

<特集「腎臓病診療の進歩」>

心 腎 連 関

—腎鬱血のメカニズム—

草 場 哲 郎*

京都府立医科大学大学院医学研究科腎臓内科学

Cardio-renal Syndrome and the Importance of Renal Congestion

Tetsuro Kusaba

Division of Nephrology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

高齢化に伴い、心不全および腎不全の患者は増加しているが、両者の間には心腎連関と呼ばれる互いの病態を悪化させる悪循環が存在する。心腎連関は、心不全と腎不全の間の方向性、および慢性／急性の時間経過により大きく5つに分類され、近年はSGLT2阻害薬に代表される新規心不全治療薬、腎不全治療薬がその予後の改善に寄与している。また近年の臨床観察研究では、心不全患者における腎機能障害の発症機序として、心拍出量の低下よりも下大静脈圧が上昇（＝うっ血）することに伴い腎機能障害が発症する機序の方が、病態悪化への寄与度が高いことが明らかとなり、注目されている。その分子機序は不明であったが、我々の作成した片側腎うっ血マウスモデルでは、うっ血に伴う毛細血管の拡張および血流速度の低下により、炎症細胞の内皮への接着、浸潤を容易にし、結果として腎障害を助長すると考えられた。これら動物実験の結果は、うっ血性心不全に伴う腎障害の抑制には体液量減少だけでなく、炎症による内皮の活性化の抑制が病態の改善に寄与できる可能性を示している。

キーワード：慢性腎不全、うっ血性心不全、心腎連関、腎うっ血。

Abstract

According to the aging society, the number of patients with heart failure or kidney disease is increasing. There is a vicious cycle between heart failure and renal dysfunction that exacerbates each other, known as the cardio-renal syndrome (CRS). Recent advance in the development of drug treatment for heart failure and kidney disease, such as SGLT2 inhibitors, contributes the better prognosis of CRS. Regarding the pathophysiology of CRS, recent clinical observations revealed that increased renal venous pressure (renal congestion), rather than decreased cardiac output, causes the deterioration of kidney function in heart failure patients. To uncover the pathophysiology and hemodynamics of renal congestion, we generated a novel mouse model with unilateral renal congestion by constriction of the inferior vena cava between renal veins. In this mouse model, the capillary dilation and reduced blood flow rate associated with congestion facilitate the adhesion and infiltration of inflammatory cells into the endothelium, which in turn contributes to renal injury. These

令和6年3月3日受付 令和6年3月5日受理

*連絡先 草場哲郎 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

kusaba@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.133.04.207

results indicate that not only fluid volume reduction but also suppression of local inflammation in kidney tissue may contribute to improve the renal injury associated with congestive heart failure.

Key Words: Congestive heart failure, Chronic kidney disease, Cardio-renal syndrome, Renal congestion.

はじめに

高齢化に伴い心不全患者および腎不全患者の割合は増加している。心不全と腎不全の間には、双方の病態を互いに悪化させる悪循環が形成されており、心腎連関（Cardio-Renal Syndrome: CRS）と呼ばれている。本稿では、このCRSの概念について概説するとともに、心不全に伴う腎不全の進行に関して近年注目されている腎うっ血という病態について、我々の研究結果を踏まえ詳述する。

心腎連関の分類と病態

CRSは心不全に起因する腎機能障害、もしくは腎不全に起因する心機能障害という病態の方向性と、慢性もしくは急性変化という病態の時間軸の違いによって、1型から4型までの病型に分類される。これに加えて、全身性疾患に伴い心不全、腎不全が惹起される病態を合わせ5つの病型にCRSは分類される(図1)¹⁾²⁾。

CRS type 1は急性非代償性うっ血性心不全に伴い急激に腎機能が低下する病態で、心拍出量の低下に伴う腎灌流圧の低下や後述するうっ血に伴う腎静脈圧の上昇に起因する。CRS type 2は慢性的な心機能障害が長期的に腎機能低下に寄与する病態を指し、器質的心疾患に伴う慢性的な心拍出量の低下、慢性心房細動など

により、腎灌流の低下に伴い腎機能が悪化する。CRS type 3は主として急性腎傷害に伴い心機能障害を来たす病態を指し、腎不全に伴う心予備能を超えた全身の体液過剰や、電解質異常に伴う不整脈などが該当する。CRS type 4は、慢性腎臓病（CKD）に伴う各種の病態が心疾患を誘導することを指す。具体的にはCKDに伴う慢性炎症、貧血、高血圧、骨ミネラル代謝異常（CKD-MBD）により、心肥大、心組織線維化、動脈硬化に伴う心機能障害が該当する。更に、腎機能障害が高度になると尿毒素の蓄積による尿毒症性心筋障害、尿毒症性心膜炎などもこの分類に含まれる。CRS type 5は全身性疾患に伴い心臓、腎組織に障害を来たす病態を指し、急性の病態としては敗血症などの重症感染症に伴う急性循環不全などによる両臓器障害などが含まれる。慢性の病態として、膠原病などの慢性炎症性疾患やアミロイドーシスなどに伴う両臓器不全が含まれる。

これらの病態は必ずしも独立したものではなく、互いにオーバーラップし悪循環を形成し、結果として両臓器不全が進行する。

心腎連関の疫学

多くの疫学研究において、腎疾患を有することが心血管イベントの発症と強く関連していることが示されている。尿蛋白陽性であることは、

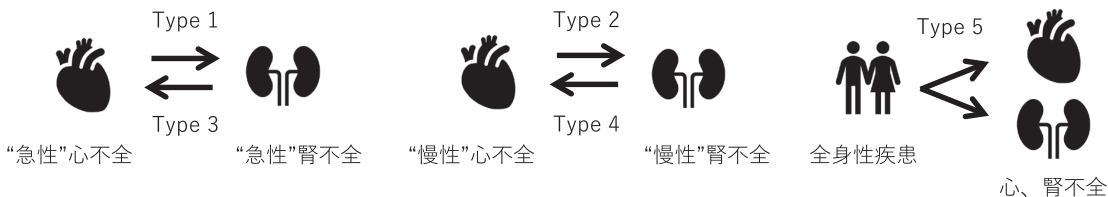


図1 心腎連関（CRS）の分類

CRSは心不全と腎不全の間の方向性、および発症の時間経過によりわけられるType 1からType 4に加え、全身疾患に伴い心臓、腎臓に障害を生じるType 5を加え、合計5型に分類される。

喫煙や糖尿病よりも心血管疾患の発症率が高く³⁾、eGFRの低下や糖尿病性腎症の病期が進展するにつれて、心血管疾患の発症率が上昇することが示されている⁴⁾⁵⁾。我が国のコホート研究でも、心不全で入院した約半数の患者はeGFRが50未満であることが示され、心機能障害の患者において腎不全は非常に頻度の高い併存病態であることが分かる。また入院後の院内死亡、心血管死亡の割合においても、腎機能障害を合併している患者では約2倍に上昇している。更に心不全入院後の予後においても、再入院率、心血管死亡率、総死亡率においても腎不全を合併していると顕著に悪化することが示されている。これらのことから腎機能障害を有することは、慢性、急性の経過を問わず、心不全患者の発症危険因子、重症度規定因子、予後不良因子であると考えられている。

心腎連関の治療

心不全治療は、レニンアンジオテンシン(RA)系阻害薬、 β ブロッカーおよびミネラルコルチコイド(MR)拮抗薬の併用が標準的な治療薬として用いられてきた。しかし近年、新規心不全治療薬としてイバブラジン、アンジオテンシン受容体/ネプリライシン阻害薬(ARNI)、SGLT2阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ活性化薬などが臨床応用され、心不全患者への治療戦略は大きく変化している(図1)⁶⁾。一方で慢性腎臓病に対してもRA系阻害薬を中心とした降圧療法が治療の中心と考えられてきたが、こちらも近年SGLT2阻害薬やMR拮抗薬などが腎不全患者の予後を改善させることが示され、適応が拡大するとともに、ガイドラインの推奨度も変化している。これらの新規薬剤は心疾患、腎疾患双方の予後を改善するものも多く、心腎連関という悪性サイクルを断ち切ることは両臓器不全の予後改善、および生命予後の改善に重要と考えられる。

例えばSGLT2阻害薬は糖尿病患者を対象とした3つの大規模臨床研究(EMPA-REG OUT-COME⁷⁾、CANVAS Program⁸⁾、DECLARE-TIMI58⁹⁾)において、心血管イベント、腎疾患

イベントの低減効果が認められた(表)。加えて、心臓、腎臓、個々の臓器に関して、腎不全患者を対象にしたCREDESCENCE試験¹⁰⁾、DAPA-CKD試験¹¹⁾¹²⁾、EMPA-KIDNEY試験¹³⁾、心不全患者を対象にしたDAPA-HF試験¹⁴⁾、EMPEROR-Reduced試験¹⁵⁾、EMPEROR-Preserved試験¹⁶⁾の結果では、何れもSGLT2阻害薬の投与により心血管イベントのリスク低下効果、腎疾患進展予防が示されている(表)。これらの臨床試験の結果から、血糖降下薬として登場したSGLT2阻害薬は当初の枠組みを超え、臓器保護薬として心不全、腎不全双方のガイドラインで推奨され、保険適応を取得している。

心不全に伴う腎障害における古くて新しい概念『腎うっ血』

1型CRSに該当する『急性心不全に起因する腎機能障害』の原因として、心拍出量の低下に伴う腎灌流圧の低下(Forward failure)が病態の中心と今までは考えられていた。しかし、近年の臨床研究では、心不全患者に生じる腎機能障害は、心拍出量の低下よりも中心静脈圧の上昇とより強く相関することが示された¹⁷⁻¹⁹⁾。この中心静脈圧(=腎静脈圧)の上昇に伴う腎灌流圧の低下(Backward failure)から誘導される腎機能障害は“腎うっ血(Renal congestion, Congestive renal failure)”と呼ばれ²⁰⁾²¹⁾、近年注目を集めている。これらForward failureとBackward failureに共通する病態は腎動静脈圧較差の減少として一義的に説明され、結果として血流速度の低下から腎灌流を低下させると考えられる(図2A, 2B, 2C)。特に腎うっ血の存在下で腎動脈圧の低下を生じると、動静脈圧較差の減少とそれに引き続く腎血流の低下が助長される(図2D)。腎静脈圧の上昇が腎機能障害を惹起することは100年以上前から研究されており、イヌなどの大動物を用いた生理学的手法を用いた研究から始まり、近年はラット、マウスなどの小動物を用いた分子生物学的アプローチに変化している。

1. 腎うっ血に関する臨床的知見

前述のように、古くから腎静脈圧が上昇した

表 SGLT2 阻害薬の心血管疾患発症, 腎疾患進展予防効果のまとめ

試験名	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS Program	DECLARE-TIMI58	DAPA-HF	EMPEROR Reduced	EMPEROR Preserved	CRENDENCE	DAPA-CKD	EMPA-KIDNEY
主たる対象患者	2型糖尿病患者	2型糖尿病患者	2型糖尿病患者	EFの低下した心不全患者	EFの低下した心不全患者	EFの保たれた心不全患者	CKD合併2型糖尿病患者	CKD患者	CKD患者
主たる評価イベント	心血管疾患	心血管疾患	心血管疾患	心血管疾患	心血管疾患	心血管疾患	腎疾患	腎疾患	腎疾患
発表年	2015	2017	2019	2019	2020	2021	2019	2020	2023
薬剤	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin	Dapagliflozin	Empagliflozin	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin	Empagliflozin
投与量 (mg/day)	10, 25	100, 300	10	10	10	10	100	10	10
平均観察期間 (年)	3.1	2.4	4.2	1.52	1.33	2.19	2.62	2.4	2
対象(例)	7,020	10,142	17,160	4,744	3,730	5,988	4,401	4,304	6,609
平均年齢(歳)	63	63	64	66	67	72	63	62	64
糖尿病患者の割合 (%)	T2D: 100	T2D: 100	T2D: 100	T2D: 41.8	T2D: 49.8	T2D: 49.1	T2D: 100	T2D: 67.5	T1D: 1.0, T2D: 44.3
HbA1c (%)	8.1	8.2	8.3	N/A	N/A	N/A	8.3	N/A	6.3
糖尿病歴	57%が10年以上	13.5年	N/A	N/A	N/A	N/A	15.8年	N/A	N/A
eGFR (ml/min/1.73m2)	74	75	85	66	62	60.6	56	43	37
心血管疾患の既往 (%)	99.2	65.6	40.6	100	100	100	50.4	37.5	26.7
心不全の既往 (%)	10.1	14.4	10	47.3	30.8 **	22.9 **	14.8	10.8	10
RAS阻害薬 (%)	80.7	80.0	81.3	ACEI 56.1, ARB 27.6	89.2	80.7	99.9	ACEI 31.4, ARB 66.7	85.1
複合CVイベントのHR (95%CI)	0.86 (0.74-0.86)	0.86 (0.75-0.97)	0.93 (0.84-1.03)	0.74 (0.65-0.83)	0.75 (0.65-0.86)	0.79 (0.69-0.90)	0.80* (0.67-0.95)	0.71* (0.55-0.92)	0.84* (0.67-1.07)
心不全の入院のHR (95%CI)	0.65 (0.50-0.85)	0.67 (0.52-0.87)	0.73 (0.61-0.88)	0.70 (0.59-0.83)	0.69 (0.59-0.81)	0.73 (0.61-0.88)	0.61 (0.47-0.80)	0.51 (0.34-0.94)	0.86 (0.78-0.95)
腎複合アウトカムのHR (95%CI)	0.61 (0.53-0.70)	0.60 (0.47-0.77)	0.53 (0.43-0.66)	0.71 (0.44-1.16)	0.50 (0.32-0.77)	0.95 (0.73-1.24)	0.66 (0.53-0.81)	0.56 (0.45-0.68)	0.72 (0.64-0.82)

T2D: 2型糖尿病, N/A: not available, HR: hazard ratio, 95%CI: 95% confidence interval

* CRENDENCE試験, DAPA-CKD試験では複合CVイベントは, Primary endpointではない

** EMPEROR試験では心不全の既往は12ヶ月以内の心不全入院である

個々の試験でエンドポイントの定義が多少異なることに留意すること

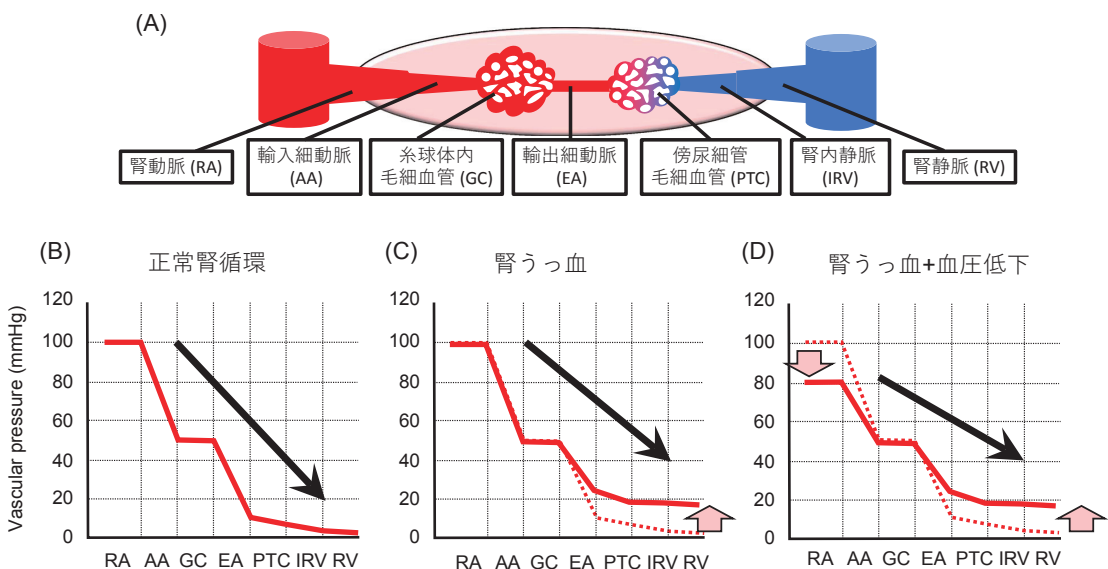


図2 腎血管系の解剖とうっ血に伴う血管内圧の変化

(A) 腎臓の血管の解剖

(B) 腎動脈から腎静脈に向けて血圧は徐々に低下していくが, 輸入細動脈, 輸出細動脈で最も低下する.

(C) 腎うっ血の存在下では腎静脈圧の上昇により, 動静脈圧格差が減少する.

(D) 腎うっ血の存在下で腎動脈血圧が低下すると更に動静脈圧格差が減少し, 腎血流速度は低下する.

オンライン版はカラー掲載

際に腎機能障害や尿量の低下を来たす事は研究されていたが, 臨床現場において腎うっ血の存

在が注目されるようになったのは, 2000年代後半の循環器領域からの観察研究がきっかけと

なっている。Mullens らは非代償性うっ血性心不全患者を入院期間中に腎機能が悪化した群 (Worsening of renal function: WRF 群) と非 WRF 群で比較したところ、従来関連があると考えられていた心拍出量や血圧などの循環動態指標に比し、中心静脈圧 (Central venous pressure: CVP) が WRF の発症と関連していたことを示した¹⁷⁾。また Damman らは、CVP の上昇と eGFR の低下には相関があることを示し、また CVP が上昇した患者では、その後の生存率が低下していることを示した¹⁸⁾。更に、Guglin らは、心拍出量や心駆出率は eGFR と相関しない一方で、CVP および平均血圧と CVP の差より求められる腎灌流圧 (Renal perfusion pressure: RPP) と eGFR の間に強い相関があることを示した¹⁹⁾。これらの臨床的知見から腎うっ血という概念が CRS の重要なメカニズムとして認識されるようになった。

解剖学的位置関係より、CVP の上昇時には腎静脈圧も上昇するが、これが直ちに腎うっ血

による腎機能障害を来たすわけではない。腎静脈圧が上昇しても臨床上で問題となるような尿量の減少や腎機能の悪化を来たすためには、動脈系からの腎灌流圧の低下もその病態形成に重要である。腎うっ血に伴う腎機能障害に特異的な血液検査や尿検査所見はなく、うっ血という右心系 (= 静脈系) の病態を体血圧などの左心系 (= 動脈系) の項目で評価することも困難である。そこで、超音波を用いた腎静脈血流波形が腎うっ血の評価法として用いられている²²⁾。その際には下大静脈の拡張や呼吸性変動により CVP を評価するとともに、腎静脈の本幹ではなく腎葉間静脈波形を評価する。正常時にはドップラーによる腎葉間静脈圧波形は連続性に認められるが、腎静脈圧の上昇に伴い収縮期と拡張期に非連続な 2 相性となり、更に高度に上昇した際には拡張期の単相性となる (図 3A)²²⁻²⁴⁾。またこの腎静脈圧波形により心不全患者を 3 群にわけて解析したところ、単相性の腎静脈圧波形を呈する患者では、生命予後が大きく低下す

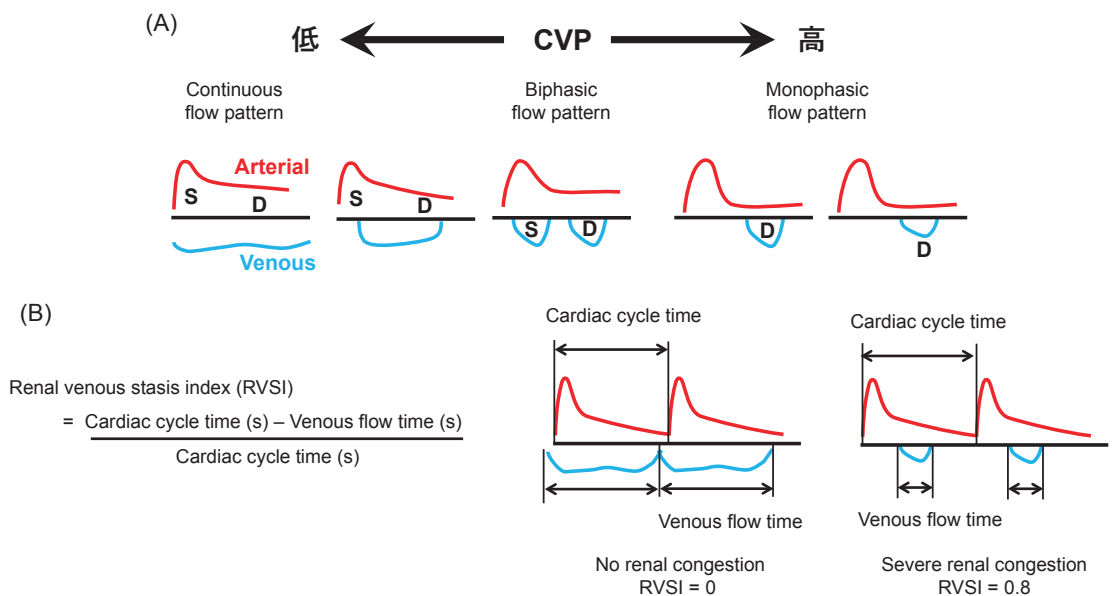


図3 腎静脈エコーによる腎うっ血の定性的、定量的評価法

(A) CVP の上昇に伴い腎静脈圧波形は連続性から 2 相性、単相性へと変化する。

(B) 腎動脈圧波形から算出される Renal venous stasis index (RVSI) により腎うっ血を定量化でき、腎静脈圧の上昇に伴い、RVSI は上昇する。

オンライン版はカラー掲載

ることを示している²³⁾。腎静脈圧は径を更に心拍時間のうち腎静脈圧波形が消失している時間の割合を Renal venous stasis index (RVSI) と定義し、腎うっ血を定量化する指標として用いられている (図 3B)。正常時には腎静脈圧波形は連続性であるため RVSI はほぼ 0 となるが、腎うっ血が進行し腎静脈圧波形が非連続性になるにつれて同値は上昇する。RVSI と BNP 値の間には正の相関を認め、RVSI 高値の心不全症例では有意に心不全イベントが上昇することが示されている²⁵⁾。

2. 下大静脈圧の上昇に伴う腎障害機序

腎うっ血の病態形成には、種々の生理学的機序、分子機序が複合的に寄与している (図 4)。それぞれの病態がうっ血腎の発症に寄与する程度は個々の患者で異なり、正確に区別することは困難であるが、以下に主たるものを述べる。

1) 腎組織内圧の上昇

腎動脈圧を一定の状態では腎静脈圧を上昇させると、腎動静脈圧格差が減弱することによって、腎血流は低下し、尿量も減少する²⁶⁾。そして腎静脈圧が上昇した際には、尿量減少に伴う体液量の増加、交感神経系の活性化、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン (RAA) 系の亢進により体血圧を上昇させることで、腎血流低下を代償する²⁷⁾。したがって、腎静脈圧上昇時に適切な動脈圧の代償性上昇がなければ、急速に腎血流は低下し、尿量は減少する²⁸⁾。

また腎静脈圧が上昇した際の尿量の減少には腎間質圧の上昇も寄与している。腎組織は腎皮膜という堅牢な結合組織に包まれており、腎静脈圧ひいては毛細血管圧が上昇すると Frank-Starling の法則に従い血管外へ体液が移動する力が働くが、腎皮膜によって限られたスペースの中では腎組織間質圧が上昇する。腎間質圧の上昇

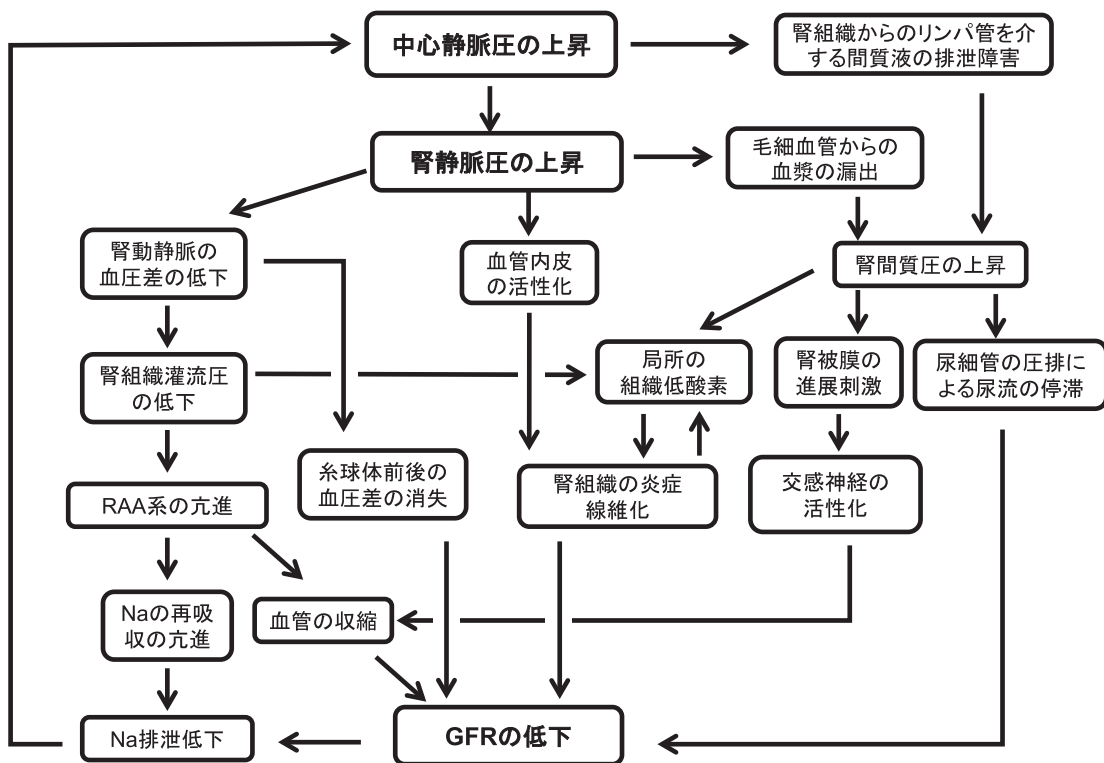


図 4 腎うっ血の主たる病態生理

他にも病態に寄与する分子メカニズムが報告されている。(文献番号 21 より引用, 改変)

上昇を緩衝するために、間質液はリンパ管を通じて腎外へ排泄されるが²⁹⁻³¹⁾、右心不全などで中心静脈圧が上昇している場合には、リンパ管による間質液の排泄機能も減弱し、結果として腎間質圧は上昇したままとなる³¹⁾³²⁾。腎間質圧が上昇した場合には、低圧系である尿細管の内腔が押しつぶされ、結果として糸球体内ポーマン囊圧の上昇を来し、GFRが低下するとともに尿細管でのNaの再吸収の増加の結果、尿量は低下する³³⁻³⁵⁾。このような変化は、Renal compartment syndromeと呼ばれ³⁶⁾、腎静脈圧が15mmHgを超えると出現することが示されている³⁷⁾。

2) 交感神経系およびRAA系の活性化

腎血管収縮を誘導する交感神経刺激の一部は腎被膜を介している³⁸⁾。腎静脈圧が上昇した結果として腎間質内圧が上昇すると、腎被膜上の機械受容器が感知し脊髄を介する経路、腎実質内の機械受容器を介する経路により、腎血管が収縮し、糸球体濾過量の低下をもたらす。

また腎静脈圧の上昇に伴い腎灌流圧が低下すると、その上昇の程度が軽度であっても、速やかにRAA系が亢進する³²⁾³⁹⁾。一方で、腎静脈圧が上昇した際には、レニン分泌とは独立して全身性にアンジオテンシン2の濃度が上昇することも示されており、これは前述の交感神経の活性化の関与が示唆されている²⁷⁾。また上昇したアルドステロンによるNa再吸収亢進は腎うっ血の病態を助長し、間質の浮腫やアンジオテンシン2の強力な血管収縮作用による血流低下により、さらなる糸球体濾過量の低下をもたらす³⁵⁾。

3) 血管内皮や線維芽細胞の活性化に伴う組織の炎症

腎静脈圧の上昇は腎動静脈圧格差が低下することから腎内血流速度が低下し、ずり応力の変化に伴い血管内皮が活性化す。我々のマウスでの検討では、腎うっ血に伴う血流速度の低下は、好中球が活性化内皮細胞上に接着する機会を増やし、腎うっ血時の傷害の進展に寄与することが示された⁴⁰⁾。内皮以外にも、腎うっ血に伴い組織酸素供給が低下することで腎組織は低

酸素に曝され、尿細管傷害を生じる。また毛細血管周囲には線維芽細胞の1種である周皮細胞(Pericyte)が存在するが、血管拡張に伴い進展されることで活性化、遊走し、筋線維芽細胞に形質転換し、組織線維化に寄与する可能性が示されている⁴¹⁾。

3. 新規マウスモデルを用いた腎うっ血に伴う腎機能障害の悪化機序

1) 新規片側腎うっ血モデルマウスの作成

イスララットを用いた動物実験は腎うっ血の病態解明に大きく寄与してきたが、更なる分子生物学的検討を行うためには遺伝子改変動物を用いた実験が必要である。そこで我々は遺伝子改変動物として最も汎用されているマウスを用いて、両腎静脈間のIVCを縮窄させる方法で左腎のみにうっ血を誘導するモデルを作成した⁴⁰⁾。腎血管をエコーで観察すると、処置直後よりうっ血側の腎静脈は拡張し、7日後でも持続していた。多光子顕微鏡を用いた生体内イメージングでは、うっ血腎では尿細管周囲毛細血管(PTC)が著明に拡張し、赤血球通過速度から算出した血管内血流速度が低下していた。腎機能解析では、うっ血腎において腎予備能(Renal functional reserve)の低下を認めた。

2) うっ血による腎臓の傷害感受性の増悪機序

心不全に伴いうっ血を認める患者では腎機能障害を生じやすいという臨床現場で観察される事象を検討するために、我々が確立したマウス片側腎うっ血モデルに軽度の虚血再灌流(IRI)により誘導し、急性腎傷害(AKI)の程度を比較した。すると、うっ血腎では著明な腎組織傷害の悪化、間質の線維化を認めた。傷害急性期の組織像では毛細血管内に好中球が充満していた。これらのことから、腎うっ血に伴う血流速度の低下と組織への炎症細胞浸潤が、相乗的に腎障害の悪化に寄与していると考えられた。下大静脈の縮窄に用いた糸を傷害1日後に除去することでうっ血を解除すると、腎障害や間質の線維化は軽減した。また血管内皮の接着因子であるVCAM1, ICAM1を誘導するNFκBシグナルを抑制すると、こちらも腎障害は軽減した。これらのことから、腎うっ血は腎血流速度の低

下に起因する炎症細胞浸潤が、CRS type 1の新たな機序として同定された。

さいごに

腎うっ血に関する今までの知見や我々の報告も含めた基礎研究の最新の知見をまとめた。心不全や腎不全の治療として、貧血の是正やARB/ACE 阻害薬、 β 遮断薬、利尿薬などの降圧療法など従来の心不全・腎不全の治療選択肢

に加え、組織の酸素化や積極的な除水、腎うっ血の解除を意識する事で心臓・腎臓の双方に好影響をもたらす可能性がある。特に、うっ血に伴う組織内圧の上昇の抑制や組織の炎症反応に対するアプローチもうっ血に伴う腎機能障害に対する有望な治療標的となる可能性がある。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Savira F, Magaye R, Liew D, et al. Cardiorenal syndrome: Multi-organ dysfunction involving the heart, kidney and vasculature. *Br J Pharmacol*, 177: 2906-2922, 2020.
- 2) Junho CVC, Trentin-Sonoda M, Panico K, et al. Cardiorenal syndrome: long road between kidney and heart. *Heart failure reviews*, 27: 2137-2153, 2022.
- 3) Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*, 356: 366-372, 2000.
- 4) Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine*, 351: 1296-1305, 2004.
- 5) Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney international*, 63: 225-232, 2003.
- 6) 2021年JCS/JHFSガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療 (日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン). In, 2021.
- 7) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 373: 2117-2128, 2015.
- 8) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 377: 644-657, 2017.
- 9) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 380: 347-357, 2019.
- 10) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The New England journal of medicine*, 380: 2295-2306, 2019.
- 11) McMurray JJV, Wheeler DC, Stefansson BV, et al. Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease, With and Without Cardiovascular Disease. *Circulation*, 143: 438-448, 2021.
- 12) Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England journal of medicine*, 383: 1436-1446, 2020.
- 13) The E-KCG, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England journal of medicine*, 388: 117-127, 2023.
- 14) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*, 381: 1995-2008, 2019.
- 15) Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *The New England journal of medicine*, 383: 1413-1424, 2020.
- 16) Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*, 385: 1451-1461, 2021.
- 17) Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 53:

- 589-596, 2009.
- 18) Damman K, van Deursen VM, Navis G, et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 53: 582-588, 2009.
 - 19) Guglin M, Rivero A, Matar F, et al. Renal dysfunction in heart failure is due to congestion but not low output. *Clin Cardiol*, 34: 113-116, 2011.
 - 20) Afsar B, Ortiz A, Covic A, et al. Focus on renal congestion in heart failure. *Clinical kidney journal*, 9: 39-47, 2016.
 - 21) 草場哲郎. 【腎臓病と cardiometabolic remodeling】心腎連関 腎うっ血のメカニズム. *日腎会誌*, 65: 472-477, 2023.
 - 22) Turk M, Robertson T, Koratala A. Point-of-care ultrasound in diagnosis and management of congestive nephropathy. *World J Crit Care Med*, 12: 53-62, 2023.
 - 23) Iida N, Seo Y, Sai S, et al. Clinical Implications of Intrarenal Hemodynamic Evaluation by Doppler Ultrasonography in Heart Failure. *JACC Heart Fail*, 4: 674-682, 2016.
 - 24) Seo Y, Iida N, Yamamoto M, et al. Doppler-Derived Intrarenal Venous Flow Mirrors Right-Sided Heart Hemodynamics in Patients With Cardiovascular Disease. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 84: 1552-1559, 2020.
 - 25) Husain-Syed F, Birk HW, Ronco C, et al. Doppler-Derived Renal Venous Stasis Index in the Prognosis of Right Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*, 8: e013584, 2019.
 - 26) Winton FR. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol*, 72: 49-61, 1931.
 - 27) Ross EA. Congestive renal failure: the pathophysiology and treatment of renal venous hypertension. *Journal of cardiac failure*, 18: 930-938, 2012.
 - 28) Hinshaw LB, Brake CM, Iampietro PF, et al. Effect of increased venous pressure on renal hemodynamics. *Am J Physiol*, 204: 119-123, 1963.
 - 29) Haddy FJ, Scott J, Fleishman M, et al. Effect of change in renal venous pressure upon renal vascular resistance, urine and lymph flow rates. *Am J Physiol*, 195: 97-110, 1958.
 - 30) Lebric SJ, Mayerson HS. Influence of elevated venous pressure on flow and composition of renal lymph. *Am J Physiol*, 198: 1037-1040, 1960.
 - 31) Rohn DA, Stewart RH, Elk JR, et al. Renal lymphatic function following venous pressure elevation. *Lymphology*, 29: 67-75, 1996.
 - 32) Doty JM, Saggi BH, Sugarman HJ, et al. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *J Trauma*, 47: 1000-1003, 1999.
 - 33) Blake WD, Wegria R, et al. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *Am J Physiol*, 157: 1-13, 1949.
 - 34) Hall PW, 3rd, Selkurt EE. Effects of partial graded venous obstruction on electrolyte clearance by the dog's kidney. *Am J Physiol*, 164: 143-154, 1951.
 - 35) Burnett JC, Jr., Knox FG. Renal interstitial pressure and sodium excretion during renal vein constriction. *Am J Physiol*, 238: F279-282, 1980.
 - 36) Herrler T, Tischer A, Meyer A, et al. The intrinsic renal compartment syndrome: new perspectives in kidney transplantation. *Transplantation*, 89: 40-46, 2010.
 - 37) Gottschalk CW, Mylle M. Micropuncture study of pressures in proximal tubules and peritubular capillaries of the rat kidney and their relation to ureteral and renal venous pressures. *Am J Physiol*, 185: 430-439, 1956.
 - 38) Abildgaard U, Henriksen O, Amtorp O. Sympathetic reflex-induced vasoconstriction during renal venous stasis elicited from the capsule in the dog kidney. *Acta Physiol Scand*, 123: 1-8, 1985.
 - 39) Kishimoto T, Maekawa M, Abe Y, et al. Intrarenal distribution of blood flow and renin release during renal venous pressure elevation. *Kidney international*, 4: 259-266, 1973.
 - 40) Kitani T, Kidokoro K, Nakata T, et al. Kidney vascular congestion exacerbates acute kidney injury in mice. *Kidney international*, 101: 551-562, 2022.
 - 41) Shimada S, Hirose T, Takahashi C, et al. Pathophysiological and molecular mechanisms involved in renal congestion in a novel rat model. *Scientific reports*, 8: 16808, 2018.

著者プロフィール



草場 哲郎 Tetsuro Kusaba

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科腎臓内科学・学内講師

略歴：1999年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

1999年4月 京都府立医科大学 第二内科

2003年4月 聖マリアンナ医科大学 腎臓高血圧内科 助教

2004年4月 京都府立医科大学大学院 (腎臓病態制御学)

2007年4月 公立南丹病院 腎臓内科医長

2009年4月 京都第一赤十字病院 腎臓内科腎不全科医長

2011年8月～2014年8月 Renal Division, Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School, 博士研究員

2014年9月 京都府立医科大学 腎臓内科 病院助教

2015年11月 京都府立医科大学腎臓内科 助教

2016年4月から現職

専門分野：腎臓病学, 急性腎障害, 腎線維化に関する基礎的研究

- 主な業績：1. Tomita-Yagi A, Ozeki-Okuno N, Watanabe-Uehara N, Komaki K, Umehara M, Sawada-Yamauchi H, Minamida A, Sunahara Y, Matoba Y, Nakamura I, Nakata T, Nakai K, Ida T, Yamashita N, Kamezaki M, Kirita Y, Taniguchi T, Konishi E, Matoba S, Tamagaki K, Kusaba T. The importance of proinflammatory failed-repair tubular epithelia as a predictor of diabetic kidney disease progression. *iScience*, **27**: 10920, 2024.
2. Nakai K, Umehara M, Minamida A, Yamauchi-Sawada H, Sunahara Y, Matoba Y, Okuno-Ozeki N, Nakamura I, Nakata T, Yagi-Tomita A, Uehara-Watanabe N, Ida T, Yamashita N, Kamezaki M, Kirita Y, Konishi E, Yasuda H, Matoba S, Tamagaki K, Kusaba T. Streptozotocin induces renal proximal tubular injury through p53 signaling activation. *Sci Rep*, **13**: 8705, 2023.
3. Kitani T, Kidokoro K, Nakata T, Kirita Y, Nakamura I, Nakai K, Yagi-Tomita A, Ida T, Uehara-Watanabe N, Ikeda K, Yamashita N, Humphreys BD, Kashihara N, Matoba S, Tamagaki K, Kusaba T. Kidney vascular congestion exacerbates acute kidney injury in mice. *Kidney Int*, **101**: 551-562, 2022.
4. Uehara-Watanabe N, Okuno-Ozeki N, Minamida A, Nakamura I, Nakata T, Nakai K, Yagi-Tomita A, Ida T, Ikeda K, Kitani T, Yamashita N, Kamezaki M, Kirita Y, Matoba S, Tamagaki K, Kusaba T. Direct evidence of proximal tubular proliferation in early diabetic nephropathy. *Sci Rep*, **12**: 778, 2022.
5. Uehara-Watanabe N, Okuno-Ozeki N, Nakamura I, Nakata T, Nakai K, Yagi-Tomita A, Ida T, Yamashita N, Kamezaki M, Kirita Y, Matoba S, Tamagaki K, Kusaba T. Proximal tubular epithelia-specific transcriptomics of diabetic mice treated with dapagliflozin. *Heliyon*, e10615, 2022.
6. Yamashita N, Nakai K, Nakata T, Nakamura I, Kirita Y, Matoba S, Humphreys BD, Tamagaki K, Kusaba T. Cumulative DNA damage by repeated low-dose cisplatin injection promotes the transition of acute to chronic kidney injury in mice. *Sci Rep*, **11**: 20920, 2021.
7. Yamashita N, Kusaba T, Nakata T, Tomita A, Ida T, Watanabe-Uehara N, Ikeda K, Kitani T, Uehara M, Kirita Y, Matoba S, Humphreys BD, Tamagaki K. Intratubular epithelial-mesenchymal transition and tubular atrophy after kidney injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*, **319**: F579-F591, 2020.
8. Uehara M, Kusaba T, Ida T, Nakai K, Nakata T, Tomita A, Watanabe-Uehara N, Ikeda K, Kitani T, Yamashita N, Kirita Y, Matoba S, Humphreys BD, Tamagaki K. Pharmacological inhibition of ataxia-telangiectasia mutated exacerbates acute kidney injury by activating p53 signaling in mice. *Sci Rep*, **10**: 4441, 2020.
9. Ikeda K, Kusaba T, Tomita A, Watanabe-Uehara N, Ida T, Kitani T, Yamashita N, Uehara M, Matoba S, Yamada T, Tamagaki K. Diverse Receptor Tyrosine Kinase Phosphorylation in Urine-Derived Tubular Epithelial Cells from Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients. *Nephron*, **14**: 1-12, 2020.
10. Ida T, Kusaba T, Kado H, Taniguchi T, Hatta T, Matoba S, Tamagaki K. Ambulatory Blood Pressure Monitoring-Based Analysis of Long-Term Outcomes for Kidney Disease Progression. *Sci Rep*, **9**: 19296, 2019.
11. Kado H, Kusaba T, Matoba S, Hatta T, Tamagaki K. Normotensive non-dipping blood pressure profile does not predict the risk of chronic kidney disease progression. *Hypertens Res*, 354-361, 2019.
12. Kamezaki M, Kusaba T, Komaki K, Fushimura Y, Watanabe N, Ikeda K, Kitani T, Yamashita N, Uehara M, Kirita Y, Shiotsu Y, Sakai R, Fukuda T, Yamazaki M, Fukui M, Matoba S, Tamagaki K. Comprehensive renoprotective effects of ipragliflozin on early diabetic nephropathy in mice. *Sci Rep*, **8**: 4029, 2018.
13. Kusaba T, Lalli M, Kramann R, Kobayashi A, Humphreys BD. Differentiated kidney epithelial cells repair injured proximal tubule. *Proc Natl Acad Sci USA*, **111**: 1527-1532, 2014.
14. Kusaba T, Okigaki M, Matui A, Murakami M, Ishikawa K, Kimura T, Sonomura K, Adachi Y, Shibuya M, Shirayama T, Tanda S, Hatta T, Sasaki S, Mori Y, Matsubara H. Klotho is associated with VEGF receptor-2 and the transient receptor potential canonical-1 Ca²⁺ channel to maintain endothelial integrity. *Proc Natl Acad Sci USA*, **107**: 19308-19313, 2010.
15. Kusaba T, Mori Y, Masami O, Hiroko N, Adachi T, Sugushita C, Sonomura K, Kimura T, Kishimoto N, Nakagawa H, Okigaki M, Hatta T, Matsubara H. Sodium Restriction improves the gustatory threshold for salty taste in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*, **76**: 638-643, 2009.