



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	超音波パルスドブラ法を用いた腎循環動態の分析
Author(s)	工藤, 悠輔
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(保健科学)
Dissertation Number	甲第12750号
Issue Date	2017-03-23
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k12750
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65337
Type	doctoral thesis
File Information	Yusuke_Kudo.pdf



学 位 論 文

超音波パルスドプラ法を用いた腎循環動態の分析

工 藤 悠 輔

北海道大学大学院保健科学院
保健科学専攻保健科学コース

2016年度

目次

第1章 本論文の主旨と構成.....	4
第2章 超音波ドプラ法の原理とその腎疾患への応用	6
2-1 超音波ドプラ法の原理と生体応用.....	6
2-1-1 超音波ドプラ法の原理.....	6
2-1-2 パルスドプラ法の原理と特徴.....	7
2-1-3 その他の超音波血流ドプラ法.....	8
2-1-4 血流ドプラ法の超音波検査における位置づけ.....	10
2-1-5 パルスドプラ法による血流計測の臨床応用	11
2-2 腎臓の解剖と生理	12
2-2-1 腎臓の構造.....	12
2-2-2 腎臓の血管系の構造	13
2-2-3 腎臓の機能.....	15
2-3 腎動脈血流と腎臓の障害	16
2-3-1 腎動脈狭窄.....	16
2-3-2 高血圧と腎硬化症.....	17
2-3-3 糖尿病性腎症	17
2-3-4 慢性腎不全.....	18
2-3-5 移植腎	18
2-4 腎静脈血流と腎臓の障害	19
2-4-1 ナットクラッカー症候群	20
2-4-2 閉塞性腎症.....	21
2-4-3 妊娠高血圧腎症	21
2-4-4 糖尿病性腎症	21
2-5 小括.....	22
2-6 参考文献	23
第3章 健常人の腎静脈系の血流速度波形の分析	31
3-1 はじめに	31
3-2 対象と方法.....	31
3-2-1 対象	31

3-2-2 パルストブラ法による下大静脈、左右の腎静脈および腎葉間静脈の計測	31
3-2-3 統計	32
3-3 結果.....	33
3-3-1 各静脈の血流計測値	33
3-3-2 呼吸性変動の検討	34
3-3-3 左右差の検討	35
3-3-4 連続する静脈間の部位差の検討	36
3-4 考察.....	37
3-4-1 呼吸性変動	37
3-4-2 部位差と左右差	37
3-4-3 腎静脈血流評価の意義	37
3-4-4 本研究の限界	38
3-5 小括.....	38
3-6 参考文献	38
第4章 糖尿病患者における腎静脈血流速度波形の変化	41
4-1 はじめに	41
4-2 対象と方法	41
4-2-1 対象	41
4-2-2 パルストブラ法による腹部大動脈、下大静脈、左右の腎動静脈および腎葉間動静脈の計測	42
4-2-3 統計	42
4-3 結果.....	43
4-3-1 対象の臨床的背景	43
4-3-2 腎動脈系の RI と腎静脈系の FVOR の群間比較	44
4-3-3 腎動脈系の RI と腎静脈系の FVOR と腎機能との関係	44
4-4 考察.....	48
4-4-1 本研究の結果のまとめとその意義	48
4-4-2 腎葉間静脈血流速度波形と糖尿病との関係	48
4-4-3 腎葉間動脈血流速度波形と糖尿病との関係	49
4-4-4 本研究の限界	49
4-5 小括.....	50

4-6	参考文献	50
第 5 章	腎動脈血流と血圧が腎静脈血流速度波形に及ぼす影響.....	53
5-1	はじめに	53
5-2	対象と方法.....	53
5-2-1	対象	53
5-2-2	パルスドプラ法による腹部大動脈、下大静脈、左右の腎動静脈および腎葉間動静脈の計測	54
5-2-3	統計	54
5-3	結果.....	54
5-3-1	静脈間の FVOR の関係	55
5-3-2	腎静脈系の FVOR と腎動脈系の RI との関係.....	57
5-3-3	各部位の FVOR と血圧の関係	59
5-4	考察.....	61
5-4-1	本研究の結果のまとめと意義.....	61
5-4-2	腎動静脈間の拍動性連関の機序	61
5-4-3	腎葉間静脈の拍動性の変化と高血圧との関係.....	62
5-4-4	腎葉間静脈の拍動性と腎静脈や下大静脈のそれとの関係.....	62
5-4-5	本研究の限界	63
5-5	小括.....	63
5-6	参考文献	63
第 6 章	終論.....	66
第 7 章	謝辞.....	68

第 1 章 本論文の主旨と構成

慢性に経過する腎臓疾患の多くは、その原因が何であることを問わず、進行性の経過で徐々に腎臓の機能を蝕み、ついには末期腎不全や心血管疾患のために重大な転帰に至る。このような腎障害の基礎疾患として、わが国では、糖尿病性腎症が最も多く、慢性糸球体腎炎と高血圧を基盤とする腎硬化症がこれに続く。近年、このような病態を包括的に捉え、その対策を練るために、慢性腎臓病（chronic kidney disease : CKD）という疾患概念が提唱され、その治療や予防のための研究が活発に進められるようになってきた。その背景には、人口の高齢化による CKD 患者の増加とともに、透析治療などその治療に要する費用の医療経済圧迫への危惧がある。

超音波検査は、人体内の構造、動きおよび血流などの豊富な診断情報を、まったく非侵襲的かつ安全に評価でき、比較的成本も安く、高齢者にも繰り返し施行可能な、優れた検査法である。超音波パルスドプラ法は、超音波検査の 1 手法であり、腎動脈系の血流を評価することにより、CKD の評価にも一役買っている。パルスドプラ法では、腎静脈や腎内の葉間静脈の血流を評価することもできるが、その応用はごく一部の腎疾患だけに限られており、CKD の主要な原因である糖尿病や高血圧に関する報告は極めて少ない。さらには、腎静脈系の血流の部位による差、左右差、呼吸性変動とそれらの正常域など、健常者におけるデータの蓄積さえもほとんどない現状である。したがって、CKD の評価に関わる腎静脈系の血流評価の臨床的意義には、不明の点が極めて多い。超音波パルスドプラ法による糖尿病や高血圧の患者の動脈と静脈を含めた腎循環動態の包括的な評価は、これらによって引き起こされる腎障害の病態解明や早期診断に大きく寄与する可能性がある。

本論文の第 2 章では、私の研究テーマの基礎となる超音波ドプラ法の原理と生体応用および腎臓の解剖生理学を概説した上で、CKD を中心とする各種腎疾患の病態とパルスドプラ法を含む超音波診断の現況について、従来の知見を広く紹介する。

第 3 章では、まず、健常人の腎静脈系の血流速度波形がどのようなものか、また、その呼吸性の変動、腎葉間静脈から下大静脈に至る部位差や左右差など、臨床応用の基本となる生理学的諸問題について、私が行った研究の成果を記述

する。これまで、健常人の腎静脈系の血流をこのように精密に分析した成績は、示されていなかった。

第 4 章では、糖尿病患者において腎静脈血流速度波形がどのように変化するかを検討した研究の成果を記述する。これまで、糖尿病と腎静脈系の血流異常との関係を検討した過去の研究は、糖尿病性腎症で腎葉間静脈の拍動性が低下したと主張しているが、その根拠が必ずしも十分とはいえない 1 編しかなかった。

第 5 章では、腎静脈血流と腎動脈血流や血圧との関係について、とくに高血圧患者を中心とする、私の研究の成果を記述する。高血圧と腎静脈血流との関係についても、従来は、妊娠高血圧腎症という特異な病態において腎葉間静脈の拍動性が亢進していたとする報告を数編みるのみである。

以上の研究は、すべて極めて新規性に富む内容であると思うが、過去の研究の蓄積が乏しかったために、私が得た知見の成因や機序についての考察が行き届かなかった面があるかもしれない。しかし、今後の CKD の診断や病態評価において、これらの研究が、超音波法による腎循環評価の新たな局面を切り拓く端緒となりうるのではないかと期待している。

第2章 超音波ドプラ法の原理とその腎疾患への応用

2-1 超音波ドプラ法の原理と生体応用

2-1-1 超音波ドプラ法の原理

オーストリアの物理学者 Doppler は、光や音の周波数が、音源と観測者が近づくときには音源の周波数より大きく、遠ざかるときには小さく観測される現象を発見した [1]。このドプラ効果を使い、わが国の里村茂夫らは、1959 年に、生体に照射した超音波の反射波から心臓の弁や壁の運動に起因するシグナルを捉えるのに初めて成功した [2]。その後、里村らの研究を受け継いだ加藤金正らが血液からの超音波ドプラ信号を検出し、その反射源が赤血球であることをつきとめ、今、広く用いられる血流ドプラ法への道筋を明らかにした [3]。

超音波ドプラ血流計に用いられる超音波は、1～10MHz 程度の周波数のもので、細いビーム状に指向性を絞って送信器（探触子）から生体に照射される [図 2-1]。超音波の反射源の運動速度を v とし、超音波ビームの方向と超音波の反射源の速度ベクトルの方向がなす角（入射角）を θ 、送信周波数を f_0 、超音波が伝播する媒体の中の音速を c とすると、探触子が受信する超音波の周波数 f_1 は下式で表される。

$$f_1 = f_0 (c + v \cos \theta) / (c - v \cos \theta)$$

血液を含む生体軟部組織の音速は 1500～1600m/s と高速なので、 $c \gg v$ とすると、下式が近似的に成り立つ。

$$\begin{aligned} f_1 &= f_0 [c^2 + 2cv \cos \theta + (v \cos \theta)^2] / c^2 - (v \cos \theta)^2 \\ &\div f_0 + (2v f_0 \cos \theta / c) \end{aligned}$$

f_1 と f_0 の差、すなわちドプラ偏移周波数 f_d は、

$$f_d = f_1 - f_0 = (2v f_0 \cos \theta) / c$$

となり、反射源の速度は下式で与えられる。

$$v = cf_d / (2f_0 \cos \theta) \cdots (1)$$

反射源である赤血球の速度は血流速度を代表すると考えれば、超音波ドプラ法により計測される f_d から血流速度 v が得られることになる [4]。

実際に探触子が受信するのは、多数の赤血球からの反射波の合成波であり、多くの周波数成分を含んでいる。これを素早くほぼリアルタイムで分析するた

めに、フーリエ変換の演算をデジタルで高速に行うために考案された高速フーリエ変換が用いられる。人体内の血流は拍動流なので、超音波ドプラ法で得られた刻々の流速情報は、流速を縦軸に、時間を横軸にとり、信号強度をグレースケールの輝度として表示する、スペクトル表示が一般に用いられる〔4〕〔図2-2〕。

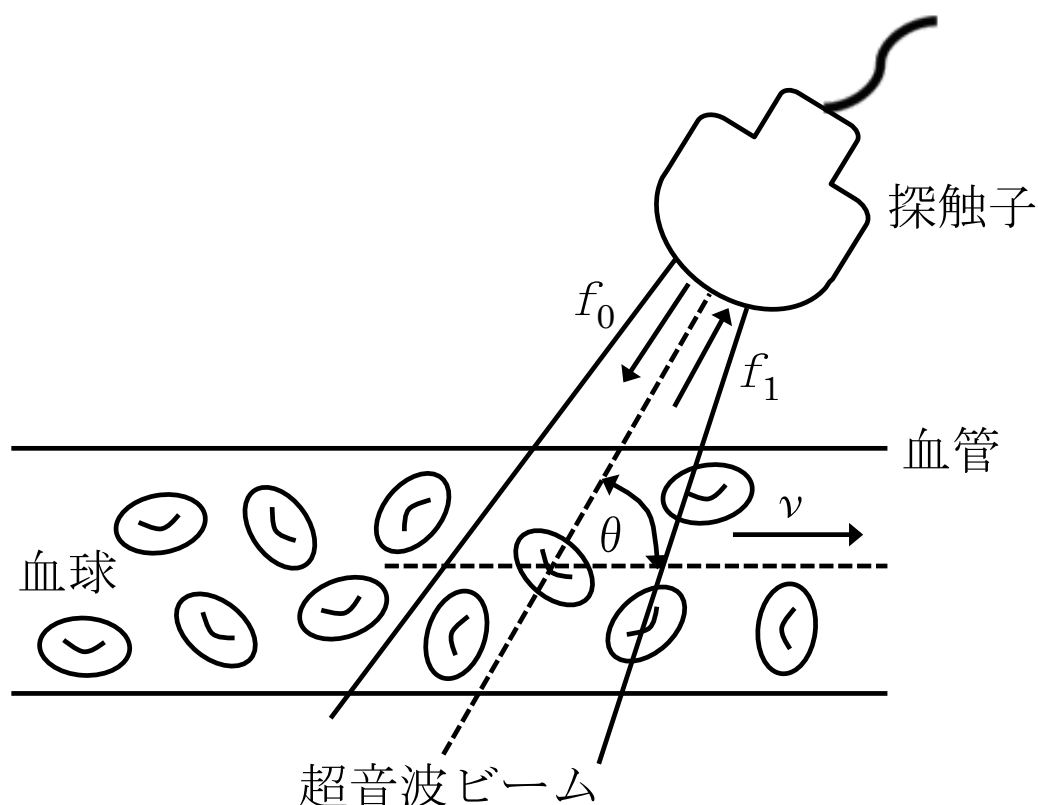


図 2-1 超音波ドプラ血流計

2-1-2 パルスドプラ法の原理と特徴

パルスドプラ法では、探触子は、短いパルス状の超音波を一定の時間間隔で送信し、送信と送信の間に反射してきた超音波を受信する。超音波パルスの送信から反射波受信までの時間は超音波が振動子と反射点の間を往復するのに要する時間なので、パルス送信から一定時間後の受信信号のみを収集することにより、超音波ビーム上のある特定の部位（サンプルボリューム）からのドプラ信号のみを得ることができる。サンプルボリュームの大きさは、超音波ビーム方向では信号の収集時間に、また、それに直交する方向では超音波ビームの太

さに規定される。サンプルボリューム内の血球の速度が比較的そろった層流では周波数偏移の分布は狭く、そのばらつきが大きい乱流では広く分散する。

超音波パルス発信の頻度、すなわちパルス繰り返し周波数 (PRF) は、その受信波のサンプリングの頻度も規定するので、サンプリング定理に基づくエイリアシングが発生する。その結果、パルスドプラ法で適正に再現できる周波数偏移は $PRF/2$ が限界となる。

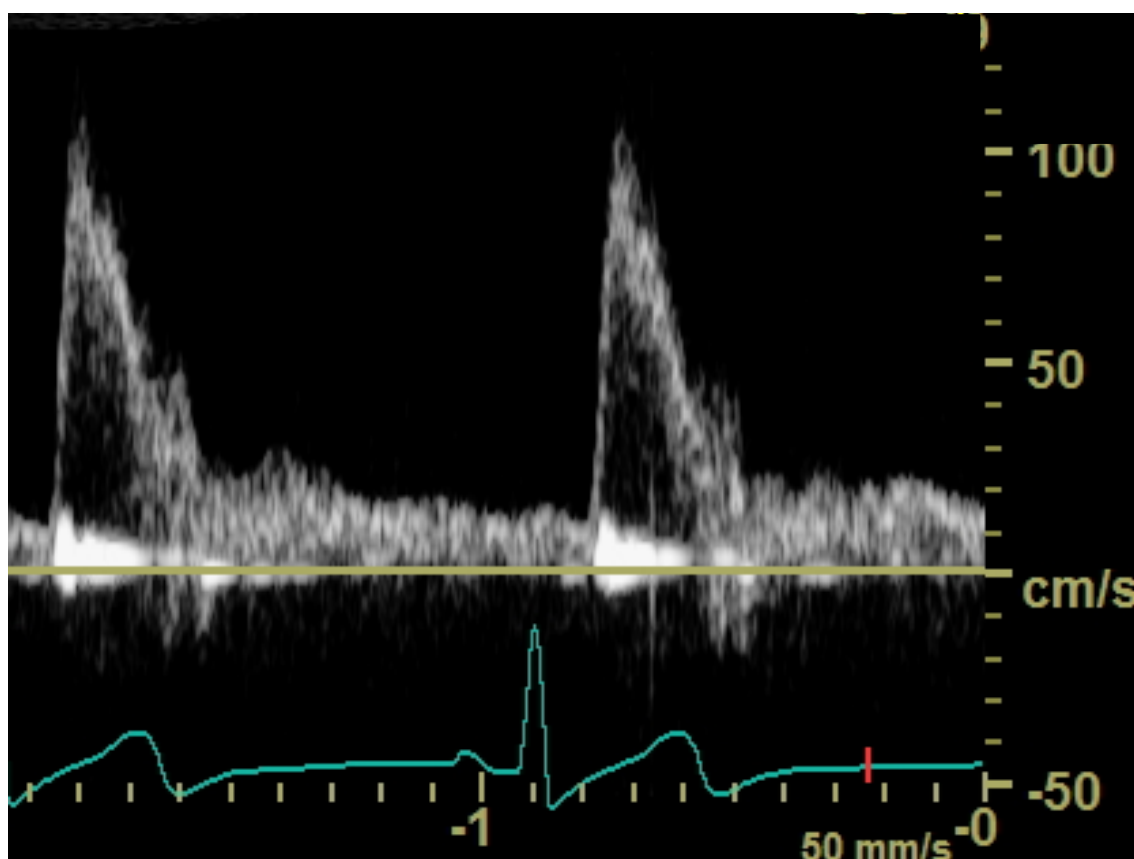


図 2-2 ドプラ偏移周波数のスペクトル表示

パルスドプラ法により記録した腹部大動脈の血流速度波形のスペクトル表示である。縦軸は流速 (cm/s) を、横軸は時間 (s) を、また、波形を構成する各ドットのグレースケールの輝度はドプラ信号強度を表す。

2-1-3 その他の超音波血流ドプラ法

カラードプラ法は、パルスドプラ法で得られる血流速度情報を二次元に展開しカラー表示する手法であり、これもわが国の滑川らが、1982 年に世界に先駆けて発表した技術である [図 2-3]。広領域からの反射波のドプラ偏移周波数を

自己相関法を用いて効率的に分析し、血流をカラー化して断層像に重ねて表示する。その際、探触子に向かう方向の血流を赤色系で、離れる方向の血流を青色系で表示し、流速の大きさを色の明度で、スペクトルの分散の程度を緑色混入の度合いで示す。スペクトル表示されるパルスドプラ法とは異なり、流速を定量的に計測するのではなく、血流の方向や分布を視覚的に把握するのに適している。現在、心臓を始め全身諸臓器の画像診断に広く応用されている。

超音波パルス波ではなく、間断なく超音波を発信しつつ受信する連続波ドプラ法では、当然、探触子の発信部と受信部とが独立している。連続波ドプラ法は、パルスドプラ法とは異なり、ビーム上の全ての周波数偏移がサンプルされるために深さ方向の空間分解能を失うが、生体内で生じうるいかなる高速血流をも捉えることができるという利点がある〔4〕。

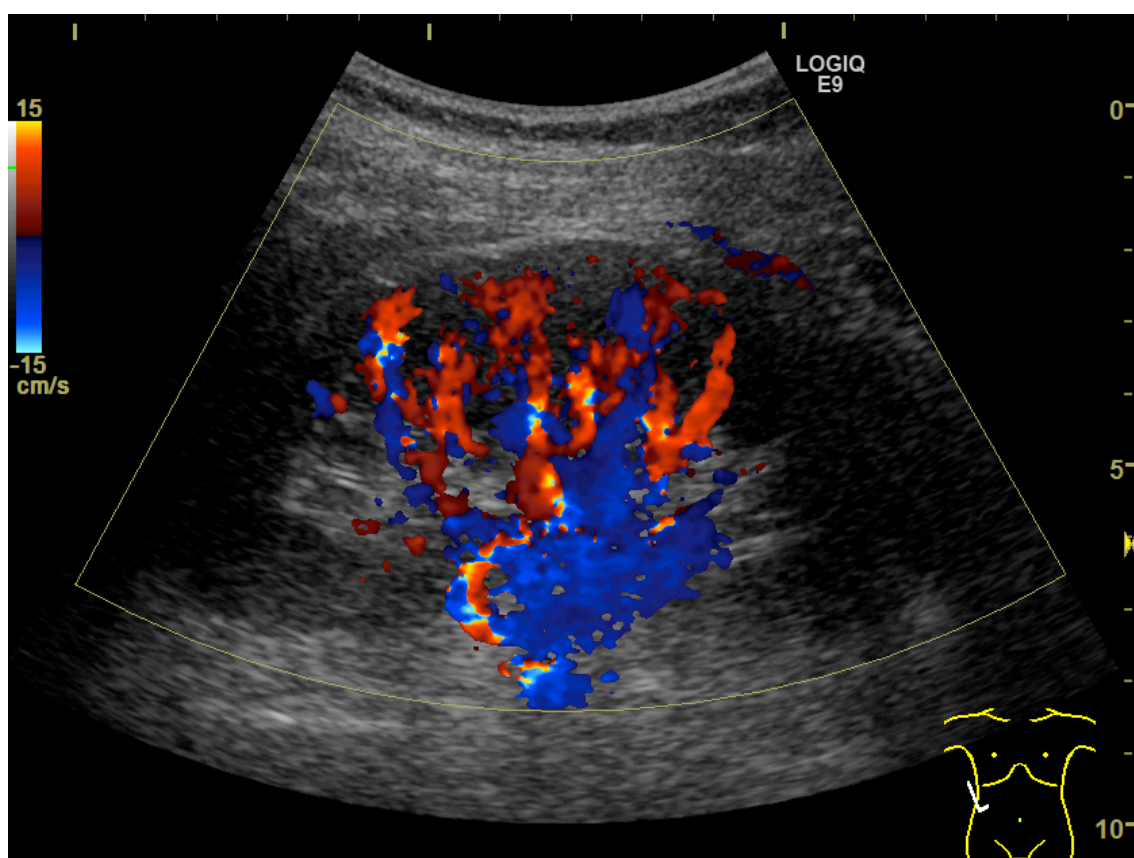


図 2-3 カラードプラ画像

右の腎臓のカラードプラ画像である。血流は、カラー化して断層像に重ねて表示される。探触子に向かう方向の血流は赤く、離れる方向の血流は青く表示されるので、この場合、腎動脈系の血流は赤く、腎静脈系の血流は青く表示されている。

2-1-4 血流ドプラ法の超音波検査における位置づけ

超音波検査の基本は、超音波反射波の強度をグレースケールの輝度として、リアルタイム二次元表示する断層法（B モード法）である〔図 2-4〕。超音波を照射した断面内の反射波を、反射波の強さに応じたグレースケールの輝度に変換し、リアルタイム表示する〔5〕。標的とする臓器によりその軽重には差があるとはいえ、血流ドプラ法は超音波検査の一部として、この断層法により得られる人体内部の形態学的評価に対して付加的ないし補足的な情報を得るための手段として用いられる。一方、血流ドプラ法から有益な情報を得るには、断層法で得られる解剖学的な情報が必須である。カラードプラ法による血流の空間的分布は、断層法による形態情報と重ね合わせて表示される。パルスドプラ法では、リアルタイム断層像やカラードプラ像をみながら、サンプルボリュームの位置を定めて、目標とする血流を記録する。このような断層法と各種血流ド

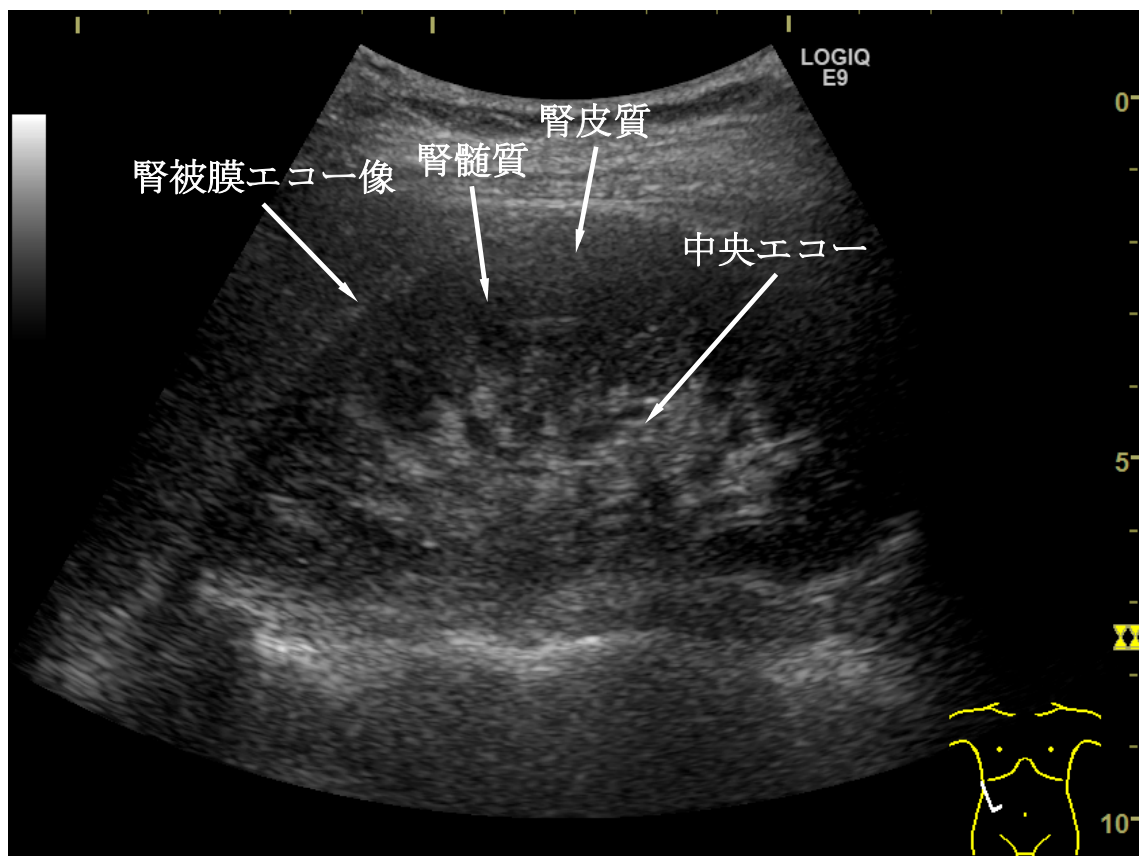


図 2-4 B モード画像

右の腎臓の B モード画像である。超音波を照射した断面内の構造を、反射波の強さに応じたグレースケール輝度に変換して表示したものである。

プラ法との持ちつ持たれつの関係ゆえに、今日の市販型超音波装置では、そのほとんどにこれらの機能が組み込まれ、ボタン一つで切り替えながら使用できるようになっている。

2-1-5 パルルドプラ法による血流計測の臨床応用

パルルドプラ法は、標的とする心臓や血管の内腔の血流速度とその時間的変化（拍動）を精密に分析できることにその特長がある。その臨床応用は、当初は、心臓内の血流分析に限られていたが〔6〕、やがて全身の動脈の血流計測が行われるようになってきた。例えば、内頸動脈の血流速度計測は内頸動脈狭窄の程度評価に用いられ、虚血性脳血管障害の診断に役立っている〔7〕。同様に下肢動脈の血流速度計測は閉塞性動脈硬化症の局在診断や重症度評価に〔8〕、腎動脈や腎葉間動脈の血流速度計測は腎動脈狭窄の診断や血管形成術後の腎予後推定に〔9-19〕、それぞれ日常的に用いられている。最近では、太さ 1mm に満たない微細な動脈の血流速度も計測できるようになり、乳腺や甲状腺の腫瘍内の血流計測による良悪性鑑別などへの応用も試みられている〔20,21〕。

これまでのパルルドプラ法の脈管への応用は、上述のように、ほとんどが動脈血流を対象としたものであった。動脈血流は、一般に、収縮期に流速が速く拡張期にそれが漸減する比較的単純な流速波形を呈するが、動脈の部位、太さあるいはその灌流臓器によって、波形やその病的変化が持つ意義は変化するので、未だに十分な臨床的知見が揃っているとはいえない。より複雑な波形を呈する静脈血流については、心疾患による下大静脈や肝静脈の血流異常の研究が進んでいるが〔図 2-5〕、それ以外の静脈については、極めて研究が少なく、ほとんど未開拓といってもいい現状である。

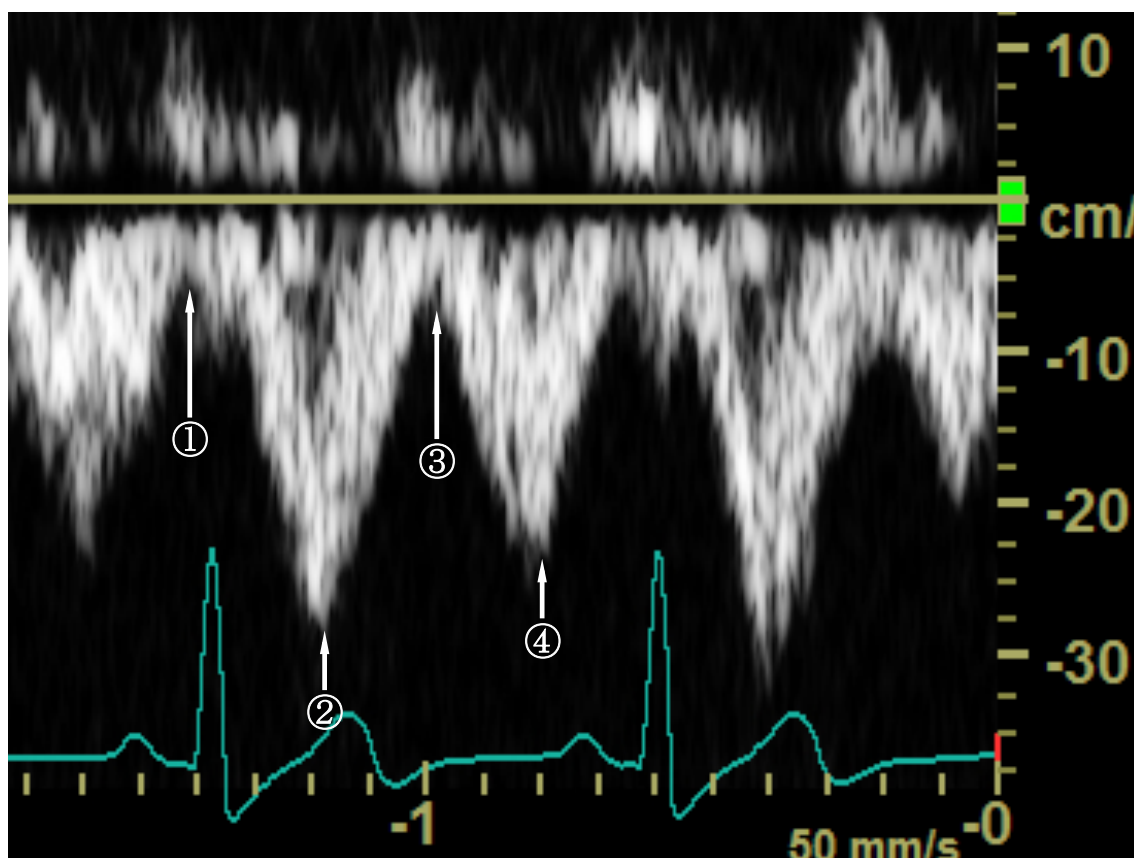


図 2-5 下大静脈の血流速度波形

パルスドプラ法により記録した下大静脈の血流速度波形である。下大静脈の流速は、心臓に近いので、主に右房の圧変化の影響を強く受けて、複雑な波形を呈する。①は右房収縮（右房圧上昇）による減速、②は右房拡張（右房圧低下）による流速増大、③は右房拡張の終焉による減速、④は三尖弁が開き右室の拡張（血液吸引）による流速増大である。

2-2 腎臓の解剖と生理

2-2-1 腎臓の構造

左右の腎臓は、 $10 \times 5\text{cm}$ 程度の楕円体に近い実質臓器で、上腹部の背側で脊柱の両側に位置し、肝臓をはじめとする腹膜腔内の諸臓器と密に接するが、実際にはこれらと腹膜で画された後腹膜臓器である。仰臥位では、ほぼ第 12 胸椎から第 3 胸椎の高さにあり、右腎が左腎よりやや低い。左右の腎臓の内側縁に腎門があり、ここに血管や尿路などが出入りする。腎実質は皮質と髄質からな

り、皮質は髓質を外側から包み、皮質の延長（腎柱）が腎臓の奥まで入り込むため、髓質はいくつかの不連続な外開きの円錐形の領域（腎錐体）に分けられている。腎錐体の頂点（腎乳頭）は、尿を受け取る小腎杯に囲まれ、数個の小腎杯が合わさり大腎杯を、2～3個の大腎杯が合わさり腎盂を形成し、尿管へと繋がる。

腎臓の機能単位であるネフロンは、皮質にある糸球体からの濾液をボーマン囊で受けた後、近位尿細管、ヘンレループ、遠位尿細管、結合尿細管を経て、集合管に合流する。ネフロンは、髓質深部への到達度により、髓質外層-内層境界部で折り返す表在ネフロンと髓質内層先端で折り返す傍髓質ネフロンとに分けられる〔22,23〕。

腎臓を超音波断層法で観察すると、腎実質は無数の小斑点が集合したまだら模様（スペックルパターン）を呈し、相対的にやや高輝度の皮質が、それよりわずかに低輝度の円形または三角形の髓質（錐体エコー）を取り巻く。その外側には脂肪被膜や線維被膜からなる比較的高輝度の被膜エコー像、また、その中心部には、腎盂腎杯、血管および腎洞部の脂肪などが複雑に入り組む構造を反映する高エコー塊（中央エコー）を認める〔24,25〕〔図 2-4〕

2-2-2 腎臓の血管系の構造（図 2-6）

腎動脈は、第 1 ないし第 2 腰椎の間の高さで腹部大動脈から左右に分枝する 5mm 程度の太い動脈で、腎臓の機能血管かつ栄養血管として両側の腎臓に血液を供給する。右腎動脈は、左腎動脈よりやや低く起始し、正中やや左を下行する腹部大動脈と脊柱の前方を、次いで下大静脈の後方を通して右腎に至るため、左腎動脈よりも長い。

左右の腎動脈が腎門部で数本の区域動脈に分岐し、これらが葉間動脈に分岐して放射状に腎実質内を腎表面に向かう。これらは腎髓質の外縁で互いに吻合し、弓状動脈となり、そこから皮質に向かう小葉間動脈を出す。これがさらに分岐し輸入細動脈となり、糸球体毛細血管に至る。

傍髓質ネフロンの場合、糸球体毛細血管は、輸出細動脈を経て髓質を走行する直血管を形成し、髓質の尿細管の周囲に毛細管網を形成する。一方、表在ネフロンでは、輸出細動脈は皮質で近位尿細管周囲毛細血管を形成したのち、静脈系に接続する。静脈系は、それぞれ動脈と同名の静脈を経て、最終的に左右の腎静脈に流入する。腎静脈は腎動脈のすぐ前方に位置する。左腎静脈は、腹

部大動脈とこれから前方に分岐してすぐ下行する上腸間膜動脈との隙間をくぐり抜けて右方に向かい、正中より右側を走行する下大静脈に注ぐ。このため、左腎静脈は右腎静脈より長い。

腎臓の血管系は、他臓器のそれにはみられない、いくつかの際立った特徴をもっている。まず、腎循環は、輸入細動脈から第1の毛細血管網である糸球体を形成した後、輸出細動脈を経て尿細管周囲で再び毛細血管網を形成するという二重の毛細血管網を有している。輸入細動脈と輸出細動脈の血管抵抗はそれぞれ独立して調節を受け、糸球体濾過量の制御に関与する。腎臓は体重の1%以下の重量しかないにも関わらず、腎動脈には心拍出量のおよそ1/4に相当する大量の血液が配分される。これは、腎動脈が、体液の性状と量を適正に管理する腎臓の機能血管であることによる。腎動脈は、腎臓の栄養血管でもあるが、腎臓に流入した血液の90%以上は皮質を灌流するので、髄質は相対的に乏血傾向となり、組織の酸素分圧が低い。心拍出量が増加しても、腎血流量はあまり増加せず、運動時の血液分配率は相対的に低下する〔22,23〕。

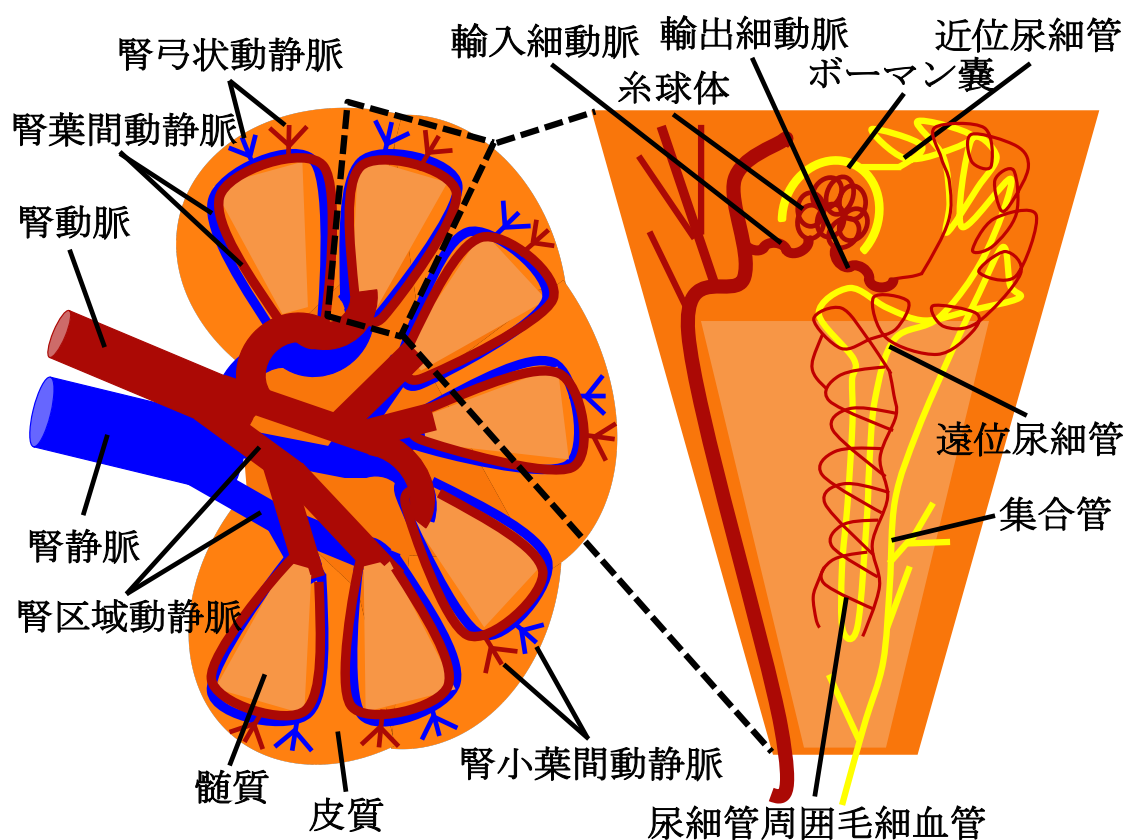


図 2-6 腎臓とその血管系の構造

肉眼的構造（左図）およびネフロンの構造（右図）と腎血管系との関係を示す。

2-2-3 腎臓の機能

腎臓は、体細胞の生存環境ともいえるべき細胞外液の量と物理化学的性状を至適状態に維持するとともに、過剰なあるいは有害な物質を尿中に排泄する、人体諸臓器の中でもとくに重要な臓器のひとつである。腎臓は、腎動脈から心拍出量の約 25%の血液を受け、その血漿流量の約 20%を濾過し、尿細管でその水分量の大部分を再吸収するとともに、尿細管で電解質を始めとする多様な物質の再吸収と分泌を行ない、その役目を遂行している。腎臓の機能は、血漿浸透圧と細胞外液量の調節、酸塩基平衡の調節、タンパク質代謝産物の排泄に加え、循環調節、赤血球産生および Ca^{2+} 代謝に関わるホルモン分泌を行うことである。

尿細管の各部位は、その時の生体の条件に応じて、尿細管液と物質を交換し合い、体液の恒常性を保つ。尿細管がこのような役割を十分果たすには、管腔内に適切な量と組成の尿細管液が存在すること、すなわち、糸球体濾過により安定した多量の原尿がつくられる必要がある。これが、1日 170Lにも及ぶ原尿が濾過され、その 99%を尿細管で再吸収するという、一見、無駄にもみえる作業が腎臓で行われる理由である [26]。

腎循環は、糸球体濾過のために精巧に設計されている。輸入細動脈と輸出細動脈の間に糸球体という毛細血管が介在し、ここに比較的高い圧（約 50mmHg）の多量の血液が流れ込むことにより、効率的に濾過が行われる。正常成人では、総重量でたかだか 300g の腎臓に流れる血流量は約 1L/分以上に及ぶ。総腎血流量の 90%以上は皮質に分布し、髄質血流は少ない。皮質循環は主として糸球体濾過に回る。糸球体濾過量と腎血流量は、平均血圧が 70～180mmHg ぐらいまでの間で変動しても、輸入細動脈と輸出細動脈との緊密な連携に基づく自動調節機構により、ほぼ一定に保たれる [26]。

腎灌流圧が上昇するにつれて尿中の水と Na 排泄量が増加する現象がみられ、圧利尿と呼ばれる。血圧上昇により腎灌流圧が増大すると、腎髄質の一酸化窒素など血管拡張物質の増加とともに血流量が増大し、髄質の静水圧が上昇し、これが尿細管における水の再吸収を減少させると考えられている [27-30]。また、髄質静水圧の上昇は、その詳細な機序は不明ながら、尿細管における Na の再吸収を減少させると考えられている [31]。いずれにせよ、この圧利尿は、血圧の上昇に対して比較的緩徐に作動するネガティブフィードバック機構のひとつであると考えられる。

2-3 腎動脈血流と腎臓の障害

超音波ドプラ法による腎動脈系の血流速度計測の腎疾患への臨床応用として、最初に挙げられるのは、腎動脈狭窄の診断と移植腎の機能評価であるが〔9〕、CKD やその原因疾患への応用もなされている。腎動脈や腎葉間動脈の血流速度波形から、収縮期最高血流速度（PSV）と拡張末期血流速度（EDV）が計測され、 $[(PSV - EDV) / PSV]$ で算出される血管抵抗係数（RI）や $[(PSV - EDV) / \text{平均血流速度}]$ で算出される拍動係数（PI）もよく用いられる〔図 2-7〕。

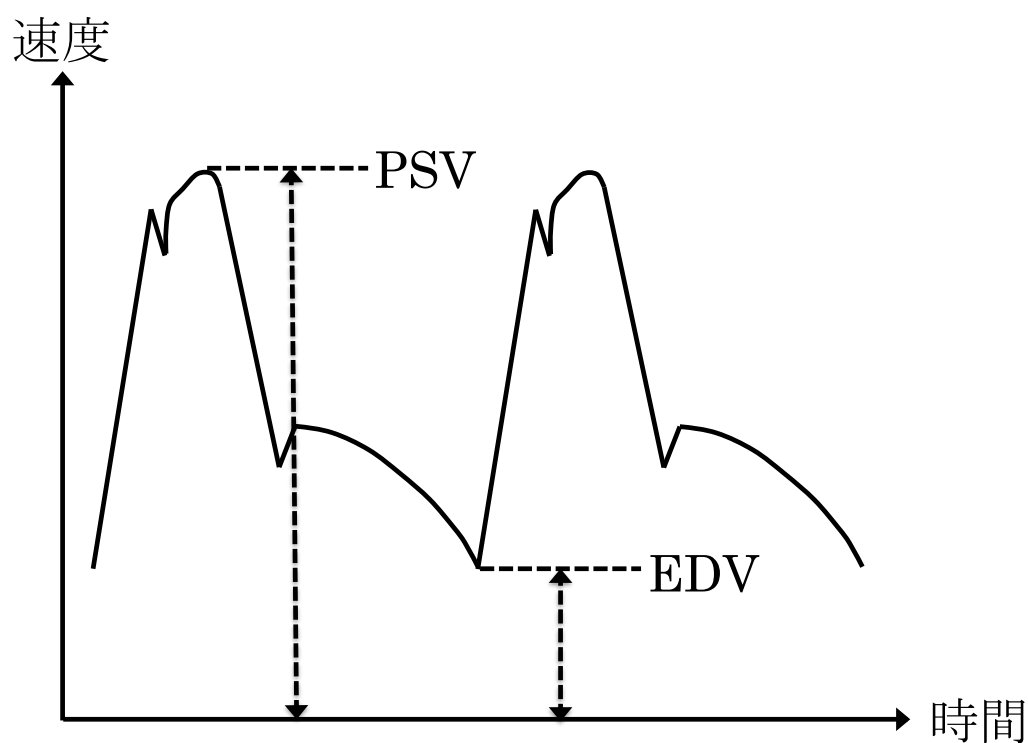


図 2-7 パルソドプラ法による動脈血流速度の計測法

PSV=収縮期最高血流速度; EDV=拡張末期血流速度

2-3-1 腎動脈狭窄

腎動脈狭窄は、65 歳以上の慢性腎臓病患者の 6.8%〔32〕、虚血性心疾患を疑い冠動脈造影が実施された患者の 20%〔33〕、あるいは閉塞性動脈硬化症患者の 35～52%にみられるという〔34-36〕。腎動脈狭窄は、粥状動脈硬化により高齢

者に多く生じるが、若年者にも腎動脈の線維筋性異形成や大動脈炎症候群のために起きることもある。腎動脈狭窄は、これによる罹患腎の灌流障害を感知した傍系球体細胞がレニン分泌を増やし、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を活性化させ、腎血管性高血圧を惹起することに問題がある。

腎動脈狭窄の診断法として、超音波検査はガイドラインでも推奨されているが〔37〕、超音波パルソドプラ法による狭窄部と狭窄後の血流速度の記録が中でも最も重要である。腎動脈の PSV は、通常 100 cm/s 前後〔10〕であるが、狭窄部位では高流速となり、PSV>180 cm/s であれば狭窄率 50%以上の有意狭窄が、3m/s 以上なら 60%以上の狭窄があると判定される〔11-18〕。腎葉間動脈で計測した RI の高値は、本症に続発する腎機能障害〔38〕や本症患者の予後〔39〕と関連することが報告されている。また、RI>0.8 の場合は、血行再建術の効果が低いとされている〔19〕。

2-3-2 高血圧と腎硬化症

腎硬化症は、長期間の高血圧に関連して生じる腎細動脈の硬化性変化により、腎血流量の低下を介して、腎間質の線維化や糸球体の硬化がおき、腎障害から腎不全へと進行する疾患である。現在、透析導入原疾患の第 3 位を占め、かつ増加傾向にある〔40〕。

超音波所見として、他の腎疾患に比し、腎皮質の萎縮が顕著であることが挙げられる〔41,42〕。超音波パルソドプラ法では、腎葉間動脈の RI が、細動脈硬化を反映して増大すると報告されている〔43〕。

2-3-3 糖尿病性腎症

厚生労働省による糖尿病実態調査では、糖尿病患者数は増加や人口の高齢化とともに、糖尿病性腎症は、1998 年に慢性糸球体腎炎を抜いて新規透析療法導入症例の原疾患の第 1 位となり、2012 年末にはその 44.1% (16,831 人) を占めるに至っている。糖尿病性腎症は、長期間持続する高血糖に伴う臓器障害のひとつであり、慢性的に進行する。微量アルブミン尿で発症し、顕性の蛋白尿が増加するとともに、ネフローゼ症候群や腎機能障害を併発し、最終的には末期腎不全に至り慢性透析療法が必要となる。糖尿病性腎症患者は、これを合併していない糖尿病患者に比べ、心血管疾患を併発するリスクが高く、生命予後は不良である。したがって、末期腎不全への進行と心血管疾患の発症の抑制のた

めに、その早期診断の重要性は高い〔40,44,45〕。

糖尿病性腎症では、腎糸球体近傍に存在するメサングウム細胞の細胞傷害や細胞外基質の増加が生じ、糸球体硬化や腎機能障害が惹起されるという。糖尿病から腎症に至る機序には、高血糖そのものによる腎の多様な恒常性維持機構の直接的な攪乱と高血糖に続発する輸入細動脈の拡張と糸球体での過剰濾過などの腎循環異常の両者が関与すると目されているが〔46〕、未だに不明の点も多い。

超音波所見として、その比較的早期から、腎の腫大がみられるという。その一方では、腎障害が進行しても、腎の形態学的変化はむしろ少ないことがその特徴とされている〔41,42〕。パルスドプラ法では、進行した糖尿病性腎症例では、糸球体硬化や細動脈硬化を反映して、腎葉間動脈の RI が増大すると報告されている〔47-56〕。

2-3-4 慢性腎不全

慢性腎不全は、各種の腎疾患による腎実質障害のために糸球体濾過能が低下し、体液の恒常性の維持が困難になった状態であり、通常、不可逆的で進行性の病態である。原因疾患は糖尿病性腎症が最も多く、慢性糸球体腎炎、腎硬化症がこれに続く〔40〕。多嚢胞腎、慢性腎盂腎炎、腎血流障害あるいは尿路閉塞によってきたされることもある。

腎不全の成因は多様であるが、共通する超音波所見として、腎臓の萎縮、実質の菲薄化、皮質エコーレベルの上昇、皮髄境界部の不明瞭化、辺縁の不整と周囲組織との境界の不明瞭化、および石灰化の出現などが観察される〔41〕。パルスドプラ法による腎葉間動脈の血流速度波形は、PSV、EDV、RI のいずれもが低下傾向を示すが、特に EDV の低下が顕著であるという〔57〕。

2-3-5 移植腎

腎移植は、末期腎不全の根治的治療法であり、免疫抑制療法の進歩により、その生着率と予後は良好である。わが国では年間 1600 件ほどの移植手術が実施されている。移植腎の機能障害の原因として、急性尿細管壊死、急性拒絶反応、慢性移植腎症、薬剤性腎障害、移植腎動脈狭窄などがある。

移植腎は体表から近い腸骨窩に移植されるため、良好な超音波画像を得易い。パルスドプラ法でも、呼吸による動きが自己腎より少ないためサンプルボリュ

ーム設定が容易であり、また超音波ビームを血流の方向に合わせ易いので良質の血流速度波形が得られる〔58〕。術直後の急性尿細管壊死期における無尿からの回復は腎皮質血流の改善と密接に関連するので、パルスドプラ法による区域動脈の PSV 30cm/s 以上や PI 1.5 以下は、利尿開始の予測に役立つとされている〔59〕。急性拒絶反応の超音波所見は、間質の浮腫や血管炎を反映する、腎腫大、腎周囲の液体貯留像、皮質の肥厚、皮質エコーレベルの上昇および皮髄境界部の不明瞭化などである。急性拒絶反応は、細胞性と血管性に大別されるが〔60〕、パルスドプラ法により、細胞性では葉間動脈の、血管性では区域動脈の PSV が低値を、PI は高値をとると報告されている〔61-64〕。

慢性期の移植腎機能不全には、慢性拒絶反応が関与するものとししないものがあるが、その線引きは容易ではないため、慢性移植腎症と総称される。その基本病変は中小動脈の求心性肥厚と間質のびまん性線維化である。超音波検査では、その進行に伴い移植腎は萎縮し、皮質エコーレベルの上昇、皮髄境界部の不明瞭化などがみられる。パルスドプラ法では、葉間動脈の PI がまず上昇し、障害が高度になると、葉間動脈だけでなく区域動脈にも血流異常、すなわち PSV の低下と PI の上昇がみられるようになるという〔62〕。

2-4 腎静脈血流と腎臓の障害

超音波パルスドプラ法による腎静脈血流計測の臨床応用に関する研究は少ないが、ナットクラッカー症候群、閉塞性腎症、妊娠高血圧腎症および糖尿病性腎症の診断に関する報告が散見される〔65-75〕。これらの報告では、腎静脈や腎葉間静脈の最大流速 (V_{MAX}) と最小流速 (V_{MIN}) を計測し、 $[(V_{MAX} - V_{MIN}) / V_{MAX}]$ に **venous impedance index** という名称を与えて、検討に用いている。しかし、腎葉間静脈など臓器内の静脈は、その先に抵抗血管を持つ動脈とは異なり、極めてコンプライアンスに富む全身の静脈系に接続し、さらにその先では静脈に比し圧変動の大きい心臓とも繋がっており、単純に臓器内における静脈の抵抗や伸展性だけを反映するものではないと私は考えた。このため、私は、あえて他の研究者が使ってきた **venous impedance index** という名称を使用せず、血流速度変動係数 **flow velocity oscillation rate (FVOR)** という呼称を考案し、本論文ではもっぱらこの呼称を用いることとした〔図 2-8〕。

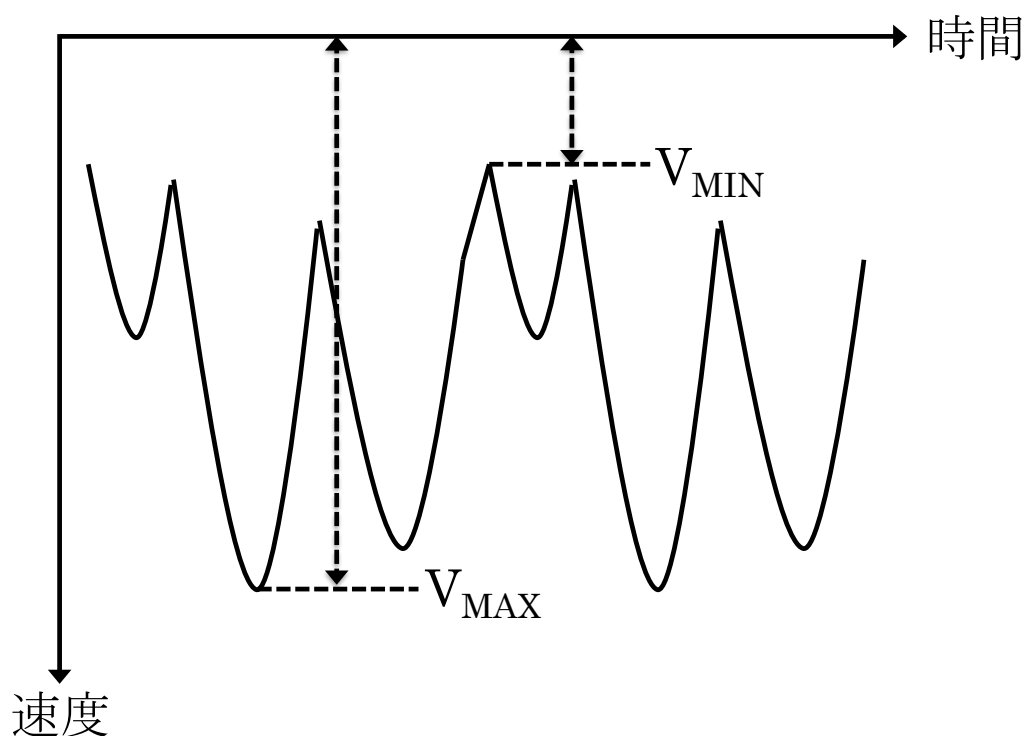


図 2-8 パルストブラ法による静脈血流速度の計測法

V_{MAX} =最大流速; V_{MIN} =最小流速

2-4-1 ナットクラッカー症候群

ナットクラッカー現象は、左腎静脈がこれを挟むように走行する上腸間膜動脈と腹部大動脈の圧迫により血行障害をきたし、左腎静脈圧が上昇した結果、毛細血管が破綻するために血尿をきたす病態である。画像診断により、左腎静脈の拡張と上腸間膜動脈後面から大動脈前面までの距離の短縮（5mm 以下）があれば本症候群が疑われる〔76,77〕。

Gulleroglu ら〔65〕は、左腎静脈狭窄部の高速血流（ $V_{MAX} \geq 100\text{cm/s}$ ）の存在が本症候群の診断に有用であったと報告した。Ishidoya ら〔66〕は、本症候群患者では、左腎静脈末梢側の V_{MAX} が 15cm/s 未満に低下することを示した。Cheon ら〔67〕は、左腎静脈の狭窄部 V_{MAX} と末梢側 V_{MAX} の比の増大に注目し、そのカットオフ値 4.7 を用いると本症候群患者を感度 100%、特異度 90%、正診率 93%で診断できたと報告した。狭窄部/末梢部 V_{MAX} 比に加えて、Park ら〔68〕は狭窄部/末梢側内径比を、Fitoz ら〔69〕は上腸間膜動脈の起始角を

併せて検討したが、パルスドプラ法による V_{MAX} 比単独での診断率に優るものではなかったと報告している。

2-4-2 閉塞性腎症

尿路閉塞は、前立腺疾患、膀胱機能障害、尿路結石、骨盤内や後腹膜腔の腫瘍性病変などによりきたされ、日常的に遭遇する機会の多い病態である。腎盂と腎杯は拡張し、腎実質は菲薄化して、いわゆる水腎症をきたす。高度の閉塞が長期化すると、腎間質の線維化と機能ネフロン数の減少がおき、不可逆性の腎障害に至る。このような尿路閉塞に伴う腎障害を閉塞性腎症と呼ぶ〔78〕。

Bateman ら〔70〕は、急性の尿管結石患者において、患側の腎葉間静脈では、 V_{MAX} が上昇し $FVOR$ が低下していたと報告した。Oktar ら〔71〕は、尿路閉塞の急性期には患側腎葉間静脈の $FVOR$ が低下するが、慢性期にはそれが目立たなくなったと報告している。彼らは、急性尿路閉塞による間質圧の上昇に基づく、静脈の狭小化が V_{MAX} 上昇を、静脈コンプライアンスの低下が $FVOR$ 低下をきたした原因であろうと考察している。

2-4-3 妊娠高血圧腎症

妊娠高血圧症候群は、妊娠 20 週以降から分娩後 12 週までの間に高血圧がみられるものを、また、妊娠高血圧腎症はこれに蛋白尿を伴うものを指す。妊娠高血圧腎症は、けいれん発作（子癇）、脳出血などの高血圧性合併症あるいは腎機能障害などの母体への影響はもちろん、子宮内胎児発育遅延や胎児死亡など胎児にも重大な影響を与えうるので、その早期診断は重要である〔79〕。

Bateman ら〔72〕は、妊娠高血圧腎症では、それがない妊婦より、腎葉間静脈の $FVOR$ が上昇していたと報告した。彼らは、高血圧に伴う圧利尿曲線の右方移動が腎髄質圧の低下をもたらし、これが静脈コンプライアンスを増大させ、葉間静脈血流の拍動性が増したのではないかと考察している。加えて、Gyselaers ら〔73,74〕は、妊娠 32 週未満に発症する早発型の妊娠高血圧腎症では、それ以降に発症する遅発型より腎葉間静脈の $FVOR$ が高く、また、 $FVOR$ 上昇の程度が低体重出生や蛋白尿の程度と関連したと報告している。

2-4-4 糖尿病性腎症

先に 2-3-3 で述べたように、糖尿病性腎症と腎動脈系の血流異常との関係につ

いての過去の研究は少なからずある。しかし、腎静脈系の血流との関係については、私が調べた範囲では Jeong ら〔75〕の報告をみるのみである。彼らは、糖尿病性腎症患者では、腎葉間静脈の FVOR が健常人より低下していたと報告した。彼らは、糖尿病性腎症による間質の線維化が、腎実質の、ひいては腎葉間静脈のコンプライアンス低下を招いた結果ではないかと考察している。彼らは、早期腎症と顕性腎症期で FVOR の有意差はなかったとも記載している。私は、アルブミン尿を認めるが腎機能障害は明瞭ではない初期の腎症患者に、静脈を圧迫し、そのコンプライアンスに影響を与えるほどの腎実質の器質的障害が生じることには、疑問を感じざるを得ない。

2-5 小括

超音波ドプラ法の臨床応用が始まってから、もはや 50 年以上が経過した。その間、この方法は、心臓内の血流分析への応用が精力的に進められ、今では日常の心機能評価に必要不可欠の手法となっている。ドプラ法、とくにパルスドプラ法は全身の血管の血流速度波形の記録にも適しており、腎循環の評価にも応用されるようになってきた。近年、慢性腎臓病患者は増加し、患者予後を大きく左右するこの病態への関心が高まってきた。

2015 年に、日本超音波医学会は腎疾患の標準的評価法を策定し、公表した。そこには、パルスドプラ法による腎動脈系の血流評価の意義が、腎動脈狭窄や移植腎への応用を中心に記載されており、慢性腎臓病やその基礎疾患への応用に関しても、少ないながら記載がある。しかし、腎静脈血流に関する記載はまったくみられない。

超音波パルスドプラ法の腎静脈血流の評価については、まだエビデンスが極めて少なく、その臨床応用はナットクラッカー症候群や閉塞性腎症など、ごく一部の疾患に限られている。慢性腎臓病の主要な原因である糖尿病や高血圧やこれらに基づく腎症の評価に関する報告は極めて少なく、これらの病態評価における腎静脈血流評価の臨床的意義はほとんど不明のままであるといつてよい。超音波パルスドプラ法による糖尿病や高血圧の患者における腎循環動態の評価は、これらによって引き起こされる腎障害の病態解明と早期診断に大きく寄与する可能性がある。

2-6 参考文献

- 1) 大槻茂雄. ドプラ効果. 新超音波医学 (日本超音波医学会編) 第1巻 (医用超音波の基礎), 東京: 医学書院, 2000. p. 13-16
- 2) 伊東紘一. 基礎超音波医学. 超音波医学 TEXT, 東京: 医歯薬出版, 1998. p. 48-60
- 3) Kato K, Izumi T. A new ultrasonic Doppler flowmeter that can detect flow direction. *Jpn J Med Ultrasonics* 1967; 28-30
- 4) 八木晋一. ドプラ法. 新超音波医学 (日本超音波医学会編) 第1巻 (医用超音波の基礎), 東京: 医学書院, 2000. p. 47-64
- 5) 竹内康人. エコー法. 新超音波医学 (日本超音波医学会編) 第1巻 (医用超音波の基礎), 東京: 医学書院, 2000. p. 30-46
- 6) Johnson SL, Baker DW, Lute RA, Dodge HT. Doppler echocardiography. The localization of cardiac murmurs. *Circulation* 1973; 48: 810-822
- 7) Koga M, Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T. Diagnosis of internal carotid artery stenosis greater than 70% with power Doppler duplex sonography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:413-417
- 8) 松尾 汎, 松村 誠, 小田代敬太, 久保田義則, 佐藤 洋, 西上和宏 平井都始子, 村田和也. 超音波による大動脈・末梢動脈病変の標準的評価法. *Jpn J Med Ultrasonics* 2014; 41: 405-414
- 9) 松尾 汎, 阿部倫明, 岩嶋義雄, 小田代敬太, 佐藤 洋, 高瀬 圭, 平井都始子, 松村 誠, 三木 俊. 超音波による腎動脈病変の標準的評価法. *Jpn J Med Ultrasonics* 2015; 42: 185-200
- 10) Taylor DC, Kettler MD, Moneta GL, Kohler TR, Kazmers A, Beach KW, Strandness DE Jr. Duplex ultrasound scanning in the diagnosis of renal artery stenosis: a prospective evaluation. *J Vasc Surg* 1988; 7: 363-369
- 11) Avasthi PS, Voyles WF, Greene ER. Noninvasive diagnosis of renal artery stenosis by echo-Doppler velocimetry. *Kidney Int* 1984; 25: 824-829
- 12) Gulleroglu K, Gulleroglu B, Baskin E. Nutcracker syndrome. *World J Nephrol* 2014; 3: 277-281
- 13) Hoffmann U, Edwards JM, Carter S, Goldman ML, Harley JD, Zaccardi MJ, Strandness DE Jr. Role of duplex scanning for the detection of atherosclerotic renal artery disease. *Kidney Int* 1991; 39: 1232-1239
- 14) Miralles M, Cairols M, Cotillas J, Giménez A, Santiso A. Value of Doppler

- parameters in the diagnosis of renal artery stenosis. *J Vasc Surg* 1996; 23: 428-435
- 15) de Haan MW, Kroon AA, Flobbe K, Kesseis AGH, Tordoir JH, van Engelshoven JMA, de Leeuw PW. Renovascular disease in patients with hypertension: detection with duplex ultrasound. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 501-507
 - 16) Kohler TR, Zierler RE, Martin RL, Nicholis SC, Bergelin RO, Kazmers A, Beach KW, Strandness DE Jr. Noninvasive diagnosis of renal artery stenosis by ultrasonic duplex scanning. *J Vasc Surg* 1986; 4: 450-456
 - 17) Ripollés T, Aliaga R, Morote V, Lonjedo E, Delgado F, Martínez MJ, Vilar J. Utility of intrarenal Doppler ultrasound in the diagnosis of renal artery stenosis. *Eur J Radiol* 2001; 40: 54-63
 - 18) Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Karplus TE, Yung W, Hodson EM, Craig JC. Comparative accuracy of renal duplex sonographic parameters in the diagnosis of renal artery stenosis: paired and unpaired analysis. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 798-811
 - 19) Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, Galanski M, Koch KM, Haller H. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2001; 344: 410-417
 - 20) Hollerweger A, Rettenbacher T, Macheiner P, Gritzmam N. New signs of breast cancer: high resistance flow and variations in resistive indices evaluation by color Doppler sonography. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 851-856
 - 21) Miyakawa M, Onoda N, Etoh M, Fukuda I, Takano K, Okamoto T, Obara T. Diagnosis of thyroid follicular carcinoma by the vascular pattern and velocimetric parameters using high resolution pulsed and power Doppler ultrasonography. *Endocr J* 2005; 52: 207- 212
 - 22) 瀬口春道 [訳]. 腹部. グレイ解剖学, 原著第 1 版, 東京: エルゼビア・ジャパン, 2007. p. 220-362
 - 23) 小澤澁司, 福田康一郎. 腎臓生理学の基礎. 標準生理学, 第 8 版, 東京: 医学書院, 2014. p. 724-735
 - 24) Cook JH, Rosenfield AT, Taylor KJ. Ultrasonic demonstration of

- intrarenal anatomy. *Am J Roentgenol* 1977; 129: 831-835
- 25) Marchal G, Verbeken E, Oyen R, Moerman F, Baert AL, Lauweryns J. Ultrasound of the normal kidney: a sonographic, anatomic and histologic correlation. *Ultrasound Med Biol* 1986; 12: 999-1009
- 26) 小澤澁司, 福田康一郎. 糸球体濾過と腎循環. 標準生理学, 第8版, 東京: 医学書院, 2014. p. 736-741
- 27) Guyton AC, Coleman TG, Cowley AV Jr, Scheel KW, Manning RD Jr, Norman RA Jr. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med* 1972; 52: 584-594
- 28) Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control—its infinite gain! *Hypertension* 1990; 16: 725-730
- 29) Hall JE, Guyton AC, Trippodo NC, Lohmeier TE, McCaa RE, Cowley AW Jr. Intrarenal control of electrolyte excretion by angiotensin II. *Am J Physiol* 1977; 232: 538-544
- 30) Cowley AW, Roman RJ, Fenoy FJ, Mattson DL. Effect of renal medullary circulation on arterial pressure. *J Hypertens Suppl* 1992; 10: S187-193
- 31) Nakamura T, Alberola AM, Salazar FJ, Saito Y, Kurashina T, Granger JP, Nagai R. Effects of renal perfusion pressure on renal interstitial hydrostatic pressure and Na⁺ excretion: role of endothelium-derived nitric oxide. *Nephron* 1998; 78: 104-111
- 32) Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG, Burke GL, Dean RH. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg* 2002; 3: 443-451
- 33) Rihal CS, Textor SC, Breen JF, McKusick MA, Grill DE, Hallett JW, Holmes DR Jr. Incidental renal artery stenosis among a prospective cohort of hypertensive patients undergoing coronary angiography. *Mayo Clin Proc* 2002; 7: 309-316
- 34) de Mast Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *J Hypertens* 2009; 27: 1333-1340
- 35) Nakamura S, Iihara K, Matayoshi T, Yasuda H, Yoshihara F, Kamide K, Horio T, Miyamoto S, Kawano Y. The incidence and risk factors of renal

- artery stenosis in patients with severe carotid artery stenosis. *Hypertens Res.* 2007; 30: 839-844
- 36) van Ampting JM, Penne EL, Beek FJ, Koomans HA, Boer WH, Beutler JJ. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients starting dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1147-1151
- 37) Shimamoto K, Ando K, Fujita T, Hasebe N, Higaki J, Horiuchi M, Imai Y, Imaizumi T, Ishimitsu T, Ito M, Ito S, Itoh H, Iwao H, Kai H, Kario K, Kashihara N, Kawano Y, Kim-Mitsuyama S, Kimura G, Kohara K, Komuro I, Kumagai H, Matsuura H, Miura K, Morishita R, Naruse M, Node K, Ohya Y, Rakugi H, Saito I, Saitoh S, Shimada K, Shimosawa T, Suzuki H, Tamura K, Tanahashi N, Tsuchihashi T, Uchiyama M, Ueda S, Umemura S. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res* 2014; 37: 253-387
- 38) Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, Kamide K, Takata H, Fujii T, Kubota Y, Nakamura S, Horio T, Kawano Y. Association of renal resistive index with target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2012; 25:1292-1298
- 39) Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, Kamide K, Hayashi S, Kubota Y, Nakamura S, Horio T, Kawano Y. Renal Resistive Index and Cardiovascular and Renal Outcomes in Essential Hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 770-777
- 40) 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン (2013 年版)
- 41) O'Neill WC. Sonographic evaluation of renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1021-1038
- 42) Buturović-Ponikvar J, Visnar-Perovic A. Ultrasonography in chronic renal failure. *Eur J Radiol* 2003; 46:115-122
- 43) Pontremoli R, Viazzi F, Martinoli C, Ravera M, Nicoletta C, Berruti V, Leoncini G, Ruello N, Zagami P, Bezante GP, Derchi LE, Deferrari G. Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 360-365

- 44) 日本医師会, 日本糖尿病対策推進会議, 厚生労働省. 糖尿病性腎症重症化予防プログラム
- 45) 日本糖尿病学会. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン (2016 年版)
- 46) Ritz E, Wolf G. Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Natural History of Diabetic Nephropathy. In: Floege J, Johnson RJ, Myron AP, Feehally J., editors. *Clinical Nephrology*, 4th edition, St Louis: ELSEVIER; 2010. p. 359-376
- 47) Platt J, Rubin J, Ellis J. Diabetic nephropathy: evaluation with renal duplex Doppler US. *Radiology* 1994; 190: 343-346
- 48) Ishimura E, Nishizawa Y, Kawagishi T, Okuno Y, Kogawa K, Fukumoto S, Maekawa K, Hosoi M, Inaba M, Emoto M, Morii H. Intrarenal hemodynamic abnormalities in diabetic nephropathy measured by duplex Doppler sonography. *Kidney Int* 1997; 51: 1920-1927
- 49) Soldo D, Brkljacic B, Bozikov V, Drinkovic I, Hauser M. Diabetic nephropathy: comparison of conventional and duplex Doppler ultrasonographic findings. *Acta Radiol* 1997; 38: 296-302
- 50) Marzano MA, Pompili M, Rapaccini GL, Covino M, Cotroneo P, Manto A, Todaro L, Ghirlanda G, Gasbarrini G. Early renal involvement in diabetes mellitus: comparison of renal Doppler US and radioisotope evaluation of glomerular hyperfiltration. *Radiology* 1998; 209: 813-817
- 51) Okten A, Dinc H, Kul M, Kaya G, Can G. Renal duplex Doppler ultrasonography as a predictor of preclinical diabetic nephropathy in children. *Acta Radiol* 1999; 40: 246-249
- 52) Sari A, Dinc H, Zibandeh A, Telatar M, Gumele HR. Value of resistive index in patients with clinical diabetic nephropathy. *Invest Radiol* 1999; 34: 718-721
- 53) Ohta Y, Fujii K, Arima H, Matsumura K, Tsuchihashi T, Tokumoto M, Tsuruya K, Kanai H, Iwase M, Hirakata H, Iida M. Increased renal resistive index in atherosclerosis and diabetic nephropathy assessed by Doppler sonography. *J Hypertens*. 2005; 23: 1905-1911
- 54) Nosadini R, Velussi M, Brocco E, Abaterusso C, Carraro A, Piarulli F, Morgia G, Satta A, Faedda R, Abhyankar A, Luthman H, Tonolo G. Increased renal arterial resistance predicts the course of renal function

- in type 2 diabetes with microalbuminuria. *Diabetes* 2006; 55: 234-239
- 55) Hamano K, Nitta A, Ohtake T, Kobayashi S. Associations of renal vascular resistance with albuminuria and other macroangiopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2008; 31: 1853-1857
- 56) Matsumoto N, Ishimura E, Taniwaki H, Emoto M, Shoji T, Kawagishi T, Inaba M, Nishizawa Y. Diabetes mellitus Worsens Intrarenal Hemodynamic Abnormalities in Nondialyzed Patients with Chronic Renal Failure. *Nephron* 2000; 86: 44-51
- 57) 戸塚大輔, 杉崎徹三. 腎機能評価. 新超音波医学 (日本超音波医学会編) 第4巻 (産婦人科, 泌尿器科, 体表臓器およびその他の領域), 東京: 医学書院, 2000. p. 177-181
- 58) 永野哲郎, 秋山隆弘. 移植腎. 新超音波医学 (日本超音波医学会編) 第4巻 (産婦人科, 泌尿器科, 体表臓器およびその他の領域), 東京: 医学書院, 2000. p. 173-176
- 59) 池上雅久, 森本康裕, 能勢和宏, 永野哲郎, 原靖, 西岡伯, 秋山隆弘, 栗田孝, 四方裕之, 小笠原正文, 三木基弘. パワードプラ・イメージング法による移植腎血流動態の検討. *移植* 1997; 32: 73-80
- 60) Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, Croker BP, Droz D, Dunnill MS, Halloran PF, Häyry P, Jennette JCharles, Keown PA, Marcussen N, Mihatsch MJ, Morozumi K, Myers BD, Nast CC, Olsen S, Racusen LC, Ramos EL, Rosen Seymour, Sachs DH, Salomon DR, Sanfilippo F, Verani R, von Willebrand E, Yamaguchi Y. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993; 44: 411-422
- 61) 池上雅久, 秋山隆弘, 栗田孝. 腎移植における超音波ドプラ法の有用性. *画像診断* 1994; 14: 309-317
- 62) 池上雅久. カラードプラ法による移植腎病態診断の検討. *日泌尿会誌* 1997; 88: 541-549
- 63) Rifkin MD, Needleman L, Pasto ME, Kurtz AB, Foy PM, McGlynn E, Canino C, Baltarowich OH, Pennell RG, Goldberg BB. Evaluation of renal transplant rejection by duplex Doppler examination: value of the resistive index. *Am J Roentgenol* 1987; 148: 759-762

- 64) Rigsby CM, Taylor KJ, Weltin G, Burns PN, Bia M, Princenthal RA, Kashgarian M, Flye MW. Renal allografts in acute rejection: evaluation using duplex sonography. *Radiology* 1986; 158: 375-378
- 65) Gulleroglu K, Gulleroglu B, Baskin E. Nutcracker syndrome. *World J Nephrol* 2014; 3: 277-281
- 66) Ishidoya S, Chiba Y, Sakai K, Orikasa S. Nutcracker phenomenon: a case with surgical treatment and its diagnostic criteria. *Acta Urol Jpn* 1994; 40: 135-138
- 67) Cheon JE, Kim WS, Kim IO, Kim SH, Yeon KM, Ha IS, Cheong HI, Choi Y. Nutcracker syndrome in children with gross hematuria: Doppler sonographic evaluation of the left renal vein. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 682-686
- 68) Park SJ, Lim JW, Cho BS, Yoon TY, Oh JH. Nutcracker syndrome in children with orthostatic proteinuria: diagnosis on the basis of Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 39-45
- 69) Fitoz S, Ekim M, Ozoakar ZB, Elhan AH, Yalcinkaya F. Nutcracker syndrome in children: the role of upright position examination and superior mesenteric artery angle measurement in the diagnosis. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 573-580
- 70) Bateman GA, Cuganesan R. Renal vein Doppler sonography of obstructive uropathy. *Am J Roentgenol.* 2002; 178: 921-925
- 71) Oktar SÖ, Yücel C, Özdemir H, et al. Doppler sonography of renal obstruction: value of venous impedance index measurements. *J Ultrasound Med.* 2004; 23: 929-936
- 72) Bateman GA, Giles W, England SL. Renal venous Doppler sonography in preeclampsia. *J Ultrasound Med.* 2004; 23: 1607-1611
- 73) Gyselaers W, Mesens T, Tomsin K, et al. Maternal Renal Interlobar Vein Impedance Index is higher in early- than in late-onset preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 36: 69-75
- 74) Gyselaers W, Mullens W, Tomsin K, et al. Role of dysfunctional maternal venous hemodynamics in the pathophysiology of pre-eclampsia: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 38: 123-129
- 75) 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

- 76) 辻祐治. 腎血管性病変. 新超音波医学 (日本超音波医学会編) 第4巻 (産婦人科, 泌尿器科, 体表臓器およびその他の領域), 東京: 医学書院, 2000. p. 167-169
- 77) 千葉裕. Nutcracker 現象. 泌尿器外科 1993; 6: 787-793
- 78) Klahr S. Obstructive nephropathy. Kidney Int 1998; 54: 286-300
- 79) 日本妊娠高血圧学会. 妊娠高血圧症候群 (PIH) 管理ガイドライン (2009年版)

第3章 健常人の腎静脈系の血流速度波形の分析

3-1 はじめに

社会の高齢化とともに、腎障害を有する患者は増加し、その患者予後に及ぼす影響が注目されている。腎臓は心拍出量の20%を超える大量の血液が集まる臓器であるが〔1〕、その血液循環動態には未だに不明の点が多い。超音波による腎動脈血流の評価は、腎動脈狭窄の診断〔2-10〕や移植腎の機能評価〔2,11〕などに役立つことが知られている。一方、腎静脈血流については、ナットクラッカー症候群の診断に有用であったとするいくつかの研究〔12-16〕以外には、糖尿病性腎症〔17〕、妊娠中毒症〔18〕あるいは心不全〔19〕を扱ったごく少数の報告をみるのみであり、その病的変化はおろか、正常の循環動態さえもよくわかっていない。そこで、本研究では、超音波ドプラ法により、健常人の腎静脈や腎葉間静脈の血流速度波形を記録し、その生理的な血流動態、すなわち血流速度、その呼吸性変動および左右差などを検討する。

3-2 対象と方法

3-2-1 対象

対象は、推算糸球体濾過量（eGFR）が正常であり、かつ腹部超音波検査で腎臓に形態学的異常を認めなかった健常ボランティア39例で、男性が20例、女性が19例で、年齢は20歳～47歳（ 26.6 ± 7.3 歳）であった。なお、本研究は、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得たうえで、被検者全員から文書による説明と承諾を得て実施した。

3-2-2 パルスドプラ法による下大静脈、左右の腎静脈および腎葉間静脈の計測（図3-1）

GE社製 LOGIQ E9 超音波装置と C1-6 探触子（GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA）を用いて、仰臥位の被検者に対して経腹壁的にエコー検査を行った。

Bモード法ガイド下のパルスドプラ法により下大静脈と左右の腎静脈の、また、カラードプラ法ガイド下パルスドプラ法で左右の腎葉間静脈の血流速度波形を、それぞれ浅呼吸位と浅吸気位の息止め下で記録した。下大静脈と左右の腎静脈については、Bモード像の血管走行に基づきドプラ入射角の角度補正を行った。左右葉間動静脈については、カラードプラ法で描出される血流方向に、ビームをできるだけ一致させるように計測し、角度補正は行わなかった〔20〕。各静脈の血流速度波形から、最大流速（ V_{MAX} 、cm/s）と最小流速（ V_{MIN} 、cm/s）を計測し、flow velocity oscillation rate（FVOR）を下式により算出した。

$$FVOR = (V_{MAX} - V_{MIN}) / V_{MAX}$$

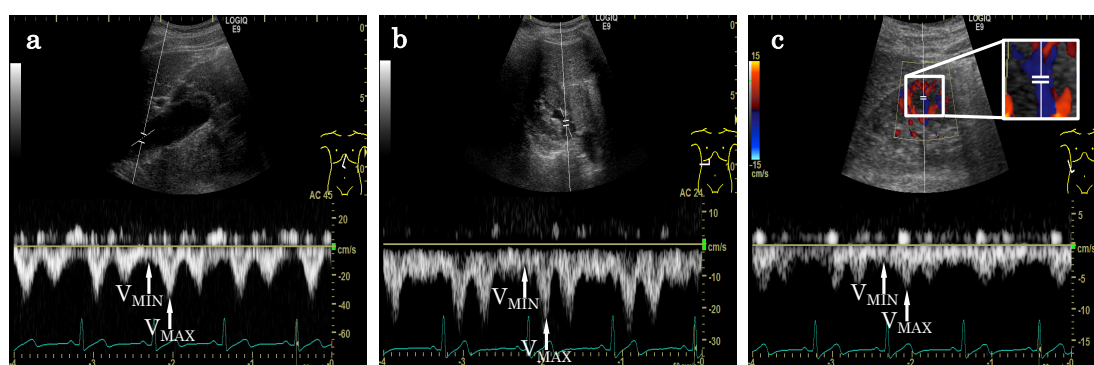


図 3-1 パルスドプラ法による下大静脈、左右の腎静脈および腎葉間静脈の計測

下大静脈（a）、右腎静脈（b）および右腎葉間静脈（c）の血流速度波形を示す。

V_{MAX} =最大流速; V_{MIN} =最小流速

3-2-3 統計

すべての統計解析を、標準的な統計ソフトウェア（SPSS version 23 for Windows, SPSS, Chicago, IL, USA）を用いて行った。流速値については全て平均値±SDを記した。呼吸性変動および左右差の比較には対応のあるt検定を用いた。各部位間の流速の比較にあたっては、分散分析により有意の群間差の有無を検定し、それがあれば、個々の群間差の有無を多重分析（Tukey / Games-Howell）により検定した。すべての解析において、危険率（P）5%未満を有意と判定した。

3-3 結果

3-3-1 各静脈の血流計測値（表 3-1）

下大静脈、左右の腎静脈および腎葉間静脈における V_{MAX} 、 V_{MIN} および FVOR の吸気時と呼気時の値および両者の平均値を表 3-1 に示した。

表 3-1. 下大静脈、左右の腎静脈および腎葉間静脈の計測値

	吸気	呼気	吸気・呼気平均値
下大静脈			
V_{MAX} (cm/s)	57.9 ± 26.1	48.4 ± 23.7	51.9 ± 23.9
V_{MIN} (cm/s)	10.4 ± 22.5	4.9 ± 18.9	7.6 ± 18.6
FVOR	0.87 ± 0.31	0.95 ± 0.31	0.90 ± 0.28
右腎静脈			
V_{MAX} (cm/s)	19.5 ± 5.1	18.5 ± 5.0	19.0 ± 4.3
V_{MIN} (cm/s)	6.7 ± 4.2	5.8 ± 3.2	6.2 ± 3.2
FVOR	0.66 ± 0.18	0.67 ± 0.18	0.67 ± 0.15
左腎静脈			
V_{MAX} (cm/s)	14.9 ± 4.5	16.2 ± 4.9	15.5 ± 4.2
V_{MIN} (cm/s)	8.4 ± 2.5	8.3 ± 2.4	8.4 ± 2.1
FVOR	0.42 ± 0.12	0.48 ± 0.14	0.44 ± 0.12
右腎葉間静脈			
V_{MAX} (cm/s)	8.9 ± 1.7	9.3 ± 2.0	9.1 ± 1.8
V_{MIN} (cm/s)	4.2 ± 1.1	4.1 ± 1.3	4.2 ± 1.1
FVOR	0.53 ± 0.09	0.58 ± 0.08	0.55 ± 0.08
左腎葉間静脈			
V_{MAX} (cm/s)	8.3 ± 2.5	8.1 ± 2.2	8.2 ± 2.2
V_{MIN} (cm/s)	4.2 ± 1.8	4.2 ± 1.4	4.2 ± 1.4
FVOR	0.49 ± 0.10	0.47 ± 0.09	0.48 ± 0.09

V_{MAX} =最大流速; V_{MIN} =最小流速; FVOR= flow velocity oscillation rate

3-3-2 呼吸性変動の検討 (図 3-2)

下大静脈では、吸気時に呼気時より V_{MAX} と V_{MIN} が有意に大きかったが (順に、 57.5 ± 26.1 vs 46.4 ± 23.6 , $P < 0.001$ 、 10.4 ± 22.5 vs 4.9 ± 16.9 , $P = 0.017$)、 $FVOR$ には有意差を認めなかった。左右の腎静脈と左右の腎葉間静脈には、 V_{MAX} と V_{MIN} とともに有意の呼吸性変動を認めなかったが、左腎静脈と右腎葉間静脈の $FVOR$ は吸気時に呼気時より有意に小であった (順に、 0.42 ± 0.12 vs 0.46 ± 0.14 , $P = 0.048$ 、 0.53 ± 0.09 vs 0.56 ± 0.08 , $P = 0.026$)。

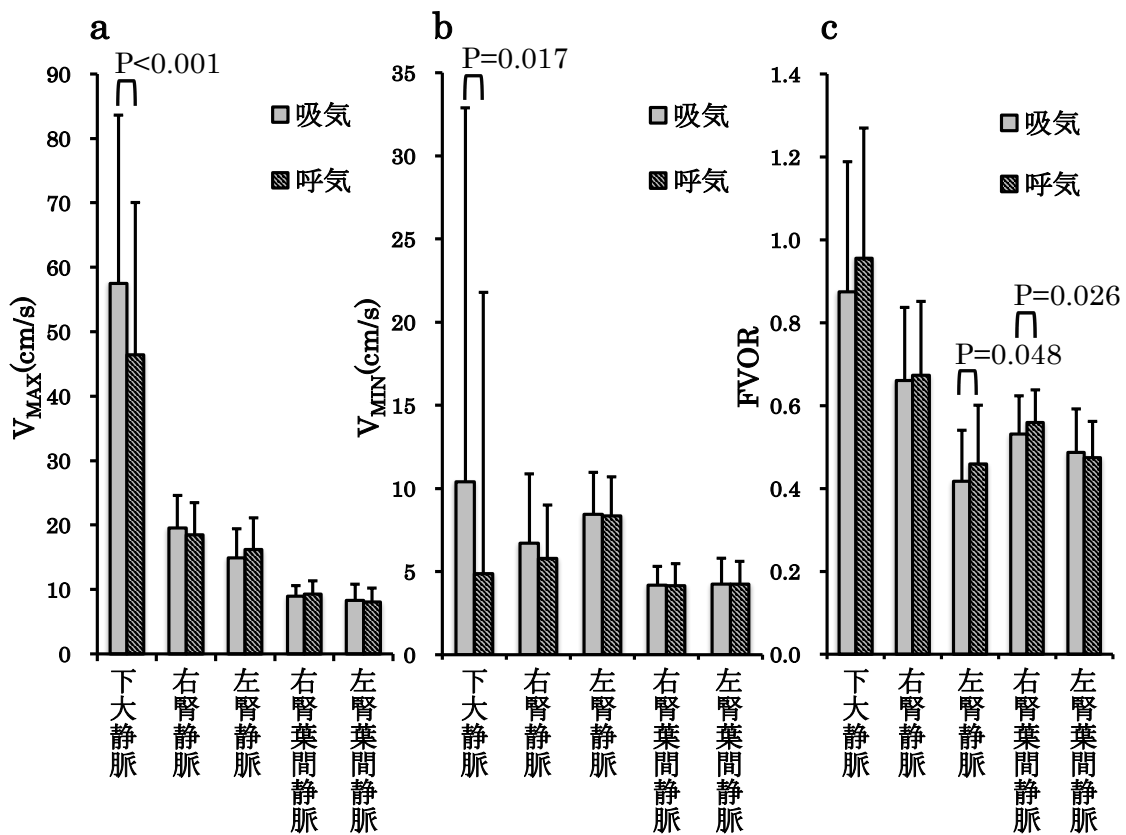


図 3-2. 呼吸性変動の検討

下大静脈、左右の腎静脈および腎葉間静脈の V_{MAX} (a)、 V_{MIN} (b) および $FVOR$ (c) それぞれの呼吸性変動の検討結果を示す。

V_{MAX} =最大流速; V_{MIN} =最小流速; $FVOR$ = flow velocity oscillation rate

3-3-3 左右差の検討 (図 3-3)

右腎静脈では左腎静脈より、 V_{MAX} と $FVOR$ の吸気・呼気平均値が有意に大であり (順に、 19.0 ± 4.3 vs 15.5 ± 4.2 、 $P < 0.001$ 、 0.67 ± 0.15 vs 0.44 ± 0.12 、 $P < 0.001$)、 V_{MIN} は有意に小であった (6.2 ± 3.2 vs 8.4 ± 2.1 、 $P = 0.001$)。右腎葉間静脈では左腎葉間静脈より、 V_{MAX} と $FVOR$ の吸気・呼気平均値が有意に大であったが (順に、 9.1 ± 1.6 vs 8.2 ± 2.2 、 $P = 0.015$ 、 0.55 ± 0.08 vs 0.48 ± 0.09 、 $P < 0.001$)、 V_{MIN} に有意差は認めなかった。

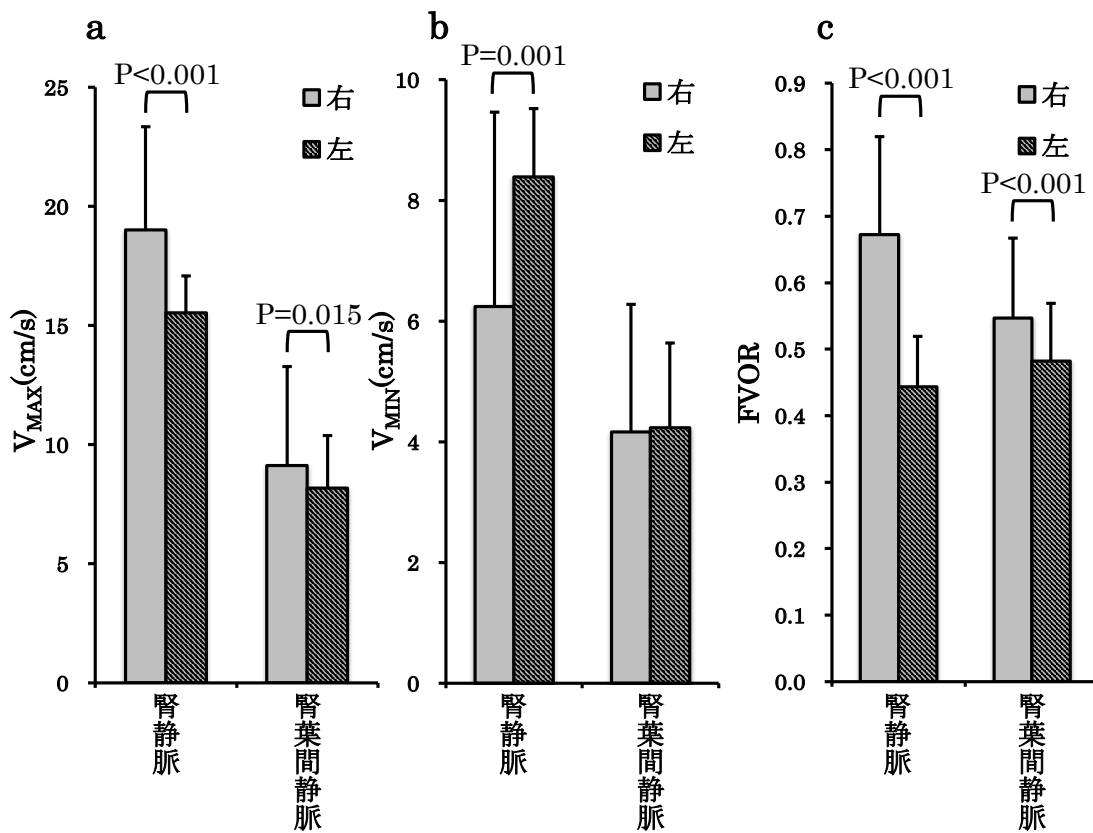


図 3-3. 左右差の検討

腎静脈と腎葉間静脈の V_{MAX} (a)、 V_{MIN} (b) および $FVOR$ (c) それぞれの左右差の検討結果を示す。

V_{MAX} =最大流速; V_{MIN} =最小流速; $FVOR$ = flow velocity oscillation rate

3-3-4 連続する静脈間の部位差の検討 (図 3-4)

V_{MAX} の吸気・呼気平均値は、下大静脈 (62.0 ± 23.9) では、左右の腎静脈それぞれ (右: 19.0 ± 4.3 、左: 15.5 ± 4.2) より有意に大であり (ともに $P < 0.001$)、左右の腎静脈ではそれぞれ同側の腎葉間静脈 (右: 9.1 ± 1.6 、左: 8.2 ± 2.2) より有意に大であった (ともに $P < 0.001$)。 V_{MIN} の吸気・呼気平均値には、部位による有意差を認めなかった。 $FVOR$ の吸気・呼気平均値は、下大静脈 (0.91 ± 0.28) では左右の腎静脈それぞれ (右: 0.67 ± 0.14 、左: 0.44 ± 0.12) より有意に大であり (ともに $P < 0.001$)、右腎静脈では同側の腎葉間静脈より有意に大であった (0.67 ± 0.14 vs 0.55 ± 0.08 、 $P < 0.001$)。左腎静脈と左腎葉間静脈との間に有意差は認めなかった。

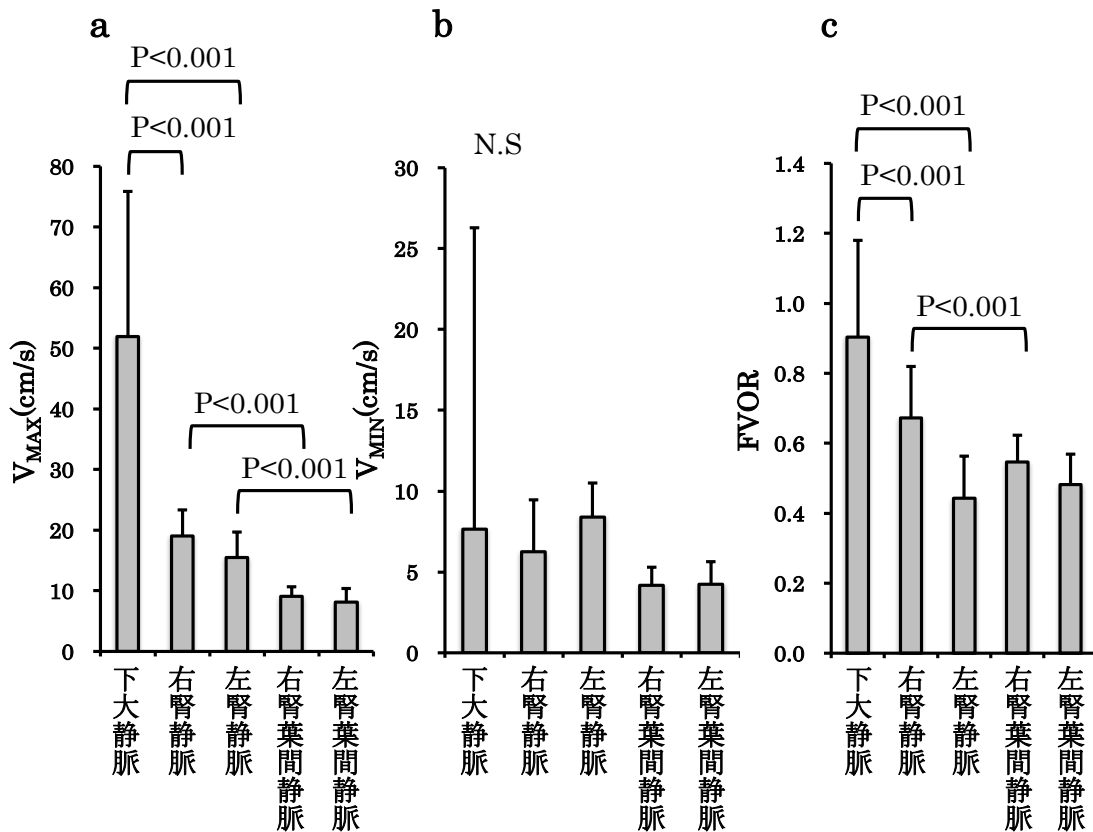


図 3-4. 連続する静脈間の部位差の検討

下大静脈、左右の腎静脈および腎葉間静脈の V_{MAX} (a)、 V_{MIN} (b) および $FVOR$ (c) を比較し、連続する静脈間の部位差を検討した結果を示す。

V_{MAX} =最大流速; V_{MIN} =最小流速; $FVOR$ = flow velocity oscillation rate

3-4 考察

3-4-1 呼吸性変動

下大静脈では、最大および最小流速ともに呼吸性変動が明瞭であり、吸気時に増大し呼気時に減少した。下大静脈流速の吸気時増大は、胸腔内圧と連動する右房圧と静脈圧の低下に伴う静脈断面積の減少と流量の増大に起因すると考えられた〔21〕。一方、左右の腎静脈や腎葉間静脈の流速には明瞭な呼吸性変動を認めなかったが、一部には **FVOR** に差を認めた。従って、腎静脈系の血流評価にあたっては、吸気と呼気の平均値を用いるのが妥当であると考えられた。

3-4-2 部位差と左右差

本研究により、下大静脈では腎静脈より、また腎静脈では葉間静脈より、最大流速、最小流速および **FVOR** のすべてが大きいことがわかった。すなわち、腎臓から心臓に向かうほど、流速と拍動性が増していくと考えられた。その原因には、各レベルでの静脈総断面積の差異とともに、右房に近いほどその圧変化の影響を受けやすいことが関与すると考えられた。また、腎静脈や葉間静脈の流速は、概して右側で左側より速い傾向を示した。これは、右腎静脈が左腎静脈より短いために〔22〕、右側の方が、右房圧の影響をより受けやすいことを反映したのではないかと考えられた。

3-4-3 腎静脈血流評価の意義

これまで、腎静脈血流に関する研究は極めて少なく、健常人の血流動態を詳しく分析した報告はない。Gulleroglu ら〔12〕は、ナットクラッカー症候群の診断に左腎静脈狭窄部の最大流速が 100cm/s 以上であることが有用であったと述べている。また、Ishidoya ら〔13〕は、ナットクラッカー症候群の患者では、左腎静脈末梢側の最大流速が 15cm/s 未満に低下していたと報告している。しかし、彼らの論文には、健常人の腎静脈血流速度についての十分な検討結果は示されていない。従って、本研究の成績は、本症候群を正確に診断するための基礎データとして役立つと考えられる。

また、腎静脈血流評価は、腎循環障害を伴う他の腎疾患や心疾患による腎障害の診断にも有用かもしれない。Jeong ら〔17〕は、糖尿病性腎症では、腎葉間静脈の **FVOR** が健常人より低下していたと報告している。Bateman ら〔18〕

は、妊娠高血圧症性腎症では合併症の無い妊婦より腎葉間静脈の FVOR が上昇していたと報告している。Iida ら〔19〕は心不全で起こる腎葉間静脈の波形変化をパターン分類し、その予後との関連を報告した。しかし、これらの問題については、未だに検討は少なく、腎静脈血流評価の意義は十分定着しているとはいえない。その理由の一つが、本研究で示したような、正常例での綿密な基本的検討が行われていなかったことにあると考えられる。今後、腎静脈流速計測の臨床的意義を確立するためには、計測部位や呼吸相など、その計測方法を標準化するとともに、その正常域を明確に定める必要があり、そのために本研究の結果が役立つと考えられた。

3-4-4 本研究の限界

本研究の限界として、今回は若年者と中年者のみのデータしか収集することができず、高齢者の血流動態は不明であったことがあげられる。今後、腎静脈および腎葉間静脈の正常域を明確にするためには、より広い年齢層での検討が必要であると考ええる。

3-5 小括

比較的若年の健常人において、腎静脈や腎葉間静脈の血流速度には、下大静脈よりは遥かに少ないが、若干の呼吸性変動を認め、その臨床応用にあたっては計測呼吸相の統一や吸気・呼気平均値の利用など、計測法の統一が必要であると考えられた。また、腎静脈や腎葉間静脈の流速と拍動性は、右側で左側より大きい傾向を認め、異常値の判定にあたって考慮する必要があると考えられた。

3-6 参考文献

- 1) 小澤瀨司, 福田康一郎. 腎臓生理学の基礎. 標準生理学, 第 8 版, 東京: 医学書院, 2014. p. 724-735
- 2) 松尾 汎, 阿部倫明, 岩嶋義雄, 小田代敬太, 佐藤 洋, 高瀬 圭, 平井都始子, 松村 誠, 三木 俊. 超音波による腎動脈病変の標準的評価法. Jpn J Med Ultrasonics 2015; 42: 185-200

- 3) Avasthi PS, Voyles WF, Greene ER. Noninvasive diagnosis of renal artery stenosis by echo-Doppler velocimetry. *Kidney Int* 1984; 25: 824-829
- 4) Gulleroglu K, Gulleroglu B, Baskin E. Nutcracker syndrome. *World J Nephrol* 2014; 3: 277-281
- 5) Hoffmann U, Edwards JM, Carter S, Goldman ML, Harley JD, Zaccardi MJ, Strandness DE Jr. Role of duplex scanning for the detection of atherosclerotic renal artery disease. *Kidney Int* 1991; 39: 1232-1239
- 6) Miralles M, Cairols M, Cotillas J, Giménez A, Santiso A. Value of Doppler parameters in the diagnosis of renal artery stenosis. *J Vasc Surg* 1996; 23: 428-435
- 7) de Haan MW, Kroon AA, Flobbe K, Kesseis AGH, Tordoir JH, van Engelshoven JMA, de Leeuw PW. Renovascular disease in patients with hypertension: detection with duplex ultrasound. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 501-507
- 8) Kohler TR, Zierler RE, Martin RL, Nicholis SC, Bergelin RO, Kazmers A, Beach KW, Strandness DE Jr. Noninvasive diagnosis of renal artery stenosis by ultrasonic duplex scanning. *J Vasc Surg* 1986; 4: 450-456
- 9) Taylor DC, Kettler MD, Moneta GL, Kohler TR, Kazmers A, Beach KW, Strandness DE Jr. Duplex ultrasound scanning in the diagnosis of renal artery stenosis: a prospective evaluation. *J Vasc Surg* 1988; 7: 363-369
- 10) Ripollés T, Aliaga R, Morote V, Lonjedo E, Delgado F, Martínez MJ, Vilar J. Utility of intrarenal Doppler ultrasound in the diagnosis of renal artery stenosis. *Eur J Radiol* 2001; 40: 54-63
- 11) Rifkin MD, Needleman L, Pasto ME, Kurtz AB, Foy PM, McGlynn E, Canino C, Baltarowich OH, Pennell RG, Goldberg BB. Evaluation of renal transplant rejection by duplex Doppler examination: value of the resistive index. *Am J Roentgenol* 1987; 148: 759-762
- 12) Gulleroglu K, Gulleroglu B, Baskin E. Nutcracker syndrome. *World J Nephrol* 2014; 3: 277-281
- 13) Ishidoya S, Chiba Y, Sakai K, Orikasa S. Nutcracker phenomenon: a case with surgical treatment and its diagnostic criteria. *Acta Urol Jpn* 1994; 40: 135-138
- 14) Cheon JE, Kim WS, Kim IO, Kim SH, Yeon KM, Ha IS, Cheong HI, Choi

- Y. Nutcracker syndrome in children with gross hematuria: Doppler sonographic evaluation of the left renal vein. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 682-686
- 15) Park SJ, Lim JW, Cho BS, Yoon TY, Oh JH. Nutcracker syndrome in children with orthostatic proteinuria: diagnosis on the basis of Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 39-45
- 16) Fitoz S, Ekim M, Ozoakar ZB, Elhan AH, Yalcinkaya F. Nutcracker syndrome in children: the role of upright position examination and superior mesenteric artery angle measurement in the diagnosis. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 573-580
- 17) Jeong SH, Jung DC, Kim SH, Kim SH. 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
- 18) Bateman GA, Giles W, England SL. Renal venous Doppler sonography in preeclampsia. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1607-1611
- 19) Iida N, Seo Y, Sai S, Machino-Ohtsuka T, Yamamoto M, Ishizu T, Kawakami Y, Aonuma K, Clinical Implications of Intrarenal Hemodynamic Evaluation by Doppler Ultrasonography in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 674-682
- 20) 戸塚大輔, 杉崎徹三. 腎機能評価. 新超音波医学 (日本超音波医学会編) 第4巻 (産婦人科, 泌尿器科, 体表臓器およびその他の領域), 東京: 医学書院, 2000. p. 177-181
- 21) Armstorong WF, Ryan T. Left and right atrium, and right ventricle. *Feigenbaum's Echocardiography*, 7th edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. p. 185-215
- 22) 伊藤隆他. 腹部. 解剖学講義, 改定2版, 東京: 南山堂, 2001. p. 325-416

第4章 糖尿病患者における腎静脈血流速度波形の変化

4-1 はじめに

腎葉間動脈の resistance index (RI) と糖尿病性腎症の診断や予後評価との関係については、賛否両論はあるが、既に多くの報告がなされている [1-9]。一方、腎葉間静脈の FVOR と糖尿病性腎症の関係については、2011 年の Jeong ら [10] の報告しかない。彼らによれば、FVOR は初期の糖尿病性腎症患者では、健常人より低下していたという。しかし、彼らは、糖尿病性腎症の病期や腎機能との関係について検討を加えておらず、その意義には不明の点が多い。また、Bateman ら [11] は 2004 年に合併症の無い妊婦より腎葉間静脈の FVOR が上昇していたと報告しているが、一般の高血圧患者における FVOR の変化についてはよくわかっていない。そこで、本研究では、糖尿病患者と高血圧患者における腎循環動態を超音波ドプラ法により分析し、とくに腎静脈や腎葉間静脈の FVOR がこれらの病態でどのように変化し、また、それが腎障害とどのように関係するかを検討する。

4-2 対象と方法

4-2-1 対象

対象は、北海道大学病院超音波センターで 2015 年 10 月～2016 年 6 月の間に腎臓の超音波検査を行った高血圧または糖尿病を有する患者 34 例であった。腎動脈狭窄、急性腎障害、末期腎不全、閉塞性腎症および心疾患を有する例を除外した。男性が 20 例、女性が 14 例で、年齢は 24～84 歳 (58.2 ± 15.4 歳) であった。疾患例 34 例を高血圧のみがある HT 群 (15 例)、糖尿病のみがある DM 群 (10 例) および高血圧と糖尿病の両方がある HT-DM 群 (9 例) に分けた。

健常対照 (N) 群として、高血圧、糖尿病、腎疾患、心疾患など腎臓に影響を与える疾患がなく、推算糸球体濾過量 (eGFR) が正常 ($\geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$)

であり、かつ腹部超音波検査で腎臓に異常所見を認めなかった健常ボランティア 39 例も検討に加えた。男性が 20 例、女性が 19 例で、年齢は 20 歳～47 歳(26.6 ±7.3 歳)であった。なお、本研究は、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得たうえで、被検者全員から文書による説明と承諾を得て実施した。

4-2-2 パルストブラ法による腹部大動脈、下大静脈、左右の腎動静脈および腎葉間動静脈の計測 (図 4-1)

GE 社製 LOGIQ E9 超音波装置と C1-6 探触子 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) を用いて、仰臥位の被検者に対して経腹壁的にエコー検査を行った。B モード法ガイド下のパルストブラ法により、腹部大動脈、下大静脈および左右の腎動静脈の血流速度波形を、また、カラードブラ法ガイド下パルストブラ法で左右の腎葉間動静脈の血流速度波形を記録した。動脈では浅呼吸位の息止め下で、静脈では浅呼吸位と浅吸気位の息止め下で、それぞれ血流速度波形を記録した。腹部大動脈、下大静脈、左右の腎動静脈については、B モード像の血管走行に基づきドブラ入射角の角度補正を行った。左右葉間動静脈については、カラードブラ法で描出される血流方向に、ビームをできるだけ一致させるように計測し、角度補正は行わなかった [12]。動脈血流については、それぞれの収縮期最高血流速度 (PSV、cm/s) と拡張末期血流速度 (EDV、cm/s) を計測し、resistance index (RI) を下式により算出した。

$$RI = (PSV - EDV) / PSV$$

静脈血流については、それぞれの最大流速 (V_{MAX} 、cm/s) と最小流速 (V_{MIN} 、cm/s) を計測し、flow velocity oscillation rate (FVOR) を下式により算出し、その吸気・呼気平均値を以下の検討に用いた。

$$FVOR = (V_{MAX} - V_{MIN}) / V_{MAX}$$

検査当日の血清クレアチニン値から、eGFR を下式により算出した。

$$eGFR = 194 \times [\text{血清クレアチニン (mg/dL)}^{1.094}] \times [\text{年齢(歳)}^{-0.287}] \\ \times [0.739 \text{ 女性の場合}]$$

4-2-3 統計

すべての統計解析を、標準的な統計ソフトウェア (SPSS version 23 for Windows, SPSS, Chicago, IL, USA) を用いて行った。連続量については全て平均値±SD を表記した。各群間の比較にあたっては、分散分析により有意の群間

差がを検討したのち、それがあれば、個々の群間差の有無を多重分析（Tukey / Games-Howell）により検定した。すべての解析において、危険率（P）5%未満を有意と判定した。

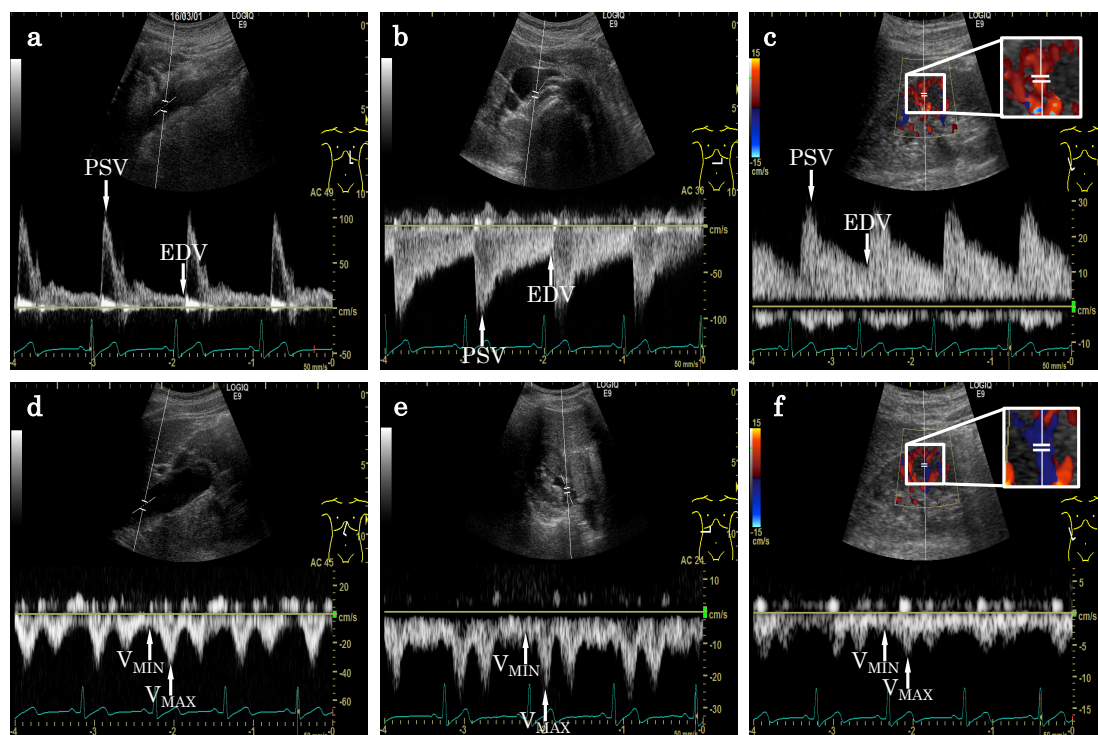


図 4-1 パルスドプラ法による腹部大動脈、下大静脈、左右の腎動静脈および腎葉間動静脈の計測

腹部大動脈（a）、右腎動脈（b）、右腎葉間動脈（c）、下大静脈（d）、右腎静脈（e）および右腎葉間静脈（f）の血流速度波形を示す。

PSV=収縮期最高血流速度；EDV=拡張末期血流速度； V_{MAX} =最大流速； V_{MIN} =最小流速

4-3 結果

4-3-1 対象の臨床的背景（表 4-1）

対象の臨床的背景を、N 群、HT 群、DM 群および HT・DM 群にわけて、表 4-1 に示した。年齢と体格指数は、N 群に比し、HT、DM および HT・DM の 3

群で有意に大であったが、疾患 3 群間には有意差は認めなかった。収縮期血圧は、N 群と DM 群より HT 群で、また N 群より HT-DM 群で有意に高かった。拡張期血圧と脈圧には、4 群間に有意差を認めなかった。血清クレアチニン値は、N 群より HT 群で有意に高く、eGFR は N 群より疾患 3 群で有意に低かったが、両者とも疾患 3 群間には有意差を認めなかった。なお、中等度以上の腎障害 (eGFR<45mL/min/1.73m²) を呈した例は、HT 群の 2 例 (13%)、DM 群の 1 例 (10%) および HT-DM 群の 2 例 (22%) であった。

4-3-2 腎動脈系の RI と腎静脈系の FVOR の群間比較 (表 4-2)

腎動脈系の RI と腎静脈系の FVOR の群間比較の結果を表 4-2 に示した。腹部大動脈と左右の腎動脈の RI には 4 群間に有意差を認めなかった。右腎葉間動脈の RI は、HT、DM および HT-DM の 3 群で N 群より有意に高かったが (順に、P=0.038、P=0.016、P=0.014)、疾患 3 群間には有意差を認めなかった。左腎葉間動脈の RI は、DM および HT-DM の 2 群で N 群より有意に高かったが (順に、P<0.001、P=0.003)、両群間に有意差は認めなかった。下大静脈の FVOR は、DM 群と HT-DM 群で N 群より有意に低かった (ともに P<0.001)。右腎静脈の FVOR は、DM 群と HT-DM 群で N 群より有意に低く (順に、P<0.001、P=0.005)、HT 群よりも有意に低かった (順に、P<0.001、P=0.002)。右腎葉間静脈の FVOR は、DM 群と HT-DM 群で N 群より有意に低く (ともに P<0.001)、また、DM 群で HT 群より有意に低かった (P=0.006)。左腎静脈と左腎葉間静脈の FVOR も、DM 群と HT-DM 群で N 群と HT 群より低い傾向がみられたが (ANOVA は順に、P=0.023、P=0.030)、個別の群間有意差は認めなかった。

4-3-3 腎動脈系の RI と腎静脈系の FVOR と腎機能との関係 (表 4-3)

左右の腎動脈系の RI と腎静脈系の FVOR と eGFR との関係を、表 4-3 に示した。

全 73 例において、腹部大動脈と左右の腎動脈は eGFR との間に弱い負相関を (順に、 $r=-0.28$ 、 $P=0.015$ 、 $r=-0.37$ 、 $P=0.001$ 、 $r=-0.23$ 、 $P=0.048$)、また、左右の腎葉間動脈の RI は eGFR と比較的強い負相関を示した (順に、 $r=-0.41$ 、 $P<0.001$ 、 $r=-0.51$ 、 $P<0.001$)。下大静脈と右腎葉間静脈の FVOR は eGFR と有意の弱い正相関を示した (順に、 $r=0.39$ 、 $P=0.001$ 、 $r=0.33$ 、 $P=0.004$)。し

かし、左右の腎静脈と左腎葉間静脈の FVOR は、eGFR と有意の相関を示さなかった。

疾患 34 例で同様の検討を行うと、腹部大動脈、左右の腎動脈と左葉間動脈の RI は、eGFR と有意の負相関を示した（順に、 $r=-0.36$ 、 $P=0.038$ 、 $r=-0.56$ 、 $P=0.001$ 、 $r=-0.46$ 、 $P=0.006$ 、 $r=-0.36$ 、 $P=0.038$ ）。一方、下大静脈、左右の腎静脈と葉間静脈の FVOR は eGFR と有意の相関を示さなかった。また、中等度以上の腎障害があった 5 例となかった 29 例の間には、右腎葉間静脈の FVOR (0.42 ± 0.08 vs 0.45 ± 0.10) にも、左腎葉間静脈のそれ (0.42 ± 0.09 vs 0.46 ± 0.11) にも有意差を認めなかった。

表 4-1. 対象の臨床的背景

	N (n=39)	HT (n=15)	DM (n=10)	HT+DM (n=9)	P-value (ANOVA)
年齢 (歳)	26.6±7.3	56.1±15.8***	53.6±13.8***	65.7±12.7***	<0.001
男性/女性	20/19	8/7	8/2	4/5	0.308
身長 (cm)	165.6±7.2	159.5±10.1	167.1±10.1	156.5±6.5*,\$	0.004
体重 (kg)	56.1±9.3	62.7±12.1	77.7±18.5*	63.3±14.1	0.010
体格指数 (kg/m ²)	20.4±2.3	24.6±4.2**	27.5±4.1**	25.6±4.1*	<0.001
体表面積 (m ²)	1.61±0.15	1.64±0.19	1.86±0.26**,\$	1.63±0.19\$	0.003
収縮期血圧 (mmHg)	117±10	143±18***	124±10††	132±21*	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)	71±9	81±17	78±8	83±16	0.026
脈圧 (mmHg)	46±8	62±26	45±12	50±13	0.164
心拍数 (bpm)	70±12	65±11	67±11	73±12	0.371
尿素窒素 (mg/dL)	12.7±3.0	16.3±5.5	14.3±6.8	18.3±6.4	0.035
血清クレアチニン (mg/dL)	0.70±0.12	0.85±0.18*	0.90±0.45	0.83±0.23	0.023
eGFR (mL/min/1.73m ²)	100.1±11.8	68.3±21.0***	75.8±20.5*	65.7±19.6**	<0.001

N=健常; HT=高血圧; DM=糖尿病; eGFR=推算糸球体濾過量

* P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001 vs 健常; † P<0.05, †† P<0.01, ††† P<0.001 vs 高血圧; \$ P<0.05, \$\$ P<0.01, \$\$\$ P<0.001 vs 糖尿病

表 4-2. 腎動脈系の RI と腎静脈系の FVOR の群間比較

	N (n=39)	HT (n=15)	DM (n=10)	HT-DM (n=9)	P-value (ANOVA)
RI					
腹部大動脈	0.82±0.05	0.85±0.07	0.85±0.04	0.84±0.05	0.659
右腎動脈	0.66±0.05	0.70±0.10	0.65±0.09	0.70±0.09	0.449
左腎動脈	0.68±0.07	0.71±0.11	0.68±0.06	0.71±0.07	0.585
右腎葉間動脈	0.58±0.05	0.66±0.10*	0.64±0.05*	0.68±0.07*	<0.001
左腎葉間動脈	0.57±0.05	0.64±0.11	0.65±0.03***	0.68±0.07**	<0.001
FVOR					
下大静脈	0.91±0.28	0.72±0.28	0.48±0.19***	0.50±0.14***	<0.001
右腎静脈	0.67±0.14	0.71±0.17	0.45±0.14***,††	0.48±0.09**,††	<0.001
左腎静脈	0.44±0.12	0.43±0.14	0.32±0.07*	0.37±0.08	0.023
右腎葉間静脈	0.55±0.08	0.50±0.11	0.39±0.06***,††	0.42±0.06***	<0.001
左腎葉間静脈	0.48±0.09	0.50±0.12	0.40±0.07	0.42±0.08	0.030

N=健常; HT=高血圧; DM=糖尿病; RI=resistance index; FVOR=flow velocity oscillation rate

* P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001 vs 健常; † P<0.05, †† P<0.01, ††† P<0.001 vs 高血圧; § P<0.01, §§ P<0.001 vs 糖尿病

表 4-3. 腎動脈系の RI と腎静脈系の FVOR の eGFR との関係

	全例 (n=73)		疾患群 (n=34)	
	R	P-value	r	P-value
RI				
腹部大動脈	-0.28	0.015	-0.36	0.038
右腎動脈	-0.37	0.001	-0.56	0.001
左腎動脈	-0.23	0.048	-0.46	0.006
右腎葉間動脈	-0.41	<0.001	-0.21	0.235
左腎葉間動脈	-0.51	<0.001	-0.36	0.038
FVOR				
下大静脈	0.39	0.001	0.04	0.821
右腎静脈	0.19	0.102	-0.12	0.500
左腎静脈	0.02	0.846	-0.26	0.139
右腎葉間静脈	0.33	0.004	-0.01	0.948
左腎葉間静脈	0.10	0.382	-0.05	0.796

RI=resistance index; FVOR=flow velocity oscillation rate

4-4 考察

4-4-1 本研究の結果のまとめとその意義

本研究において、腎動脈系の RI は全体に eGFR と負の相関を示す傾向を認めたが、腎静脈系の FVOR と eGFR との間には一定の関係がみられなかった。腎動脈系の RI は腎障害の程度を反映するが、腎静脈系の FVOR は腎機能との関係は薄いと考えられた。また、腎静脈系の FVOR は、糖尿病のある DM 群と HT-DM 群で低下していた。本研究の対象では、明瞭な腎障害を併発していた例は少なかったため、FVOR の低下は糖尿病性腎症の所見というより、糖尿病そのものによる腎循環の変化を反映するものではないかと考えられた。

4-4-2 腎葉間静脈血流速度波形と糖尿病との関係

Jeong ら〔10〕は、腎葉間静脈の FVOR が糖尿病性腎症で健常人より低下し

ていたと報告しており、間質の線維化による実質のコンプライアンスの低下がその原因ではないかと推察している。彼らは、また、早期腎症と顕性腎症期で **FVOR** の有意差はなかったので、**FVOR** の低下は早期の糖尿病性腎症の所見であると考察している。しかし、彼らは、7年以上の糖尿病歴、蛋白尿および糖尿病性網膜症で定義した糖尿病性腎症患者と健常対照とを比較しただけで、腎症のない糖尿病患者との比較は行っていない。我々の検討では、腎動脈系の **RI** が **eGFR** に代表される腎障害の程度と密接に関係したのに対し、葉間静脈をはじめとする腎静脈系の **FVOR** は腎障害との関係が薄かった。高度の腎障害がない糖尿病患者に腎実質のコンプライアンスを低下させるほどの腎実質の線維化があることは考えにくい[13]。我々の検討結果を踏まえると、腎葉間静脈の **FVOR** 低下は、糖尿病性腎症というより、糖尿病そのものによる腎の病態生理学的変化と関連しているのではないかと考えられた。糖尿病患者では、その発症早期から、糸球体の輸入細動脈が輸出細動脈に比し強く拡張し、その結果、糸球体過剰濾過が引き起こされることがよく知られている[14]。本研究の結果からは、糖尿病患者における腎静脈系の **FVOR** 低下の機序を明確にすることはできなかったが、上記のような糖尿病患者全般に共通する腎循環の変化が、その機序に関与するのではないかと推定された。

4-4-3 腎葉間動脈血流速度波形と糖尿病との関係

腎葉間動脈の **RI** と糖尿病性腎症の診断や予後評価との関係については、既に多くの報告がなされている[1-9]。早期腎症に比し、顕性腎症期で **RI** は上昇し、**RI** の値は **eGFR** とは負相関を示すとするものが多い。この点については、本研究の結果は、従来との報告に類似していた。腎障害の進行とともに腎動脈系の **RI** が増大する機序として、腎症に伴う細動脈硬化の進行が最も強く関与すると考えられている[15-17]。その一方で、1型糖尿病患者の腎葉間動脈の **RI** には、糸球体過剰濾過例とそれがなかった例との間に有意差を認めなかったと報告されている[4,5]。本研究の結果から、腎静脈系の **FVOR** の方が、腎動脈系の **RI** よりも、糖尿病に伴う腎循環動態の変化をより鋭敏に反映するのではないかと考えられた。

4-4-4 本研究の限界

本研究の限界として、第一に、4群に分割した際の各群の症例数が少ないため

に、あるべき差異を検出できない第2種の過誤が潜んでいる可能性があることが挙げられる。例えば、本研究において、左腎静脈と左腎葉間静脈の FVOR には、ANOVA では4群間に有意差を認めたにも関わらず、個別の有意差を検出できなかったことに、この限界が関与した可能性がある。第二に、完全に正常な高齢者を集めることが難しかったために、健常群と疾患群との間に年齢差が生じた。その結果、本研究の健常群と疾患群との間にみられた差には年齢の影響が関与した可能性がある。第三に、糖尿病患者における腎静脈系の FVOR 低下の機序を明確にすることができなかったことも、本研究の限界のひとつであると考ええる。

4-5 小括

腎動脈系の RI は、eGFR と負相関を示し、腎障害の程度を反映すると考えられた。一方、腎静脈系の FVOR は、腎障害の程度に関わらず、糖尿病患者で一律に低下しており、糖尿病に伴う腎循環動態の変化を反映する可能性が考えられた。本研究の結果は、今後、糖尿病が腎臓と腎循環におよぼす影響を解明するために役立つ、新しい病態生理学的知見を提供するものと考ええる。

4-6 参考文献

- 1) Platt J, Rubin J, Ellis J. Diabetic nephropathy: evaluation with renal duplex Doppler US. *Radiology* 1994; 190: 343-346
- 2) Ishimura E, Nishizawa Y, Kawagishi T, Okuno Y, Kogawa K, Fukumoto S, Maekawa K, Hosoi M, Inaba M, Emoto M, Morii H. Intrarenal hemodynamic abnormalities in diabetic nephropathy measured by duplex Doppler sonography. *Kidney Int* 1997; 51: 1920-1927
- 3) Soldo D, Brkljacic B, Bozikov V, Drinkovic I, Hauser M. Diabetic nephropathy: comparison of conventional and duplex Doppler ultrasonographic findings. *Acta Radiol* 1997; 38: 296-302
- 4) Marzano MA, Pompili M, Rapaccini GL, Covino M, Cotroneo P, Manto A, Todaro L, Ghirlanda G, Gasbarrini G. Early renal involvement in diabetes mellitus: comparison of renal Doppler US and radioisotope

- evaluation of glomerular hyperfiltration. *Radiology* 1998; 209: 813-817
- 5) Okten A, Dinc H, Kul M, Kaya G, Can G. Renal duplex Doppler ultrasonography as a predictor of preclinical diabetic nephropathy in children. *Acta Radiol* 1999; 40: 246-249
 - 6) Sari A, Dinc H, Zibandeh A, Telatar M, Gumele HR. Value of resistive index in patients with clinical diabetic nephropathy. *Invest Radiol* 1999; 34: 718-721
 - 7) Ohta Y, Fujii K, Arima H, Matsumura K, Tsuchihashi T, Tokumoto M, Tsuruya K, Kanai H, Iwase M, Hirakata H, Iida M. Increased renal resistive index in atherosclerosis and diabetic nephropathy assessed by Doppler sonography. *J Hypertens*. 2005; 23: 1905-1911
 - 8) Nosadini R, Velussi M, Brocco E, Abaterusso C, Carraro A, Piarulli F, Morgia G, Satta A, Faedda R, Abhyankar A, Luthman H, Tonolo G. Increased renal arterial resistance predicts the course of renal function in type 2 diabetes with microalbuminuria. *Diabetes* 2006; 55: 234-239
 - 9) Hamano K, Nitta A, Ohtake T, Kobayashi S. Associations of renal vascular resistance with albuminuria and other macroangiopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2008; 31: 1853-1857
 - 10) Jeong SH, Jung DC, Kim SH, Kim SH. 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
 - 11) Bateman GA, Giles W, England SL. Renal venous Doppler sonography in preeclampsia. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1607-1611
 - 12) 戸塚大輔, 杉崎徹三. 腎機能評価. 新超音波医学 (日本超音波医学会編) 第4巻 (産婦人科, 泌尿器科, 体表臓器およびその他の領域), 東京: 医学書院, 2000. p. 177-181
 - 13) Bertani T, Gambara V, Remuzzi G. Structural basis of diabetic nephropathy in microalbuminuric NIDDM patients: a light microscopy study. *Diabetologia* 1996; 39: 1625-1628
 - 14) Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, Tan M, Knowler WC, Mitch WE, Hirschman GH, Myers BD. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic*

- Renal Disease Study Group. N Engl J Med 1996; 335: 1636-1642
- 15) Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N, Imakiire T, Kikuchi Y, Moriya H, Suzuki S, Miura S. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. Am J Kidney Dis 2005; 46: 603-609
- 16) Matsumoto N, Ishimura E, Taniwaki H, Emoto M, Shoji T, Kawagishi T, Inaba M, Nishizawa Y. Diabetes mellitus Worsens Intrarenal Hemodynamic Abnormalities in Nondialyzed Patients with Chronic Renal Failure. Nephron 2000; 86: 44-51
- 17) Mostbeck GH, Kain R, Mallek R, Derfler K, Walter R, Havelec L, Tscholakoff D. Duplex Doppler sonography in renal parenchymal disease. Histopathologic correlation. J Ultrasound Med 1991; 10: 189-194

第5章 腎動脈血流と血圧が腎静脈血流速度波形に及ぼす影響

5-1 はじめに

腎葉間動脈や腎区域動脈の resistance index (RI) が高血圧患者で増大し、これが腎予後評価や心血管イベントの予測に有用であったとする報告は多い〔1-6〕。腎動脈系の RI は、動脈硬化による臓器障害の指標である頸動脈の内中膜複合体厚や左室心筋重量係数、あるいは直接腎障害の程度を反映する尿アルブミン/クレアチニン比と相関し〔1-4〕、ベースラインで RI が一定の値以上(0.72～0.8) あった例の腎予後はそれ以下の例に比し、有意に不良であったと報告されている〔5,6〕。一方、腎葉間静脈の flow velocity oscillation rate (FVOR) と高血圧との関係については、妊娠高血圧症腎症で正常妊娠より上昇していたとする Bateman ら〔7〕の報告など、産科領域のごく少数の研究〔8,9〕しかない。

腎葉間静脈の FVOR が、高血圧患者において、腎動脈系の RI や血圧値といかなる関係を有するかについては、これまで検討されていない。これらの関係を知ることは、高血圧患者の腎循環動態を明らかにし、高血圧と関係が深い腎硬化症の機序を考えるうえで意義が大きいと考える。そこで、本研究では、高血圧患者の腎静脈循環動態を超音波ドプラ法により分析し、腎動脈系と静脈系間の相互関係およびその血圧との関係を、高血圧としばしば合併する糖尿病の影響を含めて検討する。

5-2 対象と方法

5-2-1 対象

対象は、北海道大学病院超音波センターで2015年10月～2016年6月の間に腎臓の超音波検査を行った高血圧または糖尿病を有する患者34例であった。腎動脈狭窄、急性腎障害、末期腎不全、閉塞性腎症および心疾患がある例を除外した。男性が20例、女性が14例で、年齢は24～84歳(58.2±15.4歳)であ

った。患者 34 例を高血圧のみがある HT 群 (15 例)、糖尿病のみがある DM 群 (10 例) および高血圧と糖尿病の両方がある HT-DM 群 (9 例) に分けた。

本研究は、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得たうえで、被検者全員から文書による説明と承諾を得て実施した。

5-2-2 パルストブラ法による腹部大動脈、下大静脈、左右の腎動静脈および腎葉間動静脈の計測

GE 社製 LOGIQ E9 超音波装置と C1-6 探触子 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) を用いて、仰臥位の被検者に対して経腹壁的にエコー検査を行った。B モード法ガイド下のパルストブラ法により、腹部大動脈、下大静脈および左右の腎動静脈の血流速度波形を、また、カラードブラ法ガイド下パルストブラ法で左右の腎葉間動静脈の血流速度波形を記録した。動脈では浅呼吸位の息止め下で、静脈では浅呼吸位と浅吸気位の息止め下で、それぞれ血流速度波形を記録した。腹部大動脈、下大静脈、左右の腎動静脈については、B モード像の血管走行に基づきドブラ入射角の角度補正を行った。左右葉間動静脈については、カラードブラ法で描出される血流方向に、ビームをできるだけ一致させるように計測し、角度補正は行わなかった [10]。動脈血流については、それぞれの収縮期最高血流速度 (PSV、cm/s) と拡張末期血流速度 (EDV、cm/s) を計測し、resistance index (RI) を下式により算出した。

$$RI = (PSV - EDV) / PSV$$

静脈血流については、それぞれの最大流速 (V_{MAX} 、cm/s) と最小流速 (V_{MIN} 、cm/s) を計測し、flow velocity oscillation rate (FVOR) を下式により算出し、その吸気・呼気平均値を以下の検討に用いた。

$$FVOR = (V_{MAX} - V_{MIN}) / V_{MAX}$$

5-2-3 統計

すべての統計解析を、標準的な統計ソフトウェア (SPSS version 23 for Windows, SPSS, Chicago, IL, USA) を用いて行った。2 変数間の関係の評価に一次相関回帰分析を用いた。危険率 (P) 5%未満を有意と判定した。

5-3 結果

5-3-1 静脈間の FVOR の関係 (表 5-1、図 5-1)

対象患者 34 例において、右腎葉間静脈の FVOR と左腎葉間静脈の FVOR との間には、良好な正相関を認めた ($r=0.81$ 、 $P<0.001$)。右腎葉間静脈の FVOR は、右腎静脈の FVOR と有意に正相関したが ($r=0.68$ 、 $P<0.001$)、下大静脈の FVOR とは有意の相関を示さなかった ($r=0.22$ 、 $P=0.212$)。左腎葉間静脈の FVOR は、左腎静脈の FVOR と有意に正相関し ($r=0.58$ 、 $P<0.001$)、下大静脈の FVOR とはそれより弱い正相関を示した ($r=0.44$ 、 $P=0.009$)。

HT 群 15 例において、右腎葉間静脈の FVOR と左腎葉間静脈の FVOR とは良好に正相関した ($r=0.77$ 、 $P=0.001$)。右腎葉間静脈の FVOR は、右腎静脈の FVOR と有意に正相関したが ($r=0.65$ 、 $P=0.009$)、下大静脈の FVOR とは有意の相関を示さなかった ($r=-0.17$ 、 $P=0.548$)。同様に、左腎葉間静脈の FVOR は、左腎静脈の FVOR と有意の正相関を示したが ($r=0.61$ 、 $P=0.015$)、下大静脈の FVOR とは有意の相関を示さなかった ($r=0.30$ 、 $P=0.271$)。

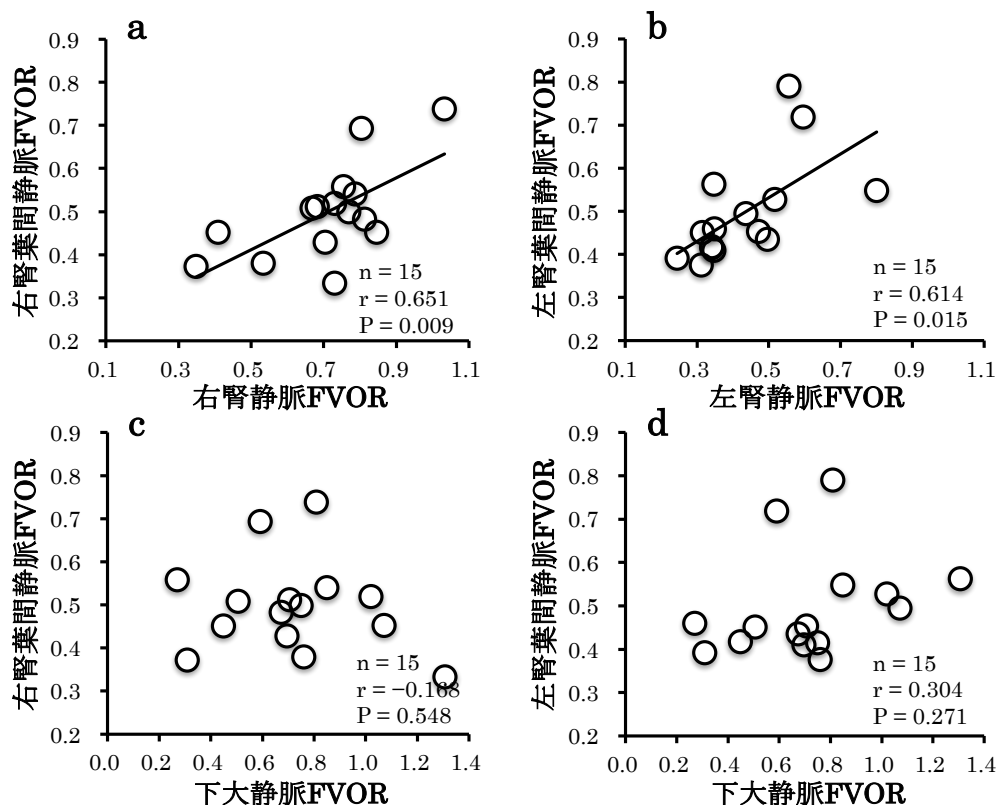


図 5-1. HT 群における静脈間の FVOR の関係

右腎静脈と右腎葉間静脈 (a)、左腎静脈と左腎葉間静脈 (b)、下大静脈と右腎葉間静脈 (c) および下大静脈と左腎葉間静脈 (d) の FVOR の関係を示す。

RI=resistance index; FVOR=flow velocity oscillation rate

表 5-1. 静脈間の FVOR の関係

	D (n=34)			HT (n=15)			DM (n=10)			HT-DM (n=9)		
	r	P-value	r	P-value	r	P-value	r	P-value	r	P-value	r	P-value
右腎葉間静脈 vs 左腎葉間静脈	0.81	<0.001	0.77	0.001	0.73	0.017	0.74	0.023				
右腎葉間静脈 vs 右腎静脈	0.68	<0.001	0.65	0.009	-0.06	0.860	0.85	0.003				
右腎葉間静脈 vs 下大静脈	0.22	0.212	-0.17	0.548	0.39	0.264	0.33	0.391				
左腎葉間静脈 vs 左腎静脈	0.58	<0.001	0.61	0.015	0.34	0.333	0.08	0.833				
左腎葉間静脈 vs 下大静脈	0.44	0.009	0.30	0.271	0.58	0.082	-0.01	0.974				

D=疾患; HT=高血圧; DM=糖尿病

5-3-2 腎静脈系の FVOR と腎動脈系の RI との関係 (表 5-2、図 5-2)

患者 34 例において、右腎葉間静脈の FVOR と同側の腎葉間動脈の RI とは有意の正相関を示した ($r=0.58$ 、 $P<0.001$)。同様に、左腎葉間静脈の FVOR と同側の腎葉間動脈の RI とは有意に正相関した ($r=0.54$ 、 $P<0.001$)。右腎静脈の FVOR と同側の腎葉間動脈の RI との間には有意の相関を認めなかったが ($r=0.33$ 、 $P=0.061$)、左腎静脈の FVOR と同側の腎葉間動脈の RI とは有意に正相関した ($r=0.45$ 、 $P=0.007$)。

HT 群 15 例において、右腎葉間静脈の FVOR と同側の腎葉間動脈の RI との間には、良好な正相関を認めた ($r=0.75$ 、 $P=0.001$)。同様に、左腎葉間静脈の FVOR と同側の腎葉間動脈の RI も強い正相関を示した ($r=0.79$ 、 $P<0.001$)。右腎静脈の FVOR は同側の腎葉間動脈の RI と有意に正相関し ($r=0.59$ 、 $P=0.022$)、左腎静脈の FVOR と同側の腎葉間動脈の RI との間にも有意の正相関がみられた ($r=0.52$ 、 $P=0.047$)。

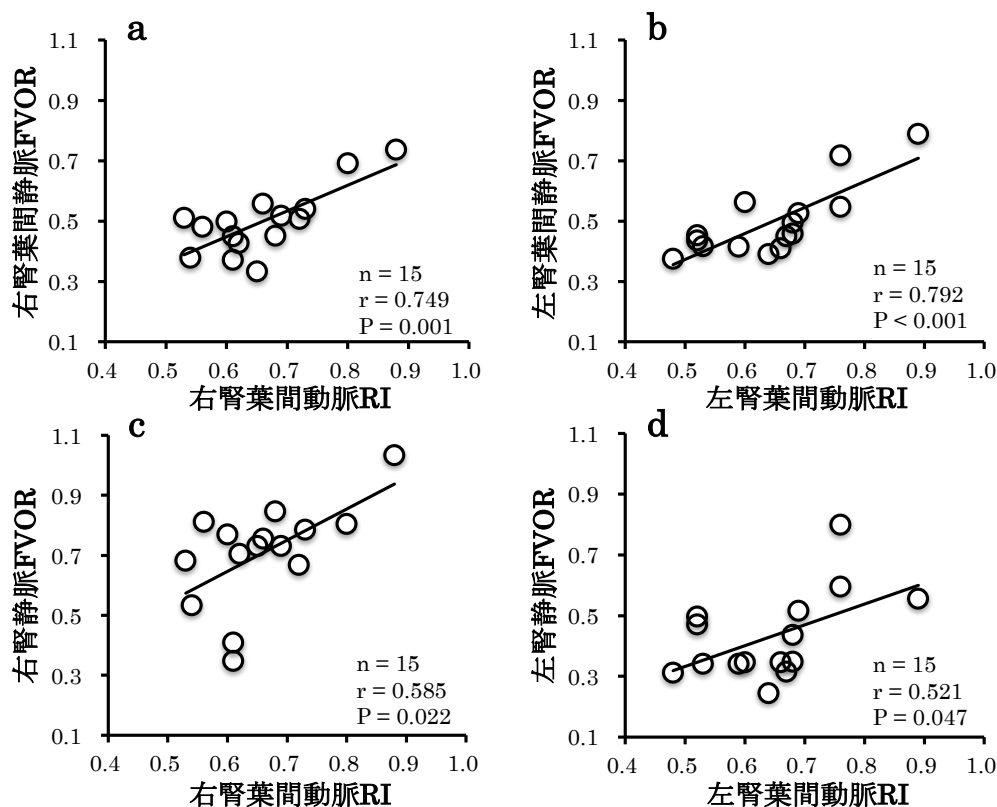


図 5-2. HT 群における腎静脈系の FVOR と腎動脈系の RI との関係

右腎葉間静脈と右腎葉間動脈 (a)、左腎葉間静脈と左腎葉間動脈 (b)、右腎静脈と右腎葉間動脈 (c) および左腎静脈と左腎葉間動脈 (d) の FVOR と RI との関係を示す。

RI=resistance index; FVOR=flow velocity oscillation rate

表 5-2. 腎静脈系の FVOR と腎動脈系の RI との関係

	D (n=34)		HT (n=15)		DM (n=10)		HT+DM (n=9)	
	r	P-value	r	P-value	r	P-value	r	P-value
右腎葉間静脈 vs 右腎葉間動脈	0.58	<0.001	0.75	0.001	0.62	0.057	0.51	0.162
左腎葉間静脈 vs 左腎葉間動脈	0.54	<0.001	0.79	<0.001	0.55	0.102	0.13	0.738
右腎静脈 vs 右腎葉間動脈	0.33	0.061	0.59	0.022	-0.02	0.954	0.56	0.116
左腎静脈 vs 左腎葉間動脈	0.45	0.007	0.52	0.047	0.45	0.196	0.66	0.054

D=疾患; HT=高血圧; DM=糖尿病

5-3-3 各部位の FVOR と血圧の関係 (表 5-3、図 5-3)

患者 34 例において、左右の腎葉間静脈と腎静脈の FVOR は、収縮期血圧と有意の正相関を (順に、 $r=0.63$ 、 $P<0.001$ 、 $r=0.60$ 、 $P<0.001$ 、 $r=0.55$ 、 $P=0.001$ 、 $r=0.47$ 、 $P=0.005$ 、) また、脈圧とはさらに強い正相関を示した (順に、 $r=0.81$ 、 $P<0.001$ 、 $r=0.82$ 、 $P<0.001$ 、 $r=0.56$ 、 $P=0.001$ 、 $r=0.58$ 、 $P<0.001$)。

HT 群 15 例において、左右の腎葉間動脈と右腎静脈の FVOR は、収縮期血圧と有意の正相関を示した (順に、 $r=0.64$ 、 $P=0.010$ 、 $r=0.65$ 、 $P=0.009$ 、 $r=0.58$ 、 $P=0.023$)。左右の腎葉間静脈の FVOR と脈圧との間には、極めて強い正相関を認めた ($r=0.80$ 、 $P<0.001$ 、 $r=0.87$ 、 $P<0.001$)。左右の腎静脈の FVOR も、脈圧との間に比較的強い正相関を示した (順に、 $r=0.61$ 、 $P=0.017$ 、 $r=0.56$ 、 $P=0.031$)。

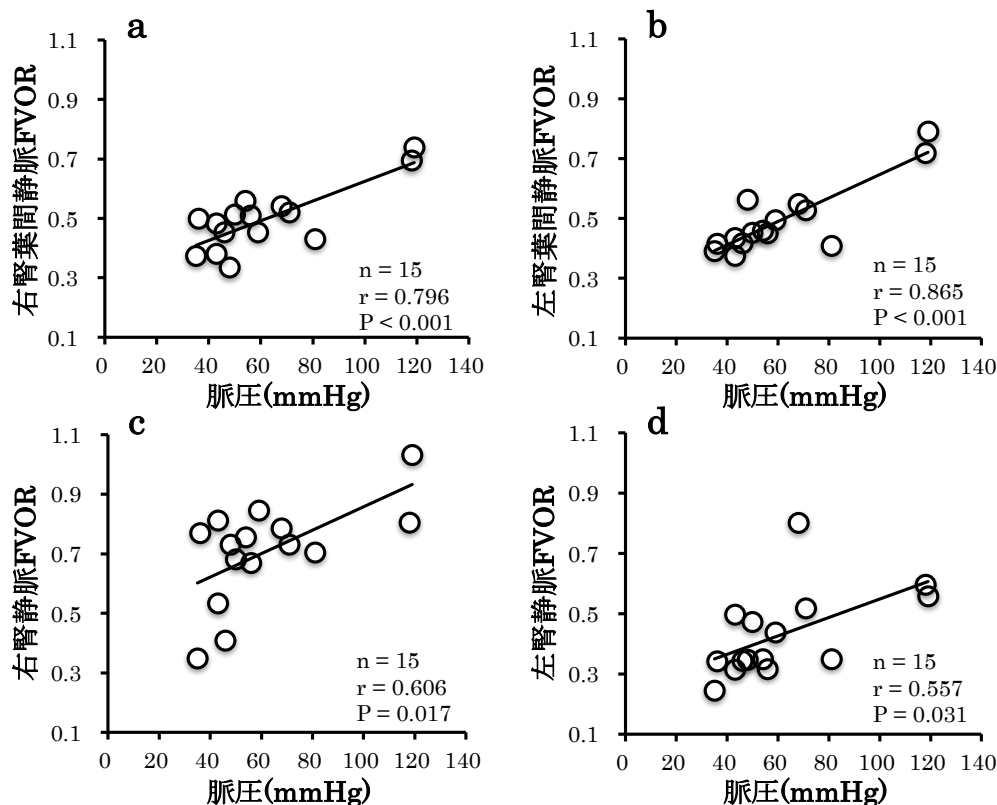


図 5-3. HT 群における各部位の FVOR と血圧の関係

右腎葉間静脈 (a)、左腎葉間静脈 (b)、右腎静脈 (c) および左腎静脈 (d) の FVOR と脈圧の関係を示す。

RI=resistance index; FVOR=flow velocity oscillation rate

表 5-3. 各部位の FVOR と血圧の関係

	D (n=34)			HT (n=15)			DM (n=10)			HT-DM (n=9)		
	r	P-value	r	P-value	r	P-value	r	P-value	r	P-value	r	P-value
vs 収縮期血圧												
右腎静脈	0.58	0.001	0.58	0.023	0.13	0.717	0.23	0.580				
左腎静脈	0.47	0.005	0.41	0.126	0.20	0.588	0.32	0.400				
右腎葉間静脈	0.63	<0.001	0.64	0.010	0.46	0.181	0.34	0.369				
左腎葉間静脈	0.60	<0.001	0.65	0.009	0.03	0.945	0.52	0.152				
vs 脈圧												
右腎静脈	0.58	0.001	0.61	0.017	-0.19	0.593	0.70	0.035				
左腎静脈	0.58	<0.001	0.56	0.031	0.36	0.309	0.37	0.328				
右腎葉間静脈	0.81	<0.001	0.80	<0.001	0.68	0.037	0.77	0.015				
左腎葉間静脈	0.82	<0.001	0.87	<0.001	0.29	0.418	0.83	0.005				

D=疾患; HT=高血圧; DM=糖尿病

5-4 考察

5-4-1 本研究の結果のまとめと意義

本研究により、高血圧や糖尿病を有する対象患者において、左右の腎葉間静脈の FVOR は、それぞれ同側の腎葉間動脈の RI と強く相関することがわかった。このような同側腎葉間動静脈間の拍動性の相関は HT 群でとくに強かった。さらに、対象患者全体と HT 群において、腎葉間静脈 FVOR と脈圧との間には $r=0.8$ を超える驚くほど強い相関を認めた。このような、腎葉間静脈の FVOR と動脈系の血流や圧の拍動性との間の密接な関係は、これまで一切報告されていない。本研究の結果は、腎循環の病態生理に新たな知見を加えるとともに、超音波パルスドプラ法による腎静脈系の血流評価の臨床応用における留意点を提供するものと考えられた。

5-4-2 腎動静脈間の拍動性連関の機序

腎葉間動脈の流速の拍動性の大きさを表す RI が、高血圧患者で増大していることを示した報告は多数あり、その機序として、内圧上昇による動脈コンプライアンスの低下や脈圧増大による拍動増大など血圧値自体の直接的な関与に加え、腎血管の動脈硬化や高血圧性腎症による腎実質障害などに基づく腎循環系のコンプライアンス低下や腎血管抵抗の増大など局所的な要因の影響が考えられている [1-6]。本研究では、高血圧や糖尿病の患者、とくに糖尿病のない高血圧患者からなる HT 群で、腎葉間動脈の RI と腎葉間静脈の FVOR が強く正相関していた。上記の通り、腎葉間動静脈間の拍動性の関連を指摘したのは我々が初めてであるが、人体の諸臓器を見渡しても、毛細管で隔てられた動静脈間の圧や血流の伝播についての報告は寡少である。

循環器領域では、肺動脈の圧波形に左房収縮による陽性波が記録されるなど、肺毛細管を介した逆行性の圧伝播が存在することが証明されている [11]。しかし、二重の毛細血管網をもつ腎臓で、このような動静脈間の直接的な圧の伝播や血流変動の伝達がおきるとは考えにくい [12]。

一方、眼科領域では、19 世紀から心周期に同調した網膜静脈の拍動が観察されており、頭蓋内圧が上昇するとそれが低下することも 20 世紀初頭から知られていた。ようやく最近になって、動脈拍動に起因する眼内圧や脳脊髄液圧の周

期的変動が、網膜静脈を周期的に圧迫することによりその拍動をもたらすこと、また、眼圧や脳圧など静脈周囲の圧が上昇するとその変動が減少することがわかってきた〔13,14〕。従って、本研究で腎葉間動静脈間における血流拍動性の密接な関係も、動脈拍動が腎実質を介して静脈に伝達された結果である可能性が高いのではないかと考えられた。

5-4-3 腎葉間静脈の拍動性の変化と高血圧との関係

腎静脈系の FVOR と高血圧との関係を検討した報告は、過去にはほとんどなく、唯一、2004 年の Bateman ら〔7〕による、妊娠高血圧症患者における報告をみるのみである。彼らによると、妊娠後期の妊娠高血圧症患者 7 例の左右の腎葉間静脈 3 ないし 4 箇所計測した FVOR の平均値 (0.50 ± 0.12) は、合併症のない同時期の正常妊婦 7 例のそれ (0.37 ± 0.06) より大きかったという。彼らは、その機序として、妊娠高血圧症の原因のひとつと考えられている圧利尿曲線の右方移動による腎髄質間質圧の低下が関与した可能性を指摘している。彼らは、髄質間質圧の低下が腎葉間静脈の太さの変動を増大させ、それが FVOR の増大に結びついたのでないかと考察している。腎臓の圧利尿曲線の右方移動は、妊娠高血圧症だけでなく、本態性高血圧症の患者にも広くみられることが知られている〔15-19〕。圧利尿曲線の右方移動による腎髄質間質圧の低下は腎葉間動脈の拍動を腎髄質に伝えやすくし、その結果、流量としては本来定常流に近いはずの腎葉間静脈を周期的に圧迫し、その血流速度の拍動性、すなわち FVOR の増大を招いたのではないかと我々は考える。我々の検討結果を含めて考えると、妊娠高血圧症に限らず、広く高血圧症にみられる脈圧の増大、腎髄質間質圧の低下および両者による葉間動脈と髄質間質圧の拍動性の増大が、とくに高血圧患者における脈圧や腎葉間動脈 RI と腎葉間静脈の FVOR との間の極めて強い相関関係を生んだのではないかと考える。

5-4-4 腎葉間静脈の拍動性と腎静脈や下大静脈のそれとの関係

本研究では、腎静脈の FVOR にも、葉間静脈ほどではないが、葉間動脈 RI や脈圧との間に有意の相関を認めた。これは、葉間動脈とその脈圧が、髄質間質圧を介して葉間静脈を周期的に圧迫することにより、流速変化とは逆位相の流量変化をもたらし、腎内圧の影響を直接受けない腎静脈血流速度の拍動性にも影響したのではないかと推察された。また、本研究では、腎葉間静脈の FVOR

との相関が、腎臓から離れるほど薄れ、下大静脈では不明瞭になっていた。このことは、腎葉間静脈の血流速度波形の変化が、右房圧の逆行性の影響からは独立し、腎循環の特殊性を反映したものであることを示す傍証のひとつとなるのではないかと考えられた。

5-4-5 本研究の限界

本研究の限界として、第一に、3群に分割した際の各群の症例数が少ないために、あるべき差異を検出できない第2種の過誤が潜んでいる可能性があることが挙げられる。これは、15例だけで相関回帰分析を行ったHT群にあてはまる問題ではあるが、本研究の結論に結びつく成績のほとんどは、極めて良好な陽性の結果に基づくものであり、第2種の過誤の影響は少ないと考えられる。第二に、本研究の対象には、明瞭な心疾患例は含まれないが、全例に心エコー検査は行われておらず、高血圧や糖尿病による潜在的な心機能異常の腎循環への影響を除外できなかったことが挙げられる。最後に、本研究の考察に示した腎葉間動静脈間の拍動性の伝播のメカニズムは、あくまでも推定の域に留るものであった。今後、動物実験やシミュレーションなどを含むそのメカニズム解明のためのさらなる研究の展開が必要であると考ええる。

5-5 小括

本研究により、高血圧や糖尿病を有する患者、とくに高血圧患者において、腎葉間静脈のFVORは、同側の腎葉間動脈のRIおよび脈圧と強く相関することがわかった。本研究の結果は、腎循環の病態生理に新しく意外な知見を加えるとともに、超音波パルスドプラ法による腎静脈系血流評価の臨床や研究への利用、例えば、閉塞性腎障害、妊娠中毒症あるいは糖尿病患者への応用において、十分留意されるべきであると考えられた。

5-6 参考文献

- 1) Pontremoki R, Viazzi F, Martinoli C, Ravera M, Nicoletta C, Berruti V, Leoncini G, Ruella N, Zagami P, Bezante GP, Derchi LE, Deferrari G.

- Increased renal resistive index inpatients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 360-365
- 2) Shimizu Y, Itoh T, Hougaku H, Nagai Y, Hashimoto H, Sakaguchi M, Handa N, Kitagawa K, Matsumoto M, Hori M. Clinical usefulness of duplex ultrasonography for the assessment of renal arteriosclerosis in essential hypertensive patients. *Hypertens Res* 2001; 24: 13-7
 - 3) Florczak E, Januszewicz M, Januszewicz A, Prejbisz A, Kaczmarek M, Michałowska I, Kabat M, Rywik T, Rynkun D, Zieliński T, Kuśmierczyk-Droszcz B, Pregowska-Chwała B, Kowalewski G, Hoffman P. Relationship between renal resistive index and early target organ damage in patients with never-treated essential hypertension. *Blood Press* 2009; 18: 55-61
 - 4) Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, Kamide K, Tanaka H, Fujii T, Kubota Y, Nakamura S, Horio T, Kawano Y. Association of Renal Resistive Index With Target Organ Damage in Essential Hypertension. *Am J Hypertens* 2012; 25: 1292-1298
 - 5) Radermacher J, Ellis S, Haller H. Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 699-703
 - 6) Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, Kamide K, Hayashi S, Kubota Y, Nakamura S, Horio T, Kawano Y. Renal Resistive Index and Cardiovascular and Renal Outcomes in Essential Hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 770-777
 - 7) Bateman GA, Giles W, England SL. Renal venous Doppler sonography in preeclampsia. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1607-1611
 - 8) Gyselaers W, Mesens T, Tomsin K, Molenberghs G, Peeters L. Maternal Renal Interlobar Vein Impedance Index is higher in early- than in late-onset preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 69-75
 - 9) Gyselaers W, Mullens W, Tomsin K, Mesens T, Peeters L. Role of dysfunctional maternal venous hemodynamics in the pathophysiology of pre-eclampsia: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 123-129
 - 10) 戸塚大輔, 杉崎徹三. 腎機能評価. 新超音波医学 (日本超音波医学会編) 第 4

- 巻（産婦人科，泌尿器科，体表臓器およびその他の領域），東京：医学書院，2000. p. 177-181
- 11) Rajagopalan B, Friend JA, Stallard T, Lee GD. Blood flow in pulmonary veins: II. The influence of events transmitted from the right and left sides of the heart. *Cardiovasc Res* 1979; 13: 677-683
 - 12) 小澤澁司, 福田康一郎. 腎臓生理学の基礎. 標準生理学, 第8版, 東京: 医学書院, 2014. p. 724-735
 - 13) Jacks AS, Miller NR. Spontaneous retinal venous pulsation: aetiology and significance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74: 7-9
 - 14) Morgan WH, Hazelton ML, Yu DY. Retinal venous pulsation: Expanding our understanding and use of this enigmatic phenomenon. *Prog Retin Eye Res*. 2016; 55: 1-26
 - 15) Guyton AC, Coleman TG, Cowley AV Jr, Scheel KW, Manning RD Jr, Norman RA Jr. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med* 1972; 52: 584-594
 - 16) Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control—its infinite gain! *Hypertension* 1990; 16: 725-730
 - 17) Hall JE, Guyton AC, Trippodo NC, Lohmeier TE, McCaa RE, Cowley AW Jr. Intrarenal control of electrolyte excretion by angiotensin II. *Am J Physiol* 1977; 232: 538-544
 - 18) Cowley AW, Roman RJ, Fenoy FJ, Mattson DL. Effect of renal medullary circulation on arterial pressure. *J Hypertens Suppl* 1992; 10: S187-193
 - 19) Nakamura T, Alberola AM, Salazar FJ, Saito Y, Kurashina T, Granger JP, Nagai R. Effects of renal perfusion pressure on renal interstitial hydrostatic pressure and Na⁺ excretion: role of endothelium-derived nitric oxide. *Nephron* 1998; 78: 104-111

第 6 章 終論

わが国をはじめとする先進諸国では、人口の高齢化とともに慢性腎臓病（CKD）が増加し、医療上あるいは医療経済上の大きな問題となってきている。CKD の適切な治療と予防のために、その病態解明と早期診断の重要性は、ますます高まりつつある。

超音波検査は、豊富な診断情報をまったく非侵襲的に評価でき、高齢者にも繰り返し施行可能な、優れた検査法である。その 1 手法である超音波パルスドプラ法の腎循環動態評価への応用は、まだ臨床応用の端緒についてばかりであり、とくに腎静脈系の血流の評価については極めて知見が乏しく、CKD の評価に関わるその意義はこれまで不明であった。私は、この腎静脈血流にこそ、CKD の腎循環動態を解明するための鍵が潜んでいると感じ、以下の 3 つの研究を行った。

第 3 章では、健常人の腎静脈系の血流速度波形の分析について、検討した。腎静脈や腎葉間静脈の血流速度には、下大静脈よりは遥かに少ないが、若干の呼吸性変動を認め、その臨床応用にあたっては計測呼吸相の統一や吸気呼気平均値の利用など、計測法の統一が必要であると考えられた。また、腎静脈や腎葉間静脈の流速は、右側で左側より速い傾向を認め、異常値の判定にあたって注意すべき点であると考えられた。

第 4 章では、糖尿病患者における腎静脈血流速度波形の変化について、検討した。この研究では糖尿病患者では、腎静脈系の血流速度拍動係数（FVOR）が一律に低下しており、その程度と腎障害については関連しないことを明らかにした。腎静脈系の FVOR の低下は、糖尿病における糸球体過剰濾過など、本症患者に比較的初期からみられる病態生理学的変化を反映したものではないかと考えられた。

第 5 章では、腎動脈血流と血圧が腎静脈血流速度波形に及ぼす影響について検討した。この研究では、腎葉間静脈の FVOR が同側の腎葉間動脈の RI および脈圧と強く関係すること、とくに高血圧患者でその関係が深いことを明らかにした。高血圧患者に広くみられるという腎臓の圧利尿曲線の右方移動が腎髄質間質圧を低下させ、腎動脈系の拍動が腎髄質を介して腎葉間静脈に伝わり、その拍動性、すなわち FVOR の増大を招いたのではないかと推察された。

以上の研究結果は、腎循環の病態生理に新たな知見を加えるとともに、超音波パルスドプラ法による腎静脈系血流評価の臨床応用、例えば、閉塞性腎障害、妊娠高血圧腎症あるいは糖尿病患者などへの利用において留意されるべき知見を提供するものと考えられた。

CKD、あるいはその主要な原因である糖尿病や高血圧の患者における腎循環動態には不明な点が多く、今、注目を集めている重要な課題のひとつである。これらを検討する上で、また、その成果を CKD 患者の診療に還元する上で、情報量が多く、非侵襲的で、詳細な血流評価が可能な超音波検査は、極めて重要な役割を担うと考えられる。私は、今日の超音波検査を担う臨床検査技師の立場から、本研究の成果をさらに発展させ、CKD の病態解明と臨床診断に役立つような研究をさらに進めていきたいと考えている。

第7章 謝辞

本研究全般と本文の執筆にあたり、終始、厳正かつ懇切丁寧なご指導をいただきました北海道大学大学院保健科学研究院の三神大世教授に、心から御礼申し上げます。また、腎エコー検査の手技と読影についての貴重なご指導とご助言を頂戴した北海道大学医学部保健学科の西田睦臨床指導准教授、ならびに、さまざまなご協力とご助言をいただいた北海道大学病院超音波センターの皆様と北海道大学大学院保健科学研究院の加賀早苗助教と岡田一範助教にも、心から御礼申し上げます。

業績リスト

1. 著書

なし

2. 学会誌又は学術雑誌への論文掲載

I. 論文発表

Altered oscillation of the Doppler-derived renal and renal interlobar venous flow velocities in hypertensive and diabetic patients, Yusuke Kudo, Taisei Mikami, Mutsumi Nishida, Kazunori Okada, Sanae Kaga, Nobuo Masauzi, Satomi Omotehara, Hitoshi Shibuya, Kaoru Kahata, Chikara Shimizu, Journal of Medical Ultrasonics (in press, 2017 年公表予定)

Computer-aided diagnosis of focal liver lesions using contrast-enhanced ultrasonography with perflubutane microbubbles. Satoshi Kondo, Kazuya Takagi, Mutsumi Nishida, Takahito Iwai, Yusuke Kudo, Kouji Ogawa, Toshiya Kamiyama, Hitoshi Shibuya, Kaoru Kahata, Chikara Shimizu, IEEE Transactions on Medical Imaging (in press, 2017 年公表予定)

Value of virtual touch quantification elastography for assessing liver congestion in patients with heart failure. Takashi Yoshitani, Naoya Asakawa, Mamoru Sakakibara, Keiji Noguchi, Yusuke Tokuda, Kiwamu Kamiya, Hiroyuki Iwano, Satoshi Yamada, Yusuke Kudou, Mutsumi Nishida, Chikara Shimizu, Toraji Amano, Hiroyuki Tsutsui, Circulation Journal, 80(5): 1187-1195, 2016

Sonographic findings of immunoglobulin G4-related sclerosing sialadenitis. Satomi Omotehara, Mutsumi Nishida, Megumi Satoh, Mamiko Inoue, Yusuke Kudoh, Tashunori Horie, Akihiro Homma, Yuji Nakamaru, Kanako Hatanaka, Chikara Shimizu, Journal of Medical

Ultrasonics, 43(2): 257-262, 2016

Ultrasonographic evaluation of gastrointestinal graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. Mutsumi Nishida, Akio Shigematsu, Megumi Sato, Yusuke Kudo, Satomi Omotehara, Tatsunori Horie, Takahito Iwai, Tomoyuki Endo, Akihiro Iguchi, Hitoshi Shibuya, Kanako Hatanaka, Chikara Shimizu, Takanori Teshima, Clinical Transplantation, 29(8): 697-704, 2015

Reliability of peripheral intraneural microhemodynamics evaluation by using contrast-enhanced ultrasonography. Kinya Ishizaka, Mutsumi Nishida, Makoto Motomiya, Megumi Satoh, Mamiko Inoue, Yusuke Kudoh, Satomi Omotehara, Tashunori Horie, Tadanao Funakoshi, Norimasa Iwasaki, Journal of Medical Ultrasonics, 41(4): 481-486, 2014

造影超音波検査を施行した悪性リンパ腫肝病変の1症例. 岩井孝仁, 西田 睦, 佐藤恵美, 工藤悠輔, 表原里実, 藤田裕美, 真鍋徳子, 小松嘉人, 加畑 馨, 清水 力, 超音波医学, 43(1): 115-122, 2016

造影超音波検査による乳癌術前化学療法効果判定の有用性. 佐藤恵美, 西田 睦, 工藤悠輔, 井上真美子, 表原里実, 堀江達則, 岩井孝仁, 加藤扶美, 細田充主, 畑中佳奈子, 山下啓子, 超音波検査技術, 40(6): 637-648, 2015

潰瘍性大腸炎病勢評価における体外式超音波検査と下部内視鏡検査との比較. 和田妙子, 西田 睦, 工藤悠輔, 表原里実, 岩井孝仁, 佐藤恵美, 桂田武彦, 間部克裕, 畑中佳奈子, 清水 力, 超音波検査技術, 40(2): 141-149, 2015

乳腺疾患の良悪性鑑別診断における造影超音波所見の検討. 佐藤恵美, 西田睦, 工藤悠輔, 表原里実, 堀江達則, 加藤扶美, 細田充主, 畑中佳奈子, 荒井博史, 山下啓子, 超音波検査技術, 40(1): 31-43, 2015

造影超音波検査を施行した肝炎症性筋線維芽細胞性腫瘍の 1 例. 表原里実, 西田 睦, 佐藤恵美, 工藤悠輔, 作原祐介, 三橋智子, 柿坂達彦, 横尾英樹, 神山俊哉, 清水 力, 超音波医学, 41(2): 225-232, 2014

体外式超音波検査による肝外胆管癌の右肝動脈および神経周囲浸潤診断能の検討. 佐藤恵美, 西田 睦, 工藤悠輔, 井上真美子, 表原里実, 平野 聡, 河上洋, 工藤大樹, 三橋智子, 仲 知保, 超音波検査技術, 39(1): 22-30, 2014

II. 口頭発表

ドプラ法による糖尿病患者における腎静脈系の血流異常の検討. 工藤悠輔, 三神大世, 西田 睦, 表原里実, 岩井孝仁, 高杉莉佳, 岡田一範, 渋谷 斉, 加畑 馨, 清水 力, 日本超音波医学会第 46 回北海道地方会学術集会, 札幌, 2016.10.15

肝臓における超音波組織弾性測定の種類間差の検討. 若林 倭, 工藤悠輔, 西田 睦, 堀江達則, 岩井孝仁, 表原里実, 佐藤恵美, 高杉莉佳, 小川浩二, 坂本直哉, 日本超音波医学会第 89 回学術集会, 京都, 2016.5.27

Virtual Touch Quantification (VTQ) 法による脾腫瘍性病変の診断. 工藤悠輔, 西田 睦, 佐藤恵美, 井上真美子, 表原里実, 岩井孝仁, 三神大世, 渋谷 斉, 加畑 馨, 清水 力, 日本超音波医学会第 89 回学術集会, 京都, 2016.5.27

造影超音波検査による潰瘍性大腸炎の活動性評価の試み. 表原里実, 西田 睦, 木下賢治, 大西礼造, 桂田武彦, 佐藤恵美, 工藤悠輔, 堀江達則, 岩井孝仁, 井上真美子, 渋谷 斉, 加畑 馨, 加藤元嗣, 清水 力, 第 29 回日本腹部造影エコー・ドプラ診断研究会, 宮崎, 2016.4.2

4D 造影超音波検査による乳癌の乳管内進展診断. 佐藤恵美, 西田 睦, 工藤悠輔, 表原里実, 堀江達則, 岩井孝仁, 加藤扶美, 細田充主, 菅野宏美, 山下啓子, 日本超音波医学会第 88 回学術集会, 品川, 2015.5.23

肝臓における超音波組織弾性測定の機種間差の検討—Shear wave with Smart maps と FibroScan との比較. 若林 倭, 工藤悠輔, 西田 睦, 堀江達則, 岩井孝仁, 表原里実, 佐藤恵美, 高杉莉佳, 小川浩司, 坂本直哉, 日本超音波医学会第 45 回北海道地方会学術集会, 札幌, 2015.9.26

ファントムを用いた超音波エラストグラフィの硬度分解能, 装置間差の比較. 工藤悠輔, 西田 睦, 佐藤恵美, 井上真美子, 表原里実, 堀江達則, 岩井孝仁, 若林 倭, 渋谷 斉, 清水 力, 日本超音波医学会第 45 回北海道地方会学術集会, 札幌, 2015.9.26

造影超音波検査による乳癌腋窩リンパ節転移診断能の検討. 佐藤恵美, 西田 睦, 工藤悠輔, 井上真美子, 表原里実, 堀江達則, 岩井孝仁, 加藤扶美, 細田充主, 畑中佳奈子, 山下啓子, 第 40 回日本超音波検査学会, 横浜, 2015.5.16

膵 Neuroendocrine neoplasms におけるソナゾイド造影超音波検査による増殖能予測の試み. 堀江達則, 西田 睦, 佐藤恵美, 井上真美子, 工藤悠輔, 表原里実, 岩井孝仁, 高杉莉佳, 若林 倭, 津田桃子, 久保公利, 桑谷将城, 河上洋, 三橋智子, 蒲池浩文, 土川貴裕, 平野 聡, 第 28 回日本腹部造影エコー・ドプラ診断研究会, 札幌, 2015.4.4

乳房造影超音波検査の時間輝度曲線解析における関心領域設定方法の検討. 佐藤恵美, 西田 睦, 工藤悠輔, 表原里実, 堀江達則, 岩井孝仁, 加藤扶美, 細田充主, 畑中佳奈子, 山下啓子, 第 33 回日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会, 別府, 2014.10.19

肝・脾エラストグラフィの検者間再現性に関する検討. 工藤悠輔, 西田 睦, 高杉莉佳, 石坂香織, 佐藤恵美, 井上真美子, 表原里実, 堀江達則, 岩井孝仁, 和田妙子, 渋谷 斉, 清水 力, 第 39 回日本超音波検査学会学術集会, 名古屋, 2014.6.14

ソナゾイド造影超音波による乳癌術前化学療法効果判定の有用性. 佐藤恵美, 西田 睦, 工藤悠輔, 井上真美子, 表原里実, 堀江達則, 和田妙子, 岩井

孝仁, 加藤扶美, 細田充主, 山下啓子, 畑中佳奈子, 第 39 回日本超音波検査学会学術集会, 名古屋, 2014.6.14

大腸癌術前精査における体外式超音波検査の肝転移, 進行度診断能の検討. 西田 睦, 柴崎 晋, 佐藤恵美, 工藤悠輔, 表原里実, 加藤扶美, 工藤與亮, 下國達志, 高橋典彦, 清水 力, 日本超音波医学会第 87 回学術集会, 横浜, 2014.5.9

コンピュータ支援診断ソフトを用いた造影エコーによる肝腫瘤性病変の鑑別診断性能評価. 岩井孝仁, 西田 睦, 高木一也, 近藤敏志, 佐藤恵美, 工藤悠輔, 中馬 誠, 横尾英樹, 神山俊哉, 清水 力, 日本超音波医学会第 87 回学術集会, 横浜, 2014.5.9

HER2 陰性乳癌におけるソナゾイド造影超音波検査所見と乳癌 subtype の検討. 佐藤恵美, 西田 睦, 工藤悠輔, 表原里実, 堀江達則, 岩井孝仁, 加藤扶美, 細田充主, 山下啓子, 畑中佳奈子, 日本超音波医学会第 87 回学術集会, 横浜, 2014.5.9

造影超音波による乳癌術前化学療法効果判定における時間輝度曲線解析 - 関心領域設定方法の検討 -. 佐藤恵美, 西田 睦, 工藤悠輔, 井上真美子, 表原里実, 堀江達則, 和田妙子, 岩井孝仁, 加藤扶美, 細田充主, 山下啓子, 畑中佳奈子, 第 27 回腹部造影エコー・ドプラ診断研究会, 横浜, 2014.4.5

Ⅲ. ポスター発表

Usefulness of Virtual Touch Quantification for the diagnosis of pancreatic solid lesions. Yusuke Kudo, Mutsumi Nishida, Satomi Omotehara, Takahito Iwai, Taisei Mikami, Hitoshi Shibuya, Kaoru Kahata, Chikara Shimizu, The 32nd World Congress of Biomedical Laboratory Science, Kobe, Japan, 2016.8.31-9.4

Enhancement parameters of contrast-enhanced ultrasound correlate with Ki-67 labeling index in breast cancer. Megumi Satoh, Mutsumi Nishida,

Yusuke Kudou, Satomi Omotehara, Tatsunori Horie, Takahito Iwai, Mamiko Inoue, Fumi Kato, Mitsuchika Hosoda, Kanako Hatanaka, Hiroko Yamashita, The World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology 2015, Orlando, FL, USA, 2015.3.21

The diagnostic performance of transabdominal ultrasonography in preoperative colorectal cancer in comparison with CT. Mutsumi Nishida, Susumu Shibasaki, Megumi Satoh, Yusuke Kudou, Satomi Omotehara, Tatsunori Horie, Takahito Iwai, Mamiko Inoue, Shigenori Homma, Norihiko Takahashi, Tatsushi Shimokuni, Hideki Kawamura, Hitoshi Shibuya, Kosuke Kudo, Akinobu Taketomi, Chikara Shimizu, The World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology 2015, Orlando, FL, USA, 2015.3.21

3. 総説・解説

なし

4. 学会賞・学術賞の受賞

日本超音波医学会第 46 回北海道地方会学術集会 優秀演題賞（ドプラ法による糖尿病患者における腎静脈系の血流異常の検討. 工藤悠輔, 三神大世, 西田 睦, 表原里実, 岩井孝仁, 高杉莉佳, 岡田一範, 渋谷 斉, 加畑 馨, 清水力, 日本超音波医学会第 46 回北海道地方会学術集会, 札幌, 2016.10.15)

5. その他

なし