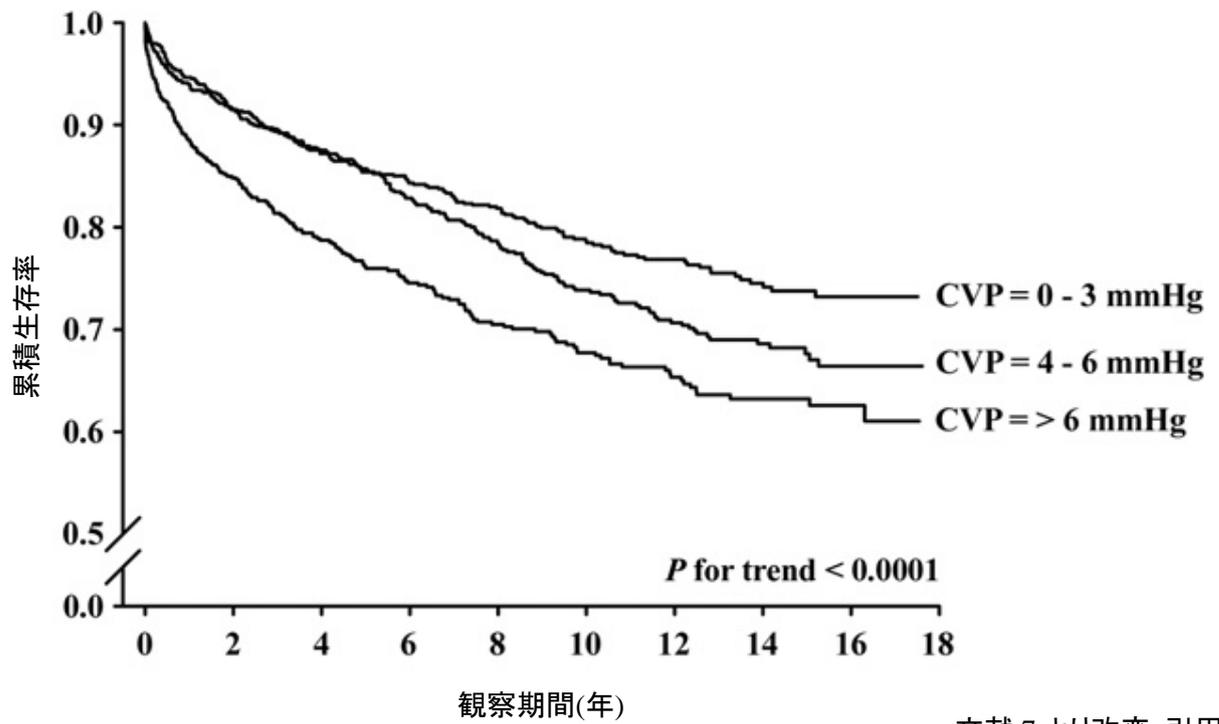
腎臓内腎静脈血流パターンは右房圧を含む心不全の予後規定因子と独立して、強い予後規定因子であった。したがって、静脈血流パターンは、病態が悪化しやすい心不全症例を層別化するための付加的情報を提供する有用な心不全指標と考えられる。

図1 心疾患症例における中心静脈圧とeGFRの関係



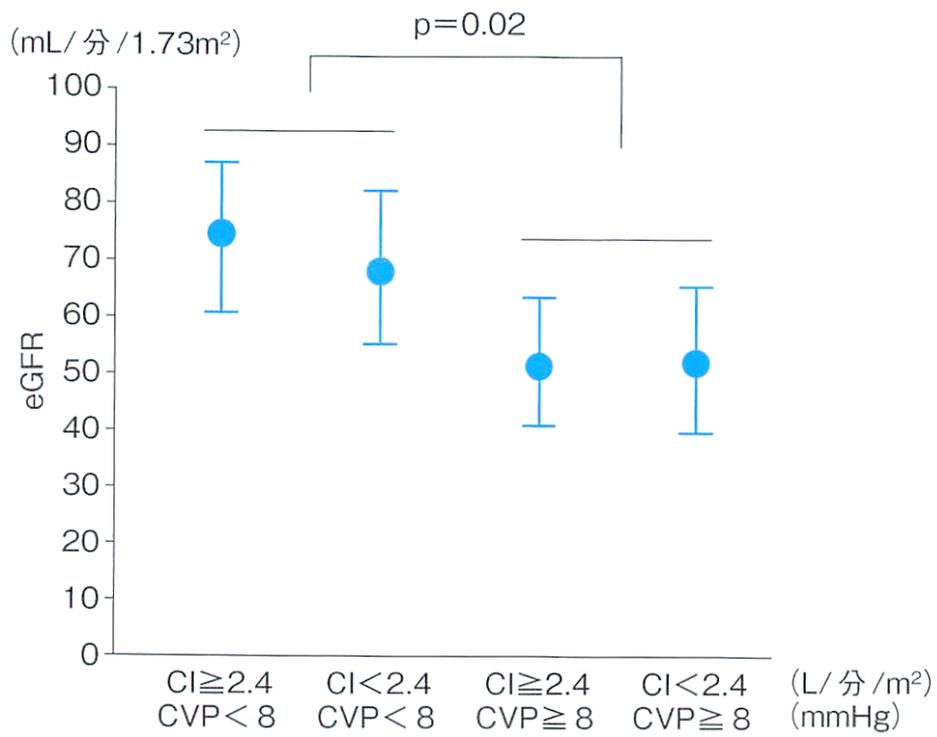
文献7より改変・引用

図2 心不全における中心静脈圧と予後の関係



文献7より改変・引用

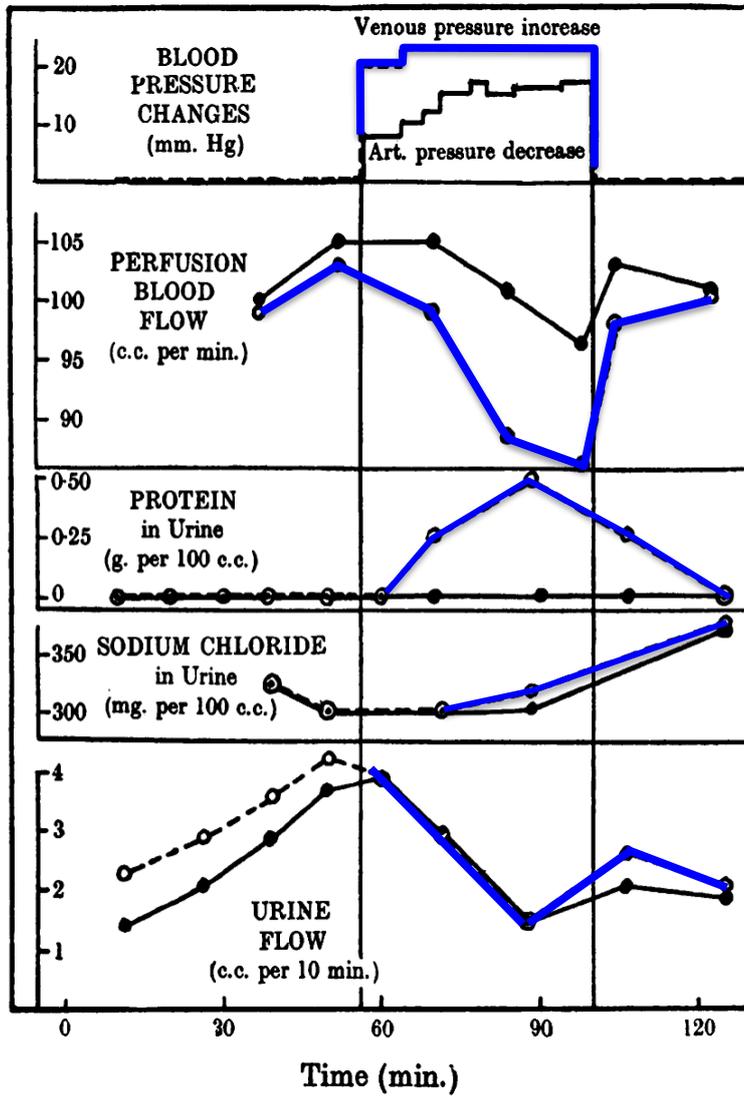
図3 心疾患症例における心係数、中心静脈圧とeGFRの関係



CI: 心係数, CVP: 中心静脈圧

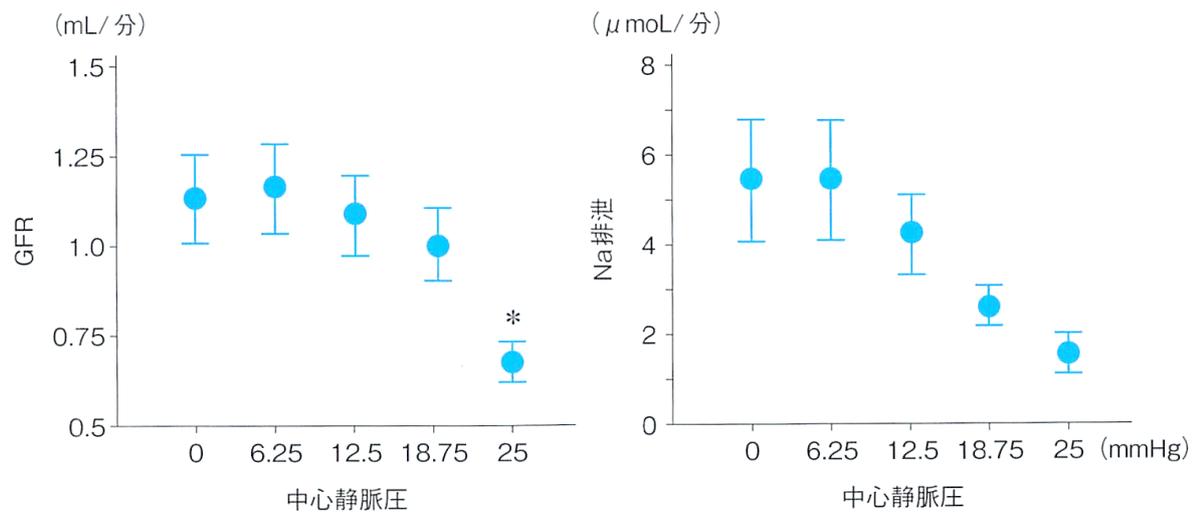
文献 8 より改変・引用

図 4 腎静脈圧の上昇と尿量の関係



文献 9 より改変・引用

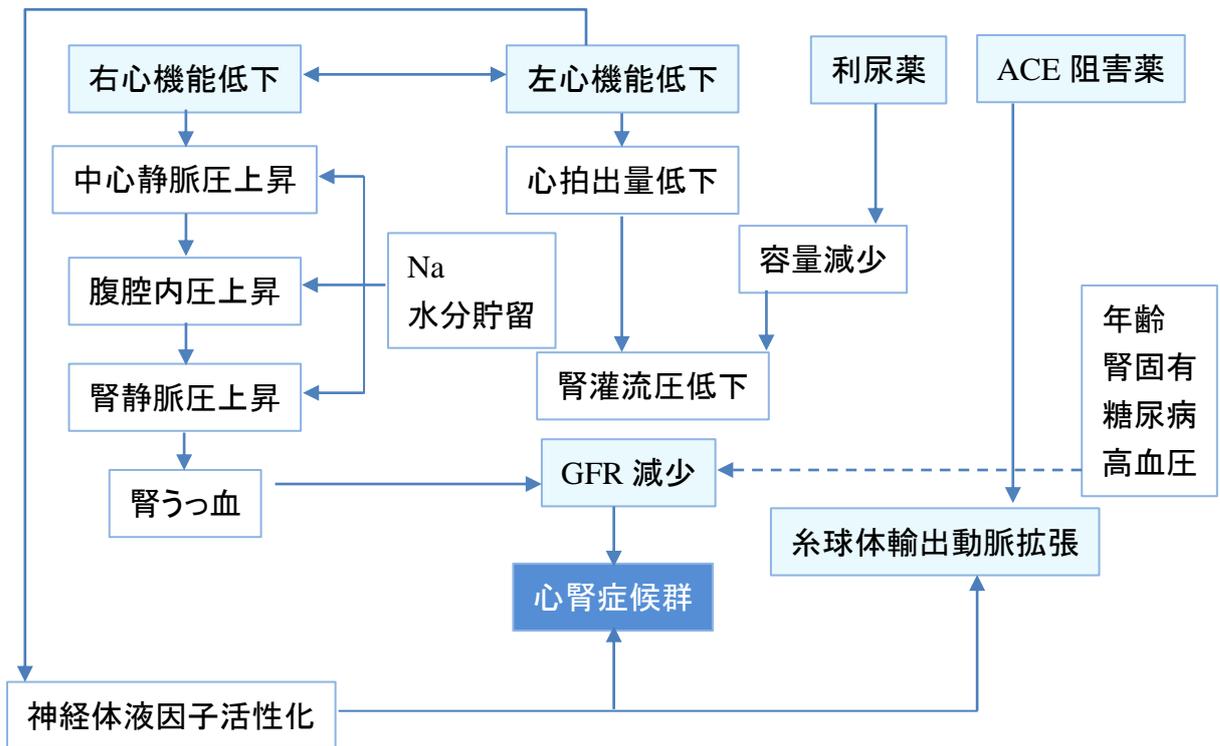
図5 GFR および Na 排泄量における中心静脈圧の影響



*: $p < 0.05$ vs. baseline

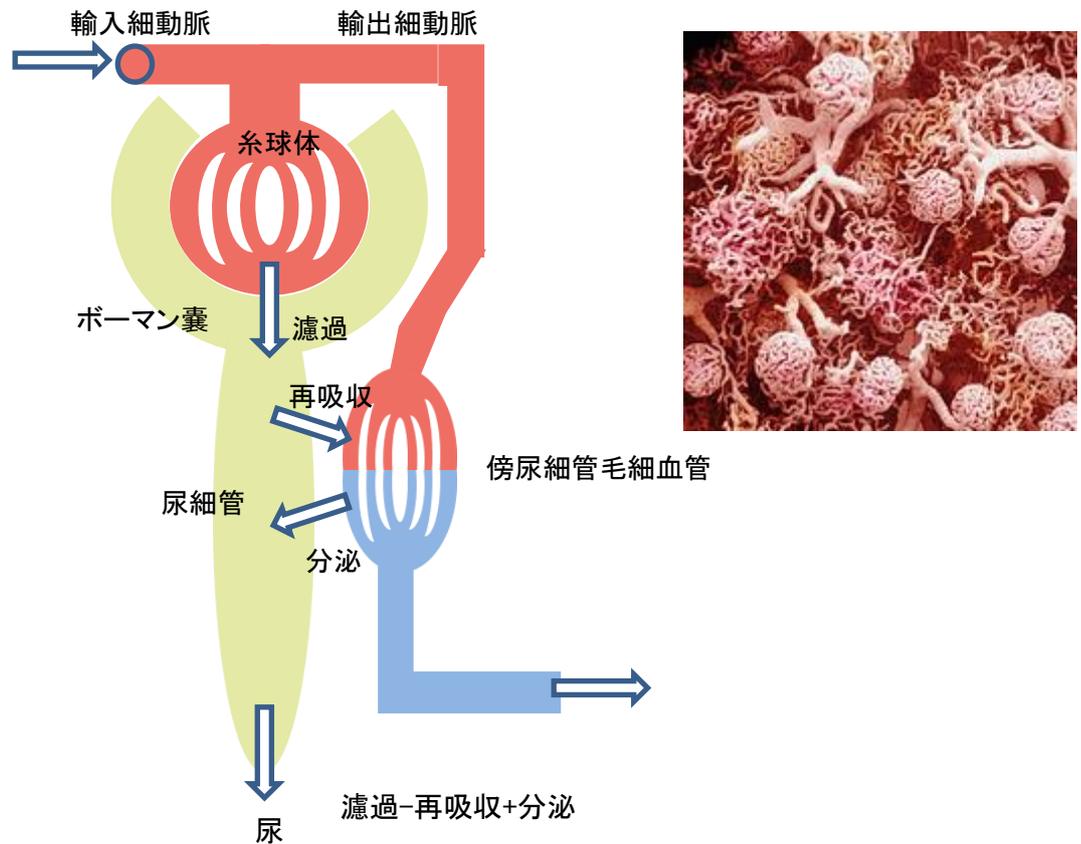
文献 11 より改変・引用

図 6 心腎症候群の病態における心臓と腎臓の連関



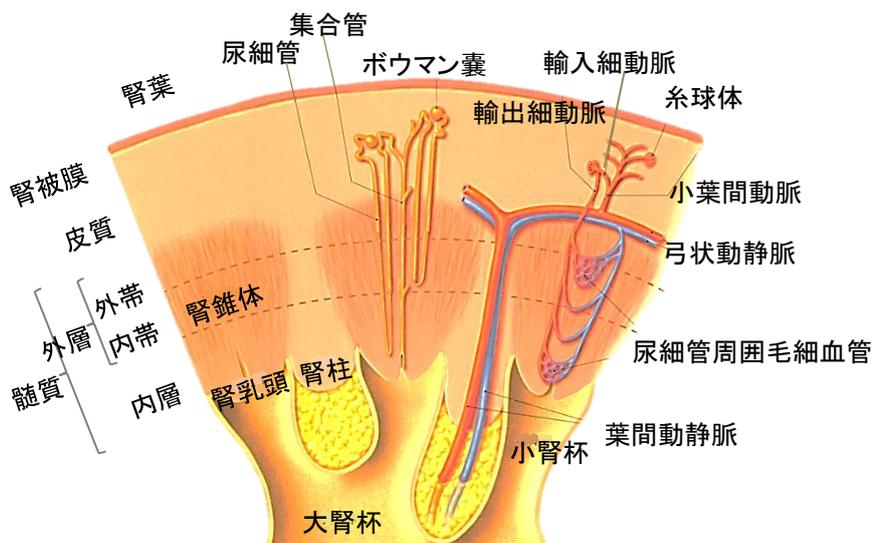
文献 12 より改変・引用

図 7-1 糸球体での濾過、尿細管での再吸収



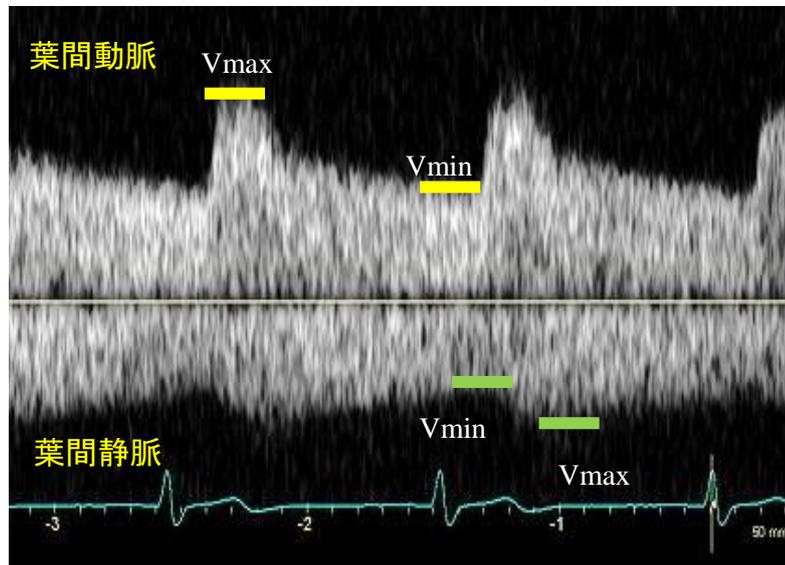
文献 13 より改変・引用

図 7-2 腎臓の組織構造



文献 26 より改変・引用

図 8 腎内ドプラ法の計測項目



①葉間動脈

Vmax(最高血流速度)

Vmin(最少血流速度)

RI(Resistance index) $= (V_{\max} - V_{\min}) / V_{\max}$

②葉間静脈

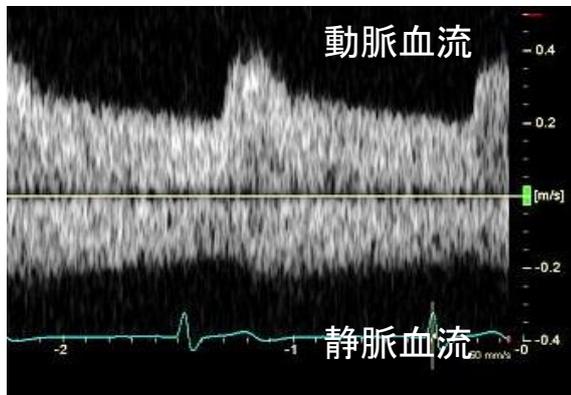
Vmax(最高血流速度)

Vmin(最少血流速度)

VII(Renal venous impedance index) $= (V_{\max} - V_{\min}) / V_{\max}$

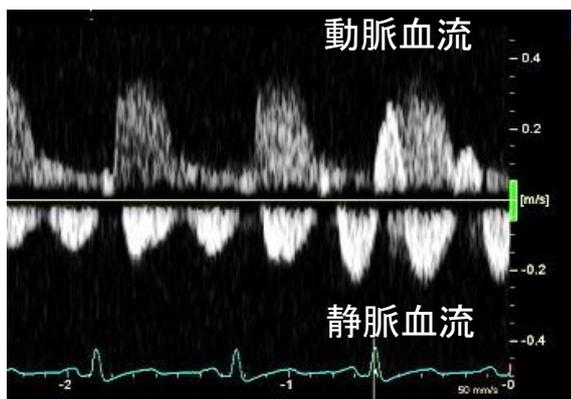
図 9 腎静脈血流パターン

A



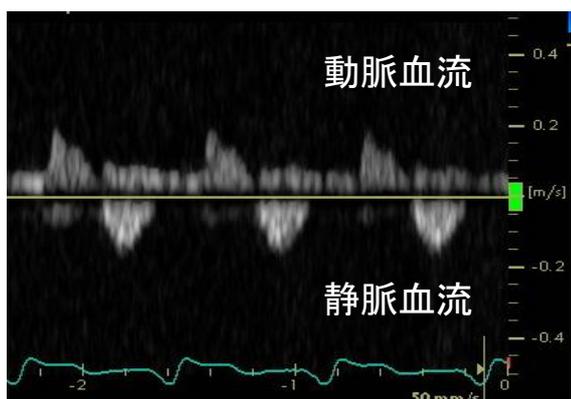
連続性パターン

B



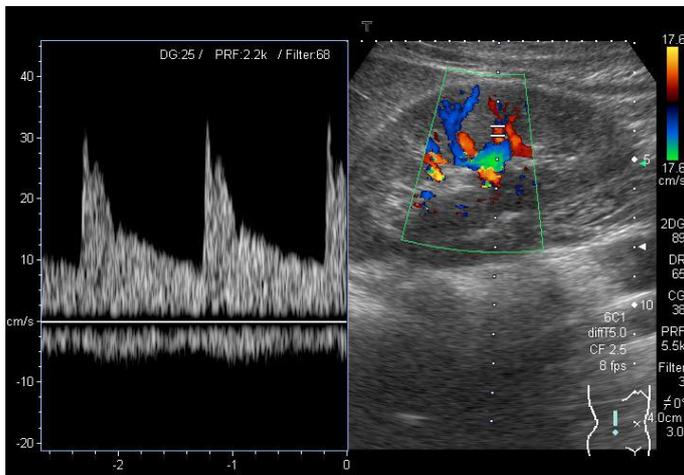
不連続二相性パターン

C

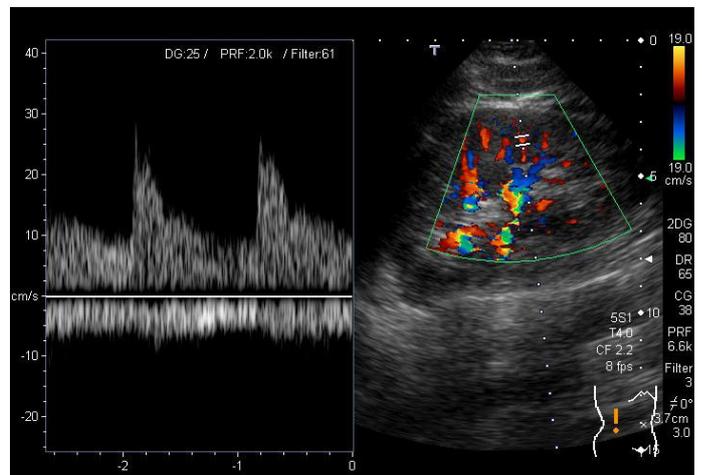


不連続単相パターン

図 10 コンベックス型探触子とセクタ型探触子の比較



コンベックス型探触子にて測定



セクタ型探触子にて測定

図 11 eGFR と RI および VII の相関関係(計測部位の違いによる比較)

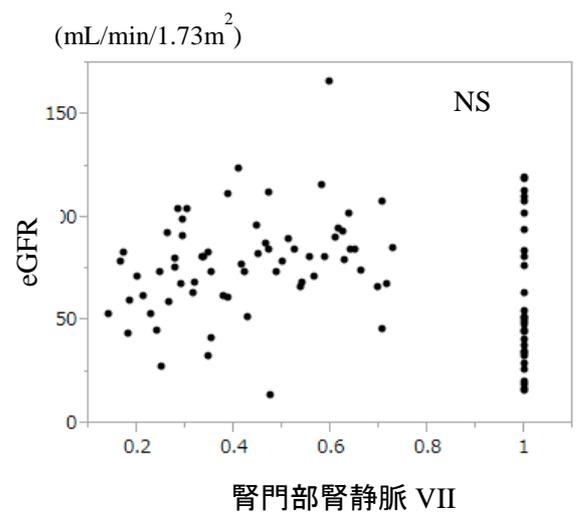
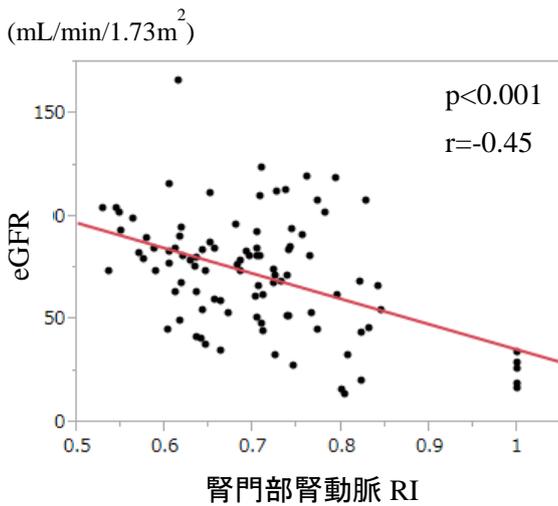
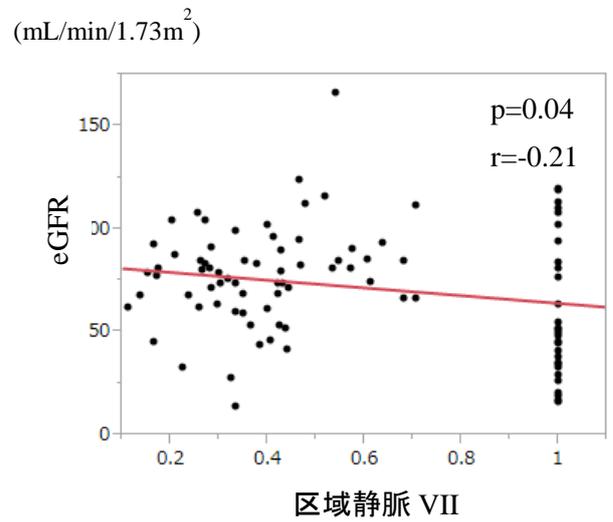
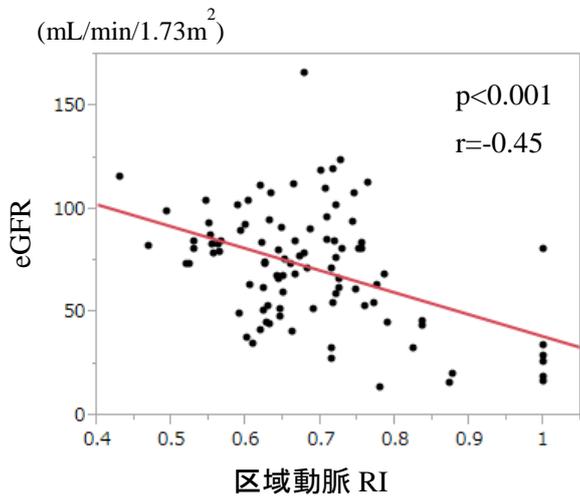
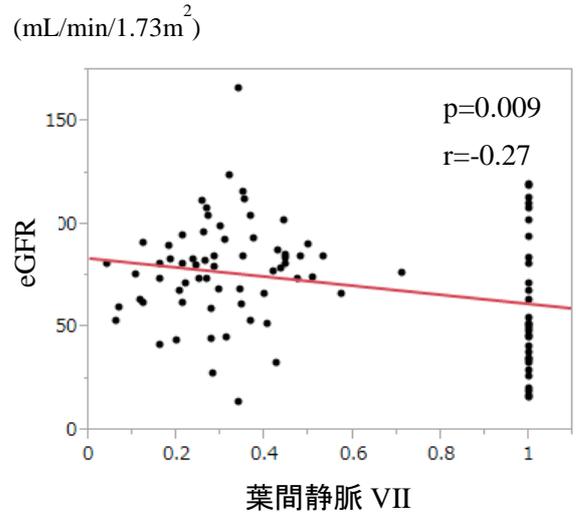
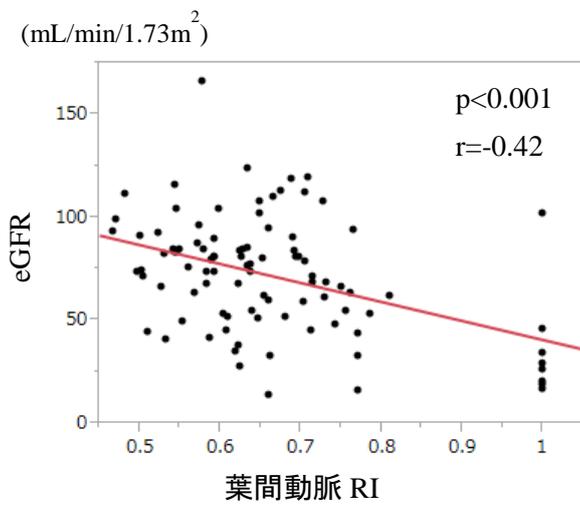
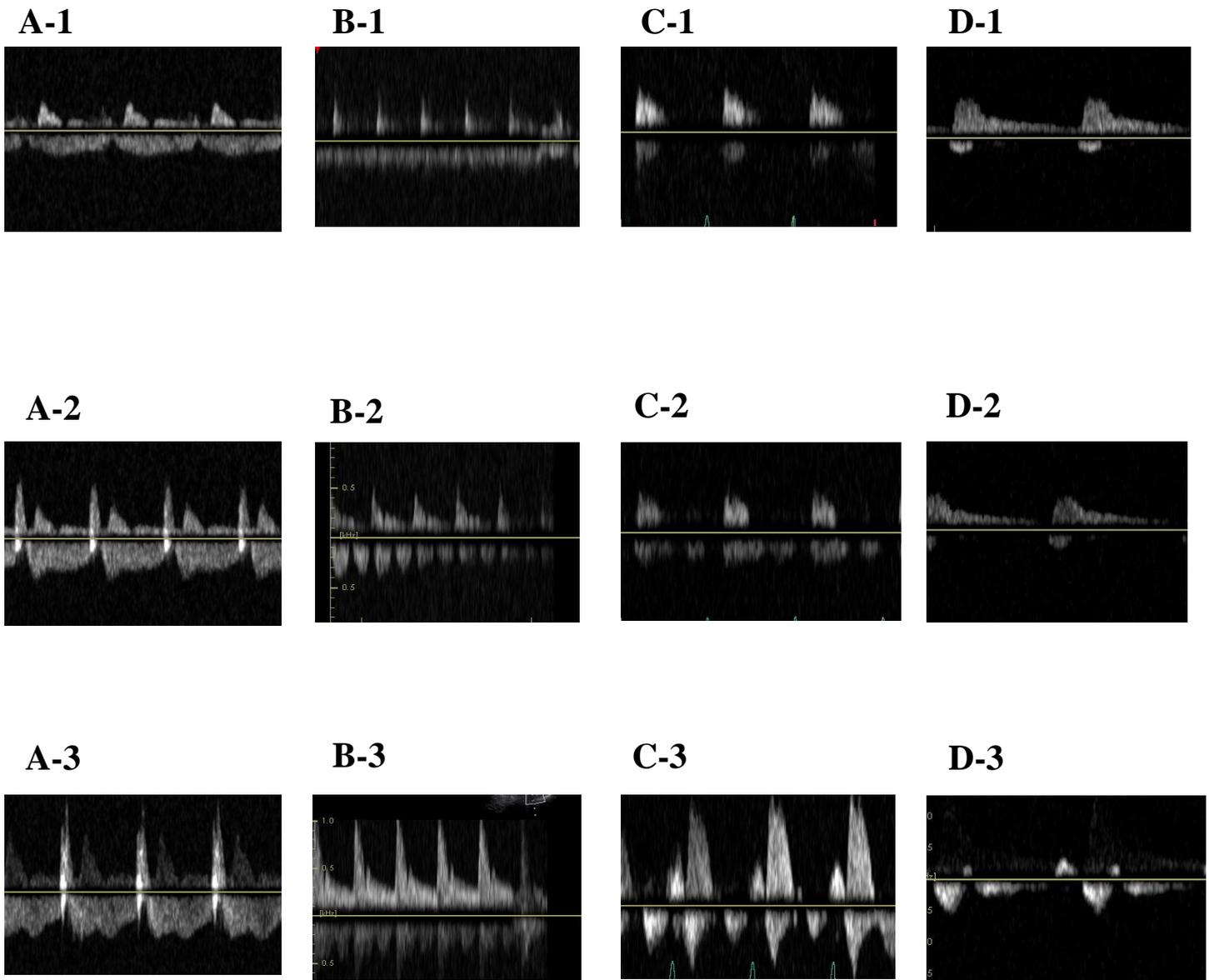
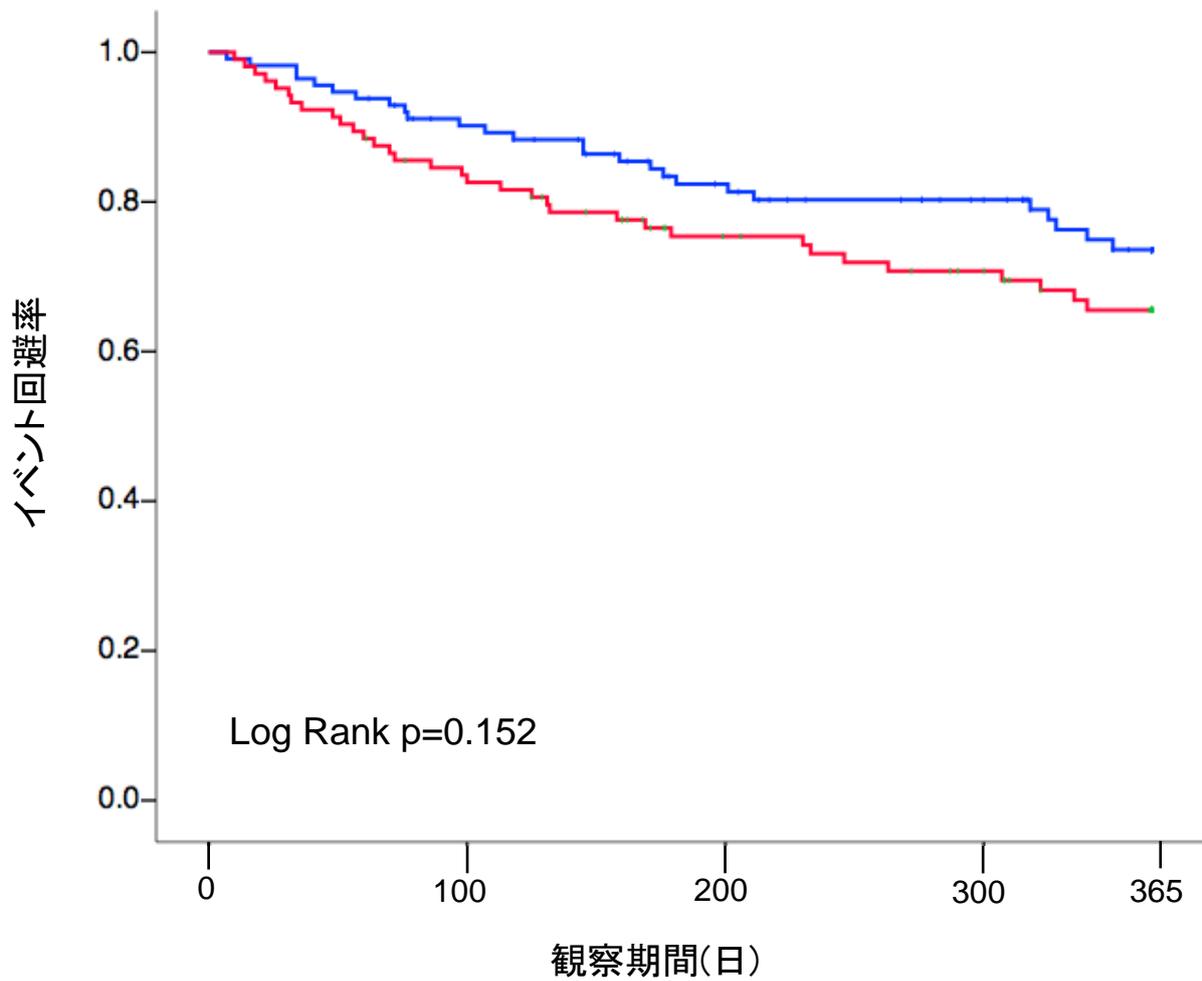


図 12 計測部位の違いによる腎静脈血流パターン不一致例



A1~D-1 葉間静脈
A2~D-2 区域静脈
A3~D-3 腎門部腎静脈

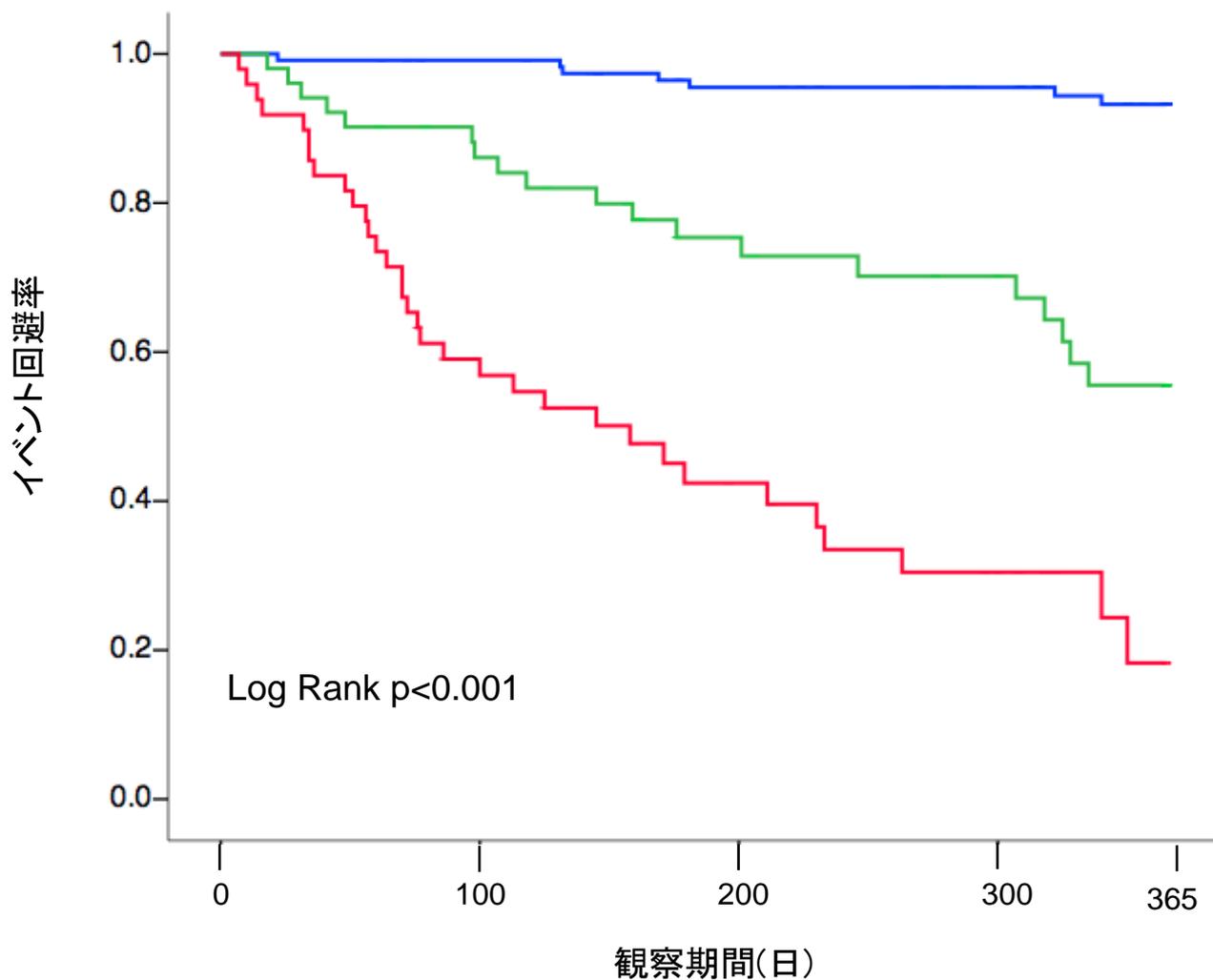
図 13 心不全症例における RI による予後比較



イベント発生時の症例数

RI<0.7	113	97	79	67	53
RI≥0.7	104	85	66	58	49

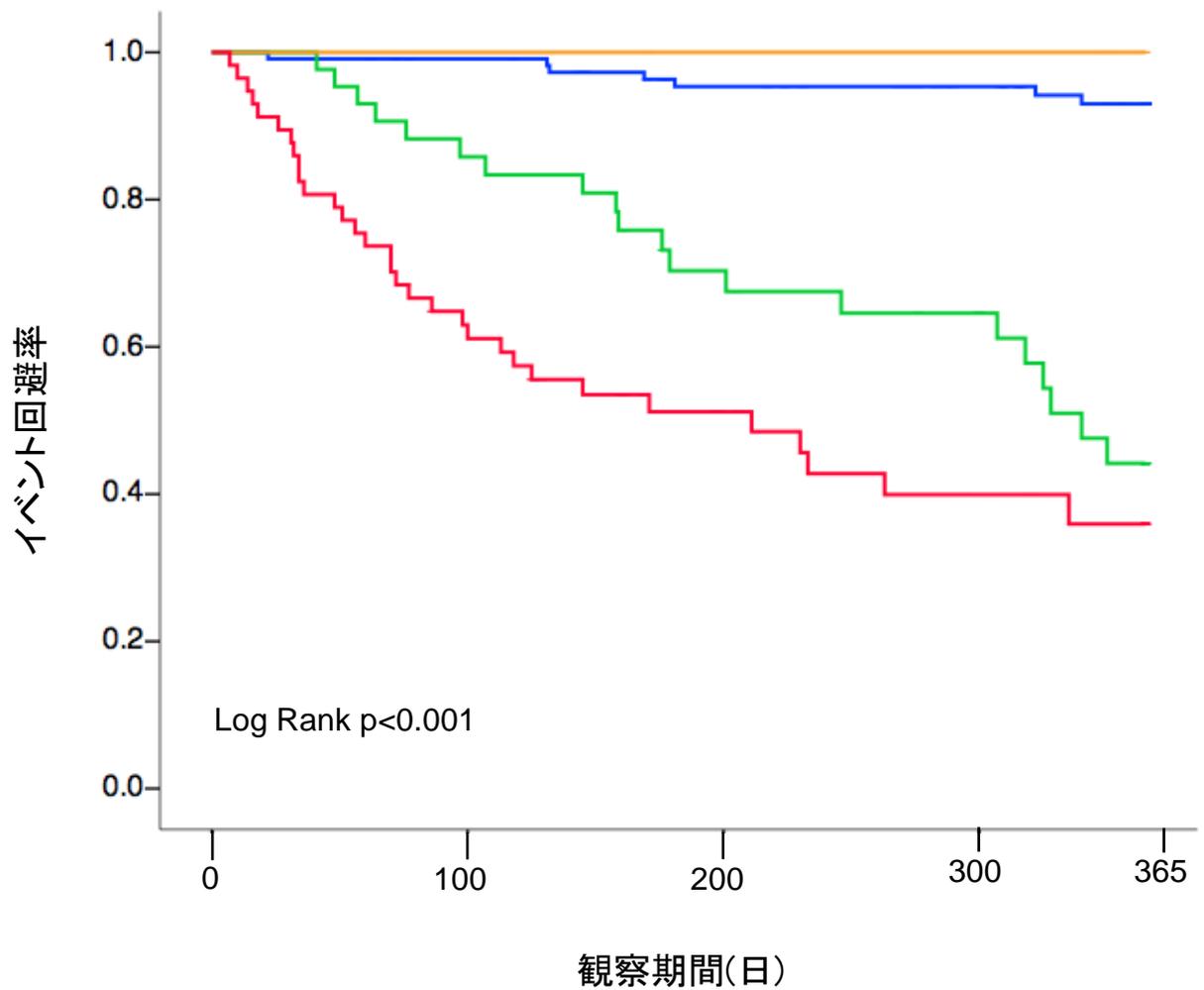
図 14 心不全症例における腎静脈血流パターンによる予後比較



イベント発生時の症例数

イベント発生時の症例数	0	100	200	300	365
連続性	117	115	109	104	93
二相性	51	42	28	23	16
单相性	49	28	18	1	5

図 15 RAP と腎静脈血流パターンの組み合わせによる予後比較

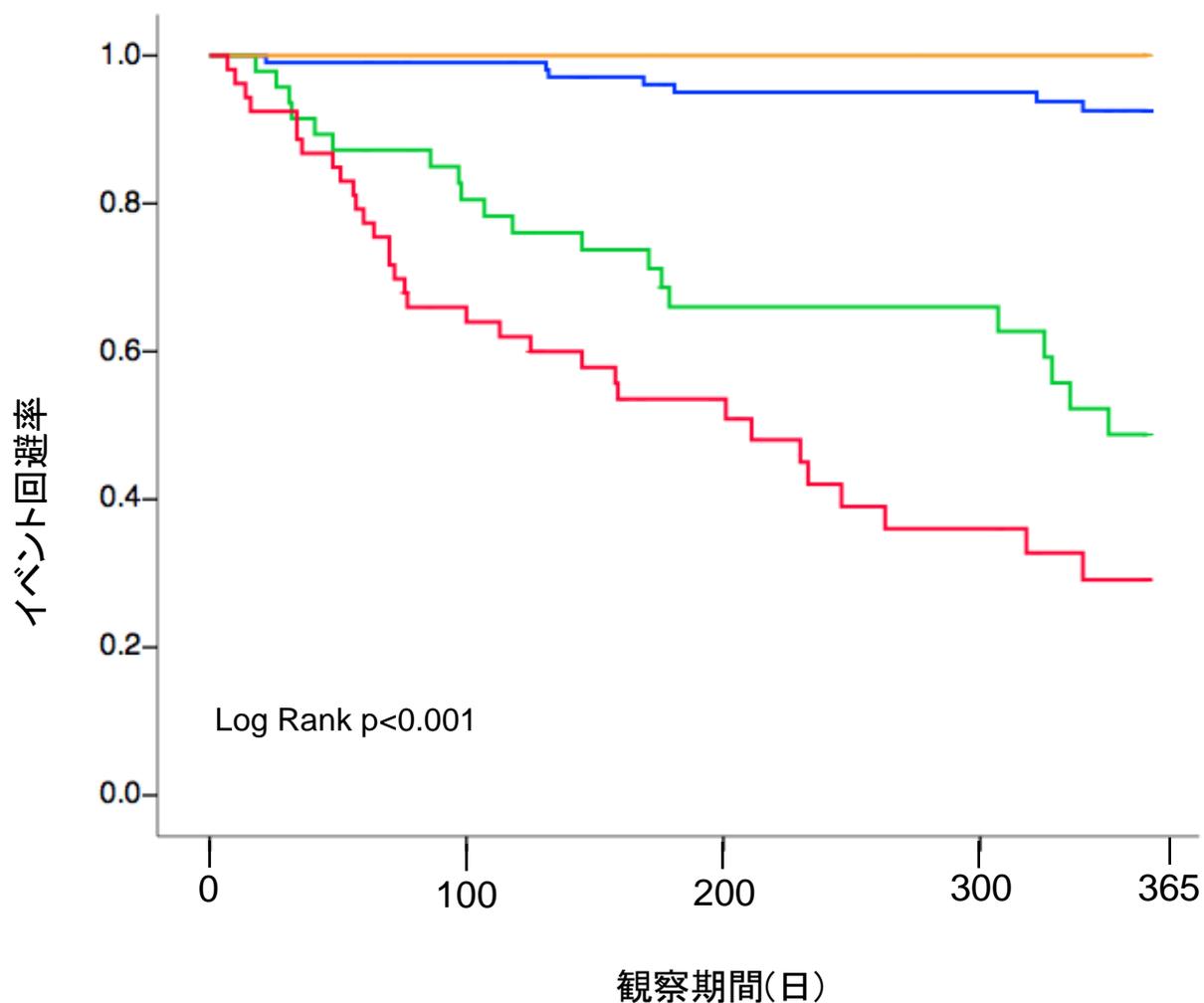


イベント発生時の症例数

RAP≤10, 連続性	113	111	105	100	90
RAP≤10, 不連続性	43	36	24	23	11
RAP>10, 不連続性	57	38	22	20	10
RAP>10, 連続性	4	4	4	4	3

RAP=右房圧

図 16 肝静脈 S/D 比と腎静脈血流パターンの組み合わせによる予後比較



イベント発生時の症例数

S/D Q ₂₋₄ , 連続性	106	104	99	95	85
S/D Q ₂₋₄ , 不連続性	47	36	25	22	13
S/D Q ₁ , 不連続性	53	34	21	12	8
S/D Q ₁ , 連続性	11	11	10	9	8

S/D Q= 肝静脈収縮期/拡張期血流速度比四分位数

図 17 腎静脈パターンによる登録時 eGFR, フォローアップ eGFR および eGFR 変化率の比較

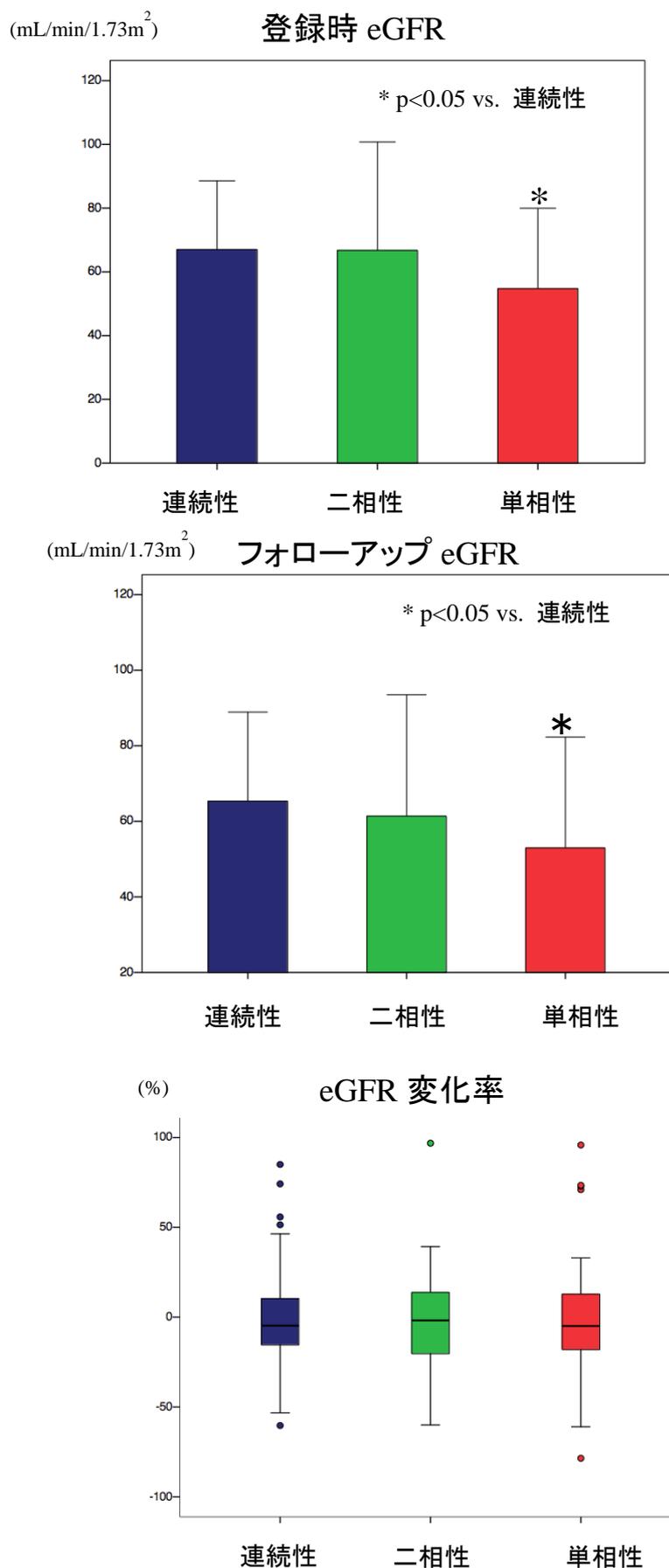


図 18 外来フォローアップ中 WRF の有無による予後の比較

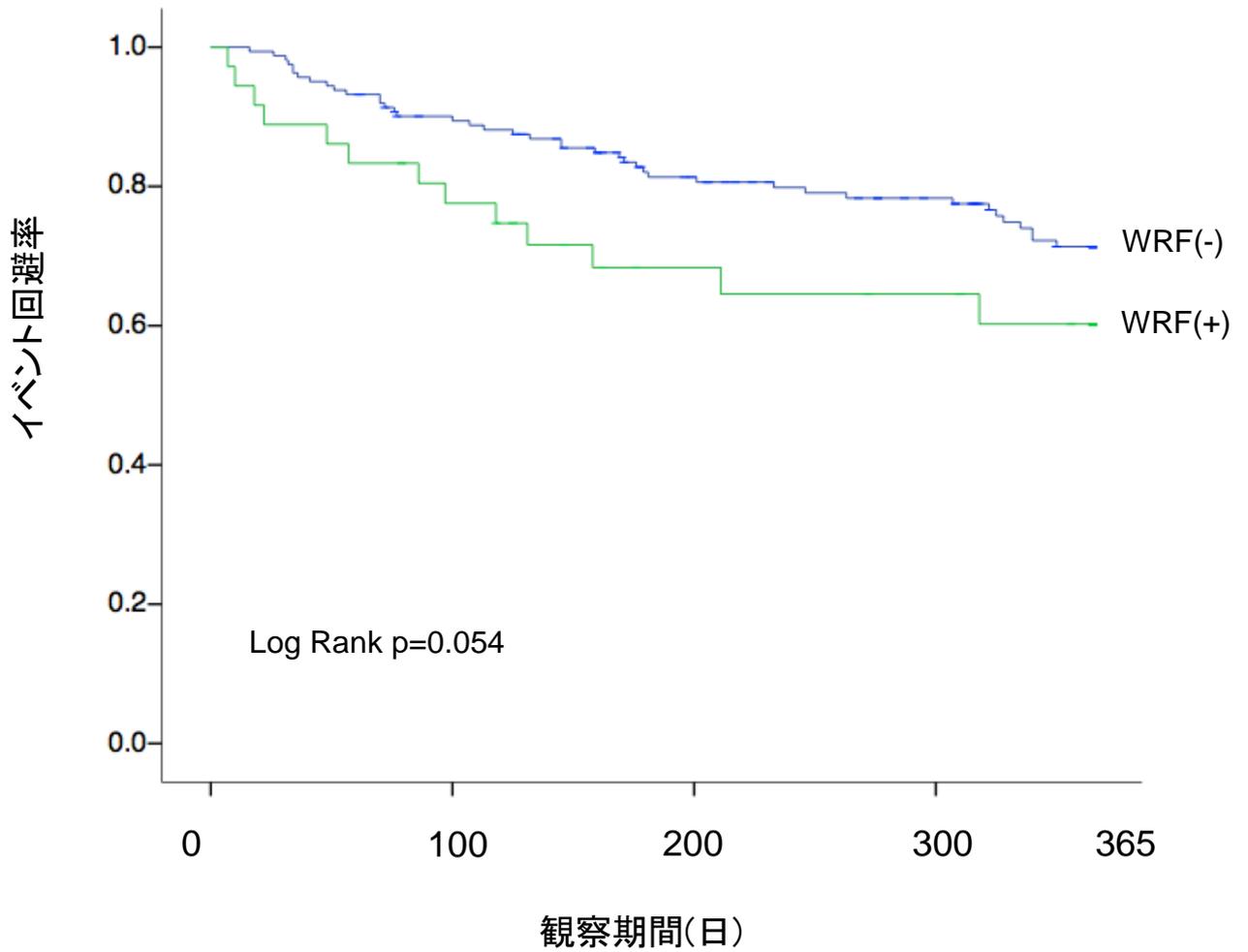


図 19 腎静脈パターンごとの外来フォローアップ中 WRF の有無による
予後の比較

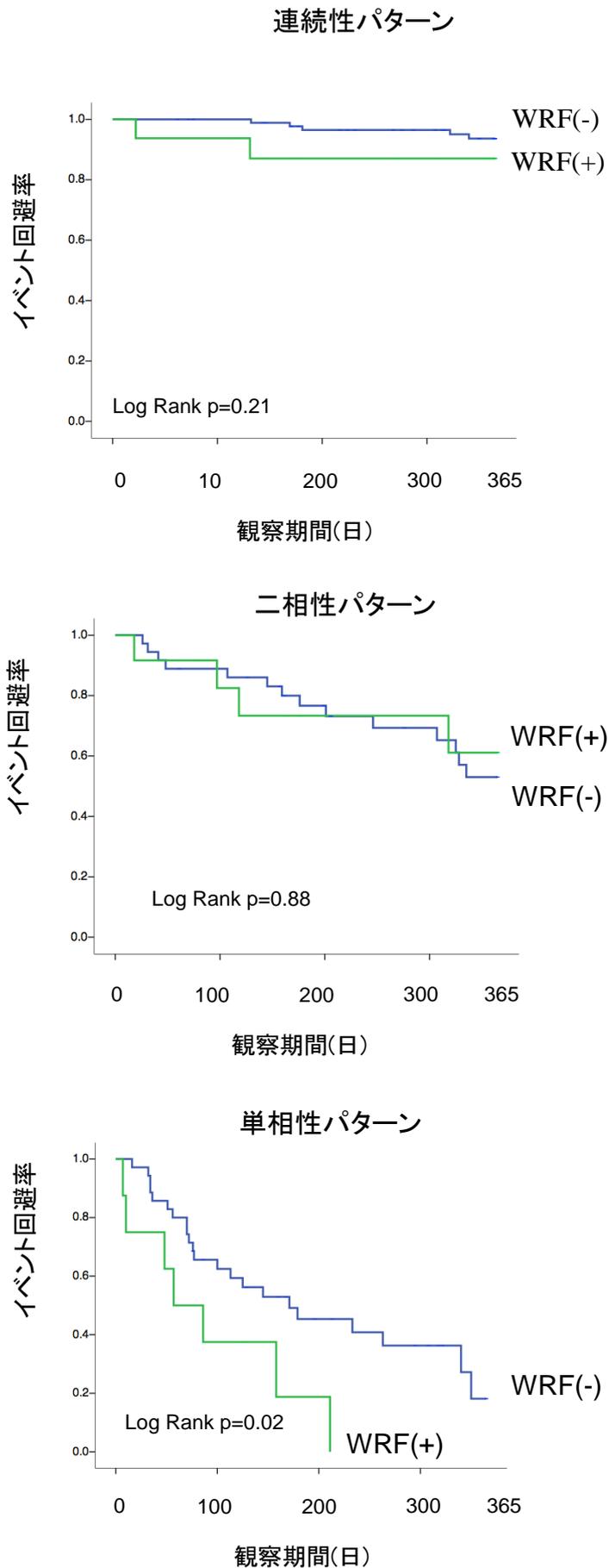


表 1 探触子の比較

	コンベックス型探触子	セクタ型探触子	p 値
葉間動脈 Vmax(cm/s)	23.9±5.2	22.3±5.2	0.34
葉間動脈 Vmin(cm/s)	9.1±2.5	8.6±2.3	0.28
RI	0.62±0.06	0.61±0.06	0.53
葉間静脈 Vmax(cm/s)	8.3±2.7	7.8±2.9	0.62
葉間静脈 Vmin(cm/s)	5.1±1.9	4.8±1.9	0.66
VII	0.38±0.10	0.37±0.10	0.93

数値は平均±標準偏差

RI = resistance index; VII = venous impedance index

表 2 測定体位の比較

	左側臥位	仰臥位	p 値
葉間動脈 Vmax(cm/s)	27.4±9.5	24.1±6.2	0.27
葉間動脈 Vmin(cm/s)	9.6±3.3	8.4±2.3	0.26
RI	0.64±0.06	0.64±0.06	0.87
葉間静脈 Vmax(cm/s)	12.3±4.0	11.4±5.7	0.60
葉間静脈 Vmin(cm/s)	4.7±4.1	4.2±3.9	0.71
VII	0.56±0.33	0.59±0.31	0.78

数値は平均±標準偏差

RI = resistance index; VII = venous impedance index

表 3 計測部位の比較

	葉間動脈	区域動脈	腎門部腎動脈
動脈 Vmax(cm/s)	26.0±10.2	*34.0±13.5	*47.5±18.4
動脈 Vmin(cm/s)	8.5±4.2	† 10.5±5.5	*13.8±6.9
RI	0.66±0.13	0.69±0.12	†0.71±0.10
	葉間静脈	区域静脈	腎門部腎静脈
静脈 Vmax(cm/s)	12.9±4.5	*17.2±6.8	*25.4±11.7
静脈 Vmin(cm/s)	5.9±5.0	§6.7±6.0	‡ 10.1±10.8
VII	0.54±0.35	0.60±0.32	0.63±0.30

数値は平均±標準偏差

p<0.01 vs. 他, † p<0.05 葉間動脈, ‡ p<0.01 vs. 葉間静脈, §p<0.05vs. 腎門部腎静脈

RI = resistance index; VII = venous impedance index

表 4 臨床背景, 超音波所見の比較

	健常者	心疾患群	p 値
項目	(n = 38)	(n = 103)	
年齢, 歳	46.0 ± 14.6	58.0 ± 18.3	0.001
男性	15 (39.4)	57 (55.3)	0.17
Body mass index	21.6 ± 2.7	23.0 ± 4.2	0.08
収縮期血圧, mmHg	118.3 ± 14.9	119.1 ± 20.3	0.97
心拍数, 回/分	71.1 ± 12.6	74 ± 14.2	0.78
高血圧	-	39 (37.9)	-
糖尿病	-	20 (19.4)	-
心疾患			
虚血性疾患	-	8 (7.8)	-
非虚血性心筋症	-	25 (24.3)	-
弁膜症	-	26 (25.2)	-
先天性心疾患	-	8 (7.8)	-
肺動脈性肺高血圧	-	16 (15.5)	-
HFpEF	-	20 (19.4)	-
検査値			
ヘモグロビン, g/dL	14.0 ± 1.9	13.0 ± 2.2	0.22
尿素窒素, mg/dL	13.5 ± 2.5	19.6 ± 11.1	<0.001
クレアチニン, mg/dL	0.67 ± 0.15	0.88 ± 0.41	0.002
eGFR, mL/min/1.73 m ²	89.2 ± 20.7	71.6 ± 28.0	0.002
ナトリウム, mEq/L	142.2 ± 1.8	140.1 ± 3.3	<0.001
BNP, pg/mL 中央値	-	129	-
[四分位範囲]		[43.9 - 338.2]	
内服薬, n (%)			
ACE-I / ARB	-	73 (70.9)	-
B ブロッカー	-	49 (47.6)	-
ループ利尿薬	-	44 (42.7)	-
スピロラクトン	-	63 (61.2)	-

表4続き

心エコー図所見

左室拡張末期容量, ml	94.3 ± 17.0	122.1 ± 57.3	0.005
左室収縮末期容量, ml	35.7 ± 34.2	55.8 ± 47.7	0.03
左室駆出率, %	68.0 ± 3.5	55.6 ± 16.0	<0.001
E/E'	6.8 ± 2.3	13.0 ± 9.4	<0.001
左房容量係数, ml/m ²	19.5 ± 5.3	57.1 ± 44.1	<0.001
TR 中等度以上	-	15 (14.6)	
右室面積変化率, %	49.5 ± 7.8	40.2 ± 11.8	<0.001

腎内ドプラ所見

腎動脈最大速度, cm/s	39.1 ± 13.6	35.2 ± 12.5	0.72
腎動脈最小速度, cm/s	16.3 ± 5.8	9.4 ± 4.6	<0.001
RI (99% CI)	0.58 ± 0.06 (0.46 – 0.69)	0.66 ± 0.21	<0.001
腎静脈最大速度, cm/s	22.6 ± 11.7	19.0 ± 8.6	0.09
腎動脈最小速度, cm/s	15.5 ± 8.1	7.6 ± 8.2	<0.001
VII (99% CI)	0.31 ± 0.10 (0.14 – 0.52)	0.57 ± 0.35	<0.001

腎内静脈ドプラパターン

連続性	38 (100)	65 (63.1)	-
二相性	-	21 (20.4)	
单相性	-	17 (16.5)	

数値は 平均 ± 標準偏差 または 症例数 (%)を示す.

ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB = angiotensin II receptor

blocker; ; E/E' = ratio of early diastolic peak velocity of Doppler transmitral flow to

early diastolic mitral annular velocity 拡張早期左室流入血流最大速度(E)と僧帽弁輪速

度(E')との比; eGFR = estimated glomerular filtration rate 推定糸球体濾過率; HFpEF =

heart failure with preserved ejection fraction 左室駆出率保持型心不全; BNP = brain

natriuretic peptide level; RI = resistance index; TR = tricuspid regurgitation; VII = venous

impedance index

表 5 RI 値による臨床背景の比較

	RI<0.70	RI ≥0.70	
因子	(n = 57)	(n = 46)	p 値
年齢, 歳	53.1 ± 18.6	63.4 ± 15.0	0.002
男性	22 (38.6)	24 (52.2)	0.23
Body mass index	23.8 ± 4.8	22.9 ± 3.0	0.41
収縮期血圧, mmHg	119.9 ± 19.3	115.4 ± 19.9	0.32
拡張期血圧, mmHg	69.4 ± 12.5	62.1 ± 11.8	0.01
脈圧, mmHg	50.5 ± 17.2	51.8 ± 17.3	0.64
平均血圧, mmHg	86.2 ± 12.7	79.9 ± 12.6	0.03
心拍数, 回/分	72.3 ± 11.9	73.3 ± 12.8	0.79
高血圧	20 (35.1)	19 (41.3)	0.54
糖尿病	12 (21.1)	8 (17.4)	0.80
NYHA class III または IV	17 (29.8)	17 (37.0)	0.53
検査値			
ヘモグロビン, g/dL	13.5 ± 2.3	12.3 ± 2.0	0.003
尿素窒素, mg/dL	17.1 ± 7.0	21.5 ± 8.8	0.006
クレアチニン, mg/dL	0.84 ± 0.28	0.95 ± 0.37	0.11
eGFR, mL/min/1.73 m ²	75.6 ± 23.1	62.1 ± 23.6	0.006
ナトリウム, mEq/L	140.2 ± 2.9	139.9 ± 3.7	0.58
BNP, pg/mL 中央値	91.9	239.5	0.001
[四分位範囲]	[30.7, 240.7]	[85.5, 604.4]	
左室駆出率, %	57.0 ± 15.4	54.7 ± 17.1	0.52
右室面積変化率, %	38.0 ± 12.9	39.5 ± 13.9	0.63
中等度以上の TR	8(12.6)	11(23.9)	0.03
心臓カテーテル検査			
PCWP, mmHg	11 ± 6.6	16 ± 7.6	0.003
平均肺動脈圧, mmHg	25 ± 13	26 ± 13	0.65
平均右房圧, mmHg	6.6 ± 3.9	8.7 ± 5.3	0.02
心係数, L/min/m ²	2.8 ± 0.8	2.7 ± 0.7	0.38

数値は 平均 ± 標準偏差 または 症例数 (%)を示す.

NYHA=New York Heart Association ; PCWP = pulmonary capillary wedge pressure

他の略語は 表 4 参照.

表 6 RI \geq 0.70 に関するロジスティック解析

指標	単変量		多変量	
	OR (95% CI)	p 値	OR (95% CI)	p 値
年齢, 1 歳増あたり	1.04 (1.01 – 1.07)	0.003	1.04(1.01–1.07)	0.003
男性	1.73 (0.79 – 3.81)	0.17		
ヘモグロビン, 1g/dL 増あたり	0.75 (0.61 – 0.92)	0.005		
尿素窒素, 1mg/dL 増あたり	1.08 (1.02 – 1.14)	0.01		
eGFR, 1mL/min per1.73m ² 増あたり	0.98 (0.96 – 0.99)	0.007		
BNP 100 pg/mL 増あたり	3.21 (1.50 – 6.89)	0.003		
PCWP, 1 mmHg 増あたり	1.09 (1.02 – 1.15)	0.004	1.10(1.03-0.08)	0.005
平均右房圧, 1 mmHg 増あたり	1.10 (1.01 – 1.21)	0.03		

OR = odds ratio; CI = confidence interval.

他の略語は 表 4 参照

表 7 腎内静脈血流パターンの比較

因子	連続性 (n = 65)	二相性 (n = 21)	単相性 (n = 17)	p 値
年齢, 歳	58.1 ± 17.9	50.9 ± 17.4	62.1 ± 16.6	0.09
男性	37 (56.9)	12 (57.1)	8 (47.1)	0.75
Body mass index	23.8 ± 4.7	21.6 ± 2.8	23.3 ± 5.4	0.16
収縮期血圧, mmHg	118.2 ± 20.7	121.1 ± 18.1	112.1 ± 17.4	0.38
拡張期血圧, mmHg	68.3 ± 13.7	62.5 ± 10.3	66.2 ± 10.8	0.23
脈圧, mmHg	50.5 ± 16.6	58.6 ± 18.2	45.9 ± 16.1	0.08
平均血圧, mmHg	85.3 ± 14.4	82.1 ± 10.4	81.6 ± 11.0	0.51
心拍数, 回/分	71.9 ± 10.9	73.1 ± 11.7	73.3 ± 11.8	0.52
高血圧	27 (41.5)	7 (33.3)	5 (29.4)	0.59
糖尿病	14 (21.5)	4 (19.0)	2 (11.8)	0.66
NYHA class III または IV	16 (24.6)	6 (28.6)	12 (70.6)	0.001
検査値				
ヘモグロビン, g/dL	13.4 ± 2.2	12.3 ± 2.4	11.9 ± 1.9†	0.02
尿素窒素, mg/dL	17.7 ± 6.8	16.7 ± 12.5	26.4 ± 14.3*	<0.001
クレアチニン, mg/dL	0.83 ± 0.26	0.89 ± 0.35	1.14 ± 0.41*	0.001
eGFR, mL/min/1.73 m ²	71.9 ± 22.5	75.6 ± 35.1	53.3 ± 18.4*	0.01
ナトリウム, mEq/L	140.5 ± 3.3	140.5 ± 2.6	137.2 ± 3.6*	<0.001
BNP, pg/mL 中央値	106.9	99.3	466.1	<0.001
[四分位範囲]	[31.7, 222.9]	[45.4, 282.5]	[244.1, 815.6]	
左室駆出率, %	57.8 ± 15.5	60.3 ± 7.7	42.2 ± 22.1*	0.001
右室 FAC, %	39.4 ± 14.5	36.1 ± 10.8	31.1 ± 11.9	0.07
中等度以上の TR	2 (2.9)	6(30.0)	16(68.7)	<0.001
心臓カテーテル検査				
肺動脈楔入圧, mmHg	11 ± 6.4	13 ± 6.7	19 ± 6.4*	<0.001
平均肺動脈圧, mmHg	23 ± 9.3*	32 ± 14	31 ± 7.8	0.003
平均右房圧, mmHg	5.4 ± 2.5	9.5 ± 3.5†	15 ± 4.3*	<0.001
心係数, L/min/m ²	2.8 ± 0.8	2.9 ± 0.8	2.7 ± 0.8	0.72

数値は平均±標準偏差あるいは数(%). * p<0.05 vs. 他, † p<0.05 vs.連続性, ‡ p<0.05 vs. 2 相性,

NYHA=New York Heart Association; 他の略語は 表 4 参照.

表 8 不連続性静脈パターンに関するロジスティック解析

二相性 指標	単変量		多変量	
	OR (95% CI)	p 値	OR (95% CI)	p 値
平均肺右房圧, 1 mmHg 増あたり	1.15 (1.04 – 1.28)	0.009	—	

単相性 指標	単変量		多変量	
	OR (95% CI)	p 値	OR (95% CI)	p 値
NYHA クラス III または IV	6.98(2.21–22.0)	0.001		
ヘモグロビン, 1g/dL 増あたり	0.78(0.61 -0.99)	0.04		
尿素窒素, 1mg/dL 増あたり	1.13(1.06–1.21)	0.001	1.10(1.02–1.19)	0.02
eGFR, 10mL/min per1.73m ² 増あたり	0.68(0.52–0.90)	0.007		
ナトリウム, 1mEq/L 増あたり	0.72(0.61–0.86)	<0.001	0.79(0.63-0.99)	0.048
BNP 100 pg/mL 増あたり	1.09(1.01–1.19)	0.03		
左室駆出率, 10%増あたり	0.75(0.60–0.93)	0.008		
PCWP, 1 mmHg 増あたり	1.14(1.05–1.23)	0.001		
平均肺右房圧, 1 mmHg 増あたり	1.40(1.21–1.63)	<0.001	1.41 (1.19-1.68)	<0.001

OR = odds ratio; CI = confidence interval.

NYHA=New York Heart Association; BNP = brain natriuretic peptide;

eGFR = estimated glomerular filtration rate 推定糸球体濾過率;

表 9 イベントの有無による比較

項目	全症例 (n = 217)	イベントあり (n = 59)	イベントなし (n = 158)	p 値
年齢(歳)	60 ± 16*	61.7 ± 15.3	58.4 ± 15.8	0.28
男性	126 (58)	34 (58)	92 (58)	0.93
Body mass index	23 ± 4.7*	21.5 ± 4.3	22.8 ± 4.1	0.07
収縮期血圧, mmHg	113 ± 21	109.6 ± 21.7	114.4 ± 20.4	0.04
心拍数, beats/min	74 ± 15	74.9 ± 13.2	73.9 ± 16.2	0.78
高血圧	93 (43)	28 (48)	65 (41)	0.40
糖尿病	63 (29)	18 (31)	45 (29)	0.77
NYHA クラス III または IV	74 (34)	22 (37)	52 (33)	0.78
心臓疾患				0.47
虚血性疾患	22 (15)	10 (17)	12 (8)	0.04
非虚血性心筋症	91 (42)	25 (43)	66 (42)	0.94
弁膜症	36 (17)	9 (15)	27 (17)	0.74
僧帽弁閉鎖不全症	13 (36)	2 (22)	11 (41)	
僧帽弁狭窄症	5 (19)	0 (0.0)	5 (23)	
大動脈弁閉鎖不全症	8 (22)	3 (23)	5 (19)	
大動脈弁狭窄症	10 (28)	4 (44)	6 (22)	
VSD/ASD	9 (4)	1 (2)	8 (5)	0.27
肺動脈性肺高血圧	20 (9)	4 (7)	16 (10)	0.45
HFpEF	64 (30)	16 (27)	48 (30)	0.64
検査値				
ヘモグロビン, g/dL	13 ± 2.3†	12 ± 2.1	13 ± 2.2	<0.001
尿素窒素, mg/dL	22 ± 14*	27 ± 19	20 ± 12	0.003
eGFR, mL/min per 1.73 m ²	64 ± 26*	57 ± 23	67 ± 27	0.01
ナトリウム, mEq/L	140 ± 3.4*	138 ± 4.0	140 ± 3.0	<0.001
BNP, pg/mL	481 ± 753	860 ± 940	339 ± 616	<0.001
WRF, n (available cases, %)	39 (151, 26)	13 (40, 33)	26 (111, 23)	0.26
内服薬				
ACE-I/ARB	158 (73)	45 (77)	113 (72)	0.48
β-遮断剤	150 (69)	40 (68)	110 (69)	0.72
ループ利尿薬	136 (63)	47 (80)	89 (56)	0.001
スピルノラクトン	110 (51)	32 (54)	78 (49)	0.37

表 9 続き

項目	全症例 (n = 217)	イベントあり (n = 59)	イベントなし (n = 158)	p 値
心エコー図所見				
左室拡張末期容積, ml	151 ± 80*	172.4 ± 95.6	143.6 ± 72.7	0.01
左室収縮末期容積, ml	89 ± 74*	115.8 ± 86.9	79.6 ± 66.9	0.002
左室駆出率, %	49 ± 19*	42.1 ± 19.6	50.4 ± 17.8	0.006
E/A (解析可能な症例数)	1.5 ± 1.0 (172)	2.1 ± 1.3 (39)	1.3 ± 0.9 (133)	<0.001
E/E'	14 ± 8.0*	18.3 ± 9.6	12.7 ± 7.4	<0.001
左房容積指数, ml/m ²	55 ± 46*	68.6 ± 61.1	50.3 ± 39.1	0.04
三尖弁逆流重症度				0.03
軽度未満, n (%)	175 (81)	41 (70)	134 (85)	
中等度	27 (12)	11 (19)	16 (10)	
高度	15 (7)	7 (12)	8 (5)	
TR-PG, mmHg (利用可能な例)	36 ± 18 (203)	41 ± 16 (54)	34 ± 19 (149)	0.01
右室面積変化率, %	36.1 ± 13.5*	30 ± 13	38 ± 13	<0.001
推定右房圧 ≥ 10 mmHg	61 (28.1)	32 (54)	29 (18)	<0.001
肝静脈-S/D	1.1 ± 0.8 *	0.8 ± 0.9	1.1 ± 0.8	0.04
腎内ドプラ所見				
RI	0.7 ± 0.1*	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.001
腎内静脈血流パターン				<0.001
連続性	117 (54)	7 (12)	110 (70)	
二相性	51 (24)	19 (32)	32 (20)	
单相性	49 (23)	33 (56)	16 (10)	

数値は平均±標準偏差あるいは数(%)。

VSD/ASD = ventricular septal defect/atrial septal defect 心室中隔欠損症/心房中隔欠損症; WRF =

worsening renal function; E/A = ratio of early diastolic peak velocity of Doppler transmitral flow to peak velocity at atrial contraction 拡張早期左室流入血流最大速度(E)と心房収縮期最大速度(A)との比;;

HV-S/D = hepatic systolic and diastolic flow velocity ratio = 肝静脈血流の収縮期/拡張期血流最大速度比 他の略語は 表 4 および表 7 参照. * p<0.001 vs. 対照, † p<0.05 vs. 対照

表 10 心不全による予定外入院および心原性死亡に関する
単変量および多変量 Cox 比例ハザードモデル分析

因子	単変量		多変量	
	HR (95% CI)	p 値	HR (95% CI)	p 値
NYHA クラス III または IV	4.13 (2.34 – 7.26)	<0.001		
ヘモグロビン, 1g/dL 増あたり	0.79 (0.70 – 0.88)	<0.001		
尿素窒素, 10mg/dL 増あたり	1.31 (1.14 – 1.50)	<0.001		
eGFR, 1mL/min per1.73m ² 増あたり	0.98 (0.97 – 0.95)	0.006		
ナトリウム, 1mEq/L 増あたり	0.84 (0.74 – 0.91)	<0.001	0.93 (0.86 – 0.99)	0.02
BNP 100 pg/mL 増あたり	1.06 (1.04 – 1.08)	<0.001	1.05 (1.02 – 1.07)	<0.001
Use of loop diuretics	2.39 (1.38 – 4.16)	0.002		
左室駆出率, 10%増あたり	0.85 (0.76 – 0.94)	0.002		
E/E' >15	2.77 (1.66 – 4.64)	<0.001		
左房容積係数, 10mL 増あたり	1.19 (1.09 – 1.30)	<0.001		
右室面積変化率, 10%増あたり	0.67 (0.55 – 0.79)	<0.001		
中等度以上の三尖弁逆流	2.81 (1.60 – 4.93)	<0.001		
推定右房圧 ≥ 10 mmHg	5.26 (2.93 – 9.43)	<0.001		
RI ≥ 0.70	1.78 (1.06 – 3.00)	0.03		
肝静脈-S/D <0.55 (下側四分位)	3.99 (2.38 – 6.69)	<0.001		
腎内静脈血流パターン				
二相性 vs. 連続性	8.23 (3.45 – 19.7)	<0.001	6.85 (2.82 – 16.6)	<0.001
単相性 vs. 連続性	23.1 (10.0 – 53.5)	<0.001	17.8 (7.62 – 41.9)	<0.001

HR = hazard ratio; 他の略語は 表 4 参照.

図説

図 1 心疾患症例における中心静脈圧と eGFR の関係

心不全において中心静脈圧(CVP)の上昇は GFR を減少させる。

CVP が5までは GFR が増大するが、それ以上では GFR が低下する

図 2 心不全における中心静脈圧と予後の関係

心不全において中心静脈圧(CVP)の上昇は予後を悪化させる。

図 3 心疾患症例における心係数、中心静脈圧と eGFR の関係

重症心不全症例において eGFR の低下が心拍出量に依存せず中心静脈圧の上昇に依存したと報告した。

図 4 腎静脈圧の上昇は尿量を減少させる

静脈圧の上昇により尿量、かん流血流が減少し、尿タンパク、尿ナトリウムの排泄が増加する。

図 5 GFR および Na 排泄量における中心静脈圧の影響

中心静脈圧の上昇により腎静脈圧が上昇し、それに伴い腎実質圧が上昇し、腎実質圧の上昇によって腎内血流と Na 排泄量が低下する

図 6 心腎症候群の病態における心臓と腎臓の連関

心疾患では血行動態、神経体液因子、および腎実質の病理的変化によって腎臓内の血流は複雑な影響を受ける

図 7-A 糸球体での濾過、尿細管での再吸収

腎臓の血管系は血液が毛細血管を2回通過する。

図 7-B 腎臓の組織構造

図 8 腎内ドプラ法の計測項目

- ① 葉間動脈 Vmax(最高血流速度)、Vmin(最低血流速度)

$$RI(\text{Resistance index}) = (V_{\max} - V_{\min}) / V_{\max}$$

- ② 葉間静脈 Vmax(最高血流速度)、Vmin(最低血流速度)

$$VII(\text{Renal venous impedance index}) = (V_{\max} - V_{\min}) / V_{\max}$$

図 9 腎静脈血流パターン

A:連続性パターン B:不連続 2 相性パターン C:不連続単相パターン

図 10 コンベックス型探触子とセクタ型探触子の比較

左側臥位にてコンベックス型(PVT-375BT)3.5MHz およびセクタ型探触子

(PST-25BT)2.5MHz にて計測し比較した。

図 11 eGFR と RI および VII の相関関係(計測部位の違いによる比較)

図 12 計測部位の違いによる腎静脈血流パターン不一致例

心不全症例において葉間静脈、区域静脈、および腎門部腎静脈で計測し腎静脈血流パターン

の不一致であった症例。

A1~D-1 葉間静脈、 A2~D-2 区域静脈、 A3~D-3 腎門部腎静脈

図 13 心不全症例における RI による予後比較

全死亡および心血管イベントによる入院をエンドポイントとして1年間の予後比較を RI によって行った。

図 14 心不全症例における腎静脈血流パターンによる予後比較

全死亡および心血管イベントによる入院をエンドポイントとして1年間の予後比較を腎内腎静脈血流パターンによって行った。

図 15 RAP と腎静脈血流パターンの組み合わせによる予後比較

腎静脈血流パターンの連続性、不連続性に基づいて中心静脈圧のパラメータである右房圧と組み合わせて予後を比較した。

図 16 静脈 S/D 比と腎静脈血流パターンの組み合わせによる予後比較

腎静脈血流パターンの連続性、不連続性に基づいて中心静脈圧のパラメータとである肝静脈収縮期/拡張期血流速度比四分位数と組み合わせて予後を比較した。

図 17 腎静脈パターンによる登録時 eGFR, フォローアップ eGFR および eGFR 変化率の比較

図 18 外来フォローアップ中 WRF の有無による予後の比較

外来フォローアップ中の WRF の有無による予後を比較した。

図 19 腎静脈パターンごとの外来フォローアップ中 WRF の有無による予後の比較

腎静脈血流パターンごとの外来フォローアップ中 WRF の有無による予後の比較を行った。

第 10 章 略語

RI = resistance index 抵抗係数

VII = venous impedance index 静脈インピーダンス指数

ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitors エース阻害薬

ARB = angiotensin II receptor blocker アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

E/E' = ratio of early diastolic peak velocity of Doppler transmitral flow to early diastolic mitral annular velocity 拡張早期左室流入血流最大速度(E)と僧帽弁輪速度(E')との比

eGFR = estimated glomerular filtration rate 推定糸球体濾過率;

FAC = fractional area change ratio 面積変化率

HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction 左室駆出率保持型心不全

LAVI = left atrial volume index 左房容積係数

BNP = brain natriuretic peptide level 脳ナトリウム利尿ペプチド

TR = tricuspid regurgitation 三尖弁逆流

PCWP = pulmonary capillary wedge pressure 肺動脈楔入圧

NYHA = New York Heart Association 慢性心不全分類

ASD/ASD = ventricular septal defect/atrial septal defect 心室中隔欠損症/心房中隔欠損症

WRF = worsening renal function 腎機能悪化

E/A = ratio of early diastolic peak velocity of Doppler transmitral flow to peak velocity at atrial contraction 拡張早期左室流入血流最大速度(E)と心房収縮期最大速度(A)との比

HV-S/D = hepatic systolic and diastolic flow velocity ratio 肝静脈血流の収縮期/拡張期血流速度比

謝辞

本研究の進行と論文作成にあたりすべての過程において指導を賜りました、筑波大学医学医療系循環器内科、瀬尾 由広准教授に心から感謝申し上げます。また本研究を進めるにあたり適切な御助言・御指導を頂きました筑波大学医学医療系臨床検査医学 石津智子講師に深く感謝申し上げます。

そして何よりこのような貴重な研究を行う機会を与えてくださり、多くの助言、ご指導を賜りました筑波大学医学医療系循環器内科 青沼 和隆教授 筑波大学医学臨床系臨床検査医学 川上 康教授に深く感謝いたします。本研究に際して、多くの御理解と御協力を頂きました筑波大学附属病院検査部職員の皆様方に深く御礼申し上げます。

引用文献

1. 松崎益徳他:慢性心不全治療ガイドライン 日本循環器学会(2010年改訂版).
2. Miyuki Tsuchihashi-Makaya,, Sanae Hamaguchi, et al. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients With Heart Failure and Reduced vs Preserved Ejection Fraction . A Report From the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD) *Circ J* 2009; 73: 1893 – 1900.
3. Sanae Hamaguchi, Miyuki Tsuchihashi-Makaya,et al. Chronic Kidney Disease as an Independent Risk for Long-Term Adverse Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure in Japan Report From the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD)*Circ J* 2009; 73: 1442 – 1447.
4. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1987–1996.
5. Damman K, Navis G, Voors AA, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007; 13: 599–608.
6. Butler J, Chirovsky D, Phatak H, et al. Renal function, health outcomes, and resource utilization in acute heart failure: a systematic review. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 726–745.
7. Damman K, Vincent M. van Deursen, Gerjan Navis, Adriaan A. Voors, Dirk J. van Veldhuisen, Hans L. Hillege, Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad pectrum of Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 582–588.

8. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 589–596.
9. Winton F. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol* 1931; 72: 49–61.
10. Burnett JC Jr, Knox FG. Renal interstitial pressure and sodium excretion during renal vein constriction. *Am J Physiol* 1980; 238: 279–282.
11. Firth JD, Raine AE, Ledingham JG. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? *Lancet* 1988; 1: 1033–1035.
12. Joseph F, Gnanaraj, Stephan von Haehling, Stefan D. Anker, et al. The relevance of congestion in the cardio-renal syndrome. *Kidney* 2013; 83: 384-391.
13. Guyton AC: *Textbook of Medical Physiology*, 8th ed, Saunders, Philadelphia 1991; 245-254.
14. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 410–417.
15. Sugiura T, Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2780–2785.
16. Ennezat PV, Maréchaux S, Six-Carpentier M, et al. Renal resistance index and its prognostic significance in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3908–3913.
17. Ohuchi H, Ikado H, Noritake K, et al. Impact of central venous pressure on cardiorenal interactions in adult patients with congenital heart disease after biventricular repair. *Congenit*

- Heart Dis 2013; 8: 103–110.
18. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, et al. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *Am J Roentgenol* 1990; 154: 1223–1227.
 19. Ishimura E, Nishizawa Y, Kawagishi T, et al. Intrarenal hemodynamic abnormalities in diabetic nephropathy measured by duplex Doppler sonography *Kidney Int* 1997; 51: 1920–1927.
 20. Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S, Asaba K, Fujita T. The resistive index is a marker of renal function, pathology, prognosis, and responsiveness to steroid therapy in chronic kidney disease patients. *Int J Nephrol* 2012; 2012: 139565-139574.
 21. Bateman GA, Cuganesan R. Renal vein Doppler sonography of obstructive uropathy. *Am J Roentgenol* 2002; 178: 921–925.
 22. Jeong SH, Jung DC, Kim SH, et al. Renal venous Doppler ultrasonography in normal subjects and patients with diabetic nephropathy: value of venous impedance index measurements. *J Clin Ultrasound* 2011; 39: 512–518.
 23. Bateman GA, Giles W, England SL. Renal venous Doppler sonography in preeclampsia. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1607–1611.
 24. Oktar SO, Yücel C, Ozdemir H, et al. Doppler sonography of renal obstruction: value of venous impedance index measurements. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 929–936.
 25. 超音波による腎動脈病変の標準的評価法 *Jpn Med Ultrasonic* Vol . 41 No3, 2014.
 26. 坂井 建雄・河原克雅 人体の正常構造と機能 V 腎泌尿器 2007 第 1 版 4 刷.

27. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440–1463.
28. Beigel R, Cercek B, Luo H, et al. Noninvasive evaluation of right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 1033–1042.
29. Matsuo S, Imai E, Horio Y, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A. On behalf of the collaborators for developing Japanese equation for estimating GFR. The Japanese Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine. *Am J Kidney Dis*, 2009; 53: 982-992.
30. Maeder MT, Holst DP, Kaye DM. Tricuspid regurgitation contributes to renal dysfunction in patients with heart failure. *J Card Fail* 2008; 14: 824–830.
31. Bude RO, Rubin JM. Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology* 1999; 211: 411–417.
32. O'Neill WC. Renal resistive index: a case of mistaken identity. *Hypertension*. 2014; 64: 915-917.
33. Damman K, Voors AA, Navis G, et al. The cardiorenal syndrome in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2011; 54: 144–153.
34. Fallick C, Sobotka PA, Dunlap ME. Sympathetically mediated changes in capacitance: redistribution of the venous reservoir as a cause of decompensation. *Circ Heart Fail* 2011; 4:

669-675.

35. Ammons WS, Koyama S, Manning JW. Neural and vascular interaction in renin response to graded renal nerve stimulation. *Am J Physiol* 1982; 242: 552–562.
36. Firth JD, Raine AE, Ledingham JG. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? *Lancet* 1988; 1: 1033–1035.
37. Ross EA. Congestive renal failure: the pathophysiology and treatment of renal venous hypertension. *J Card Fail* 2012; 18: 930–938.
38. Ganda A, Onat D, Demmer RT, et al. Venous congestion and endothelial cell activation in acute decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010; 7: 66–74.
39. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011; 364: 797-805.
40. Testani JM, Chen J, McCauley BD, et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010; 122: 265–272.
41. Metra M, Davison B, Bettari L, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 54–62.