

Received: 2 August 2023

Accepted: 10 November 2023

DOI: 10.1111/jvim.16955




STANDARD ARTICLE

Journal of Veterinary Internal Medicine

Open Access

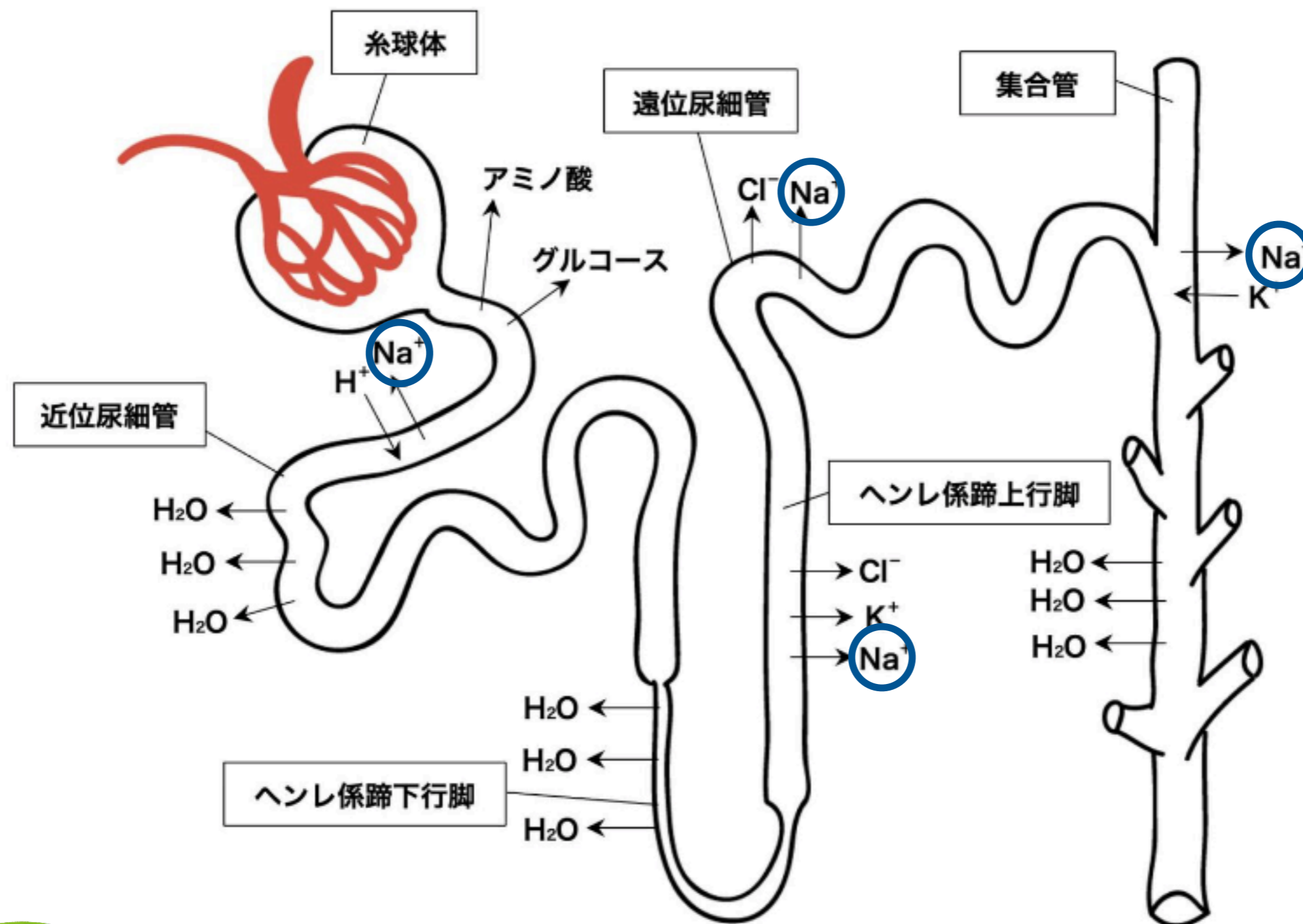


Urine sodium concentration after intravenous furosemide in dogs with acute congestive heart failure and correlation with treatment efficacy

Victoria Convey¹ | Terry Huh¹ | Erin J. Achilles¹ | Laura K. Massey¹ |
Victoria F. McKaba¹ | Kerry A. Loughran¹ | Marc S. Kraus¹  |
Anna R. Gelzer¹  | Alexandra V. Crooks¹ | Mark A. Oyama^{1,2} 

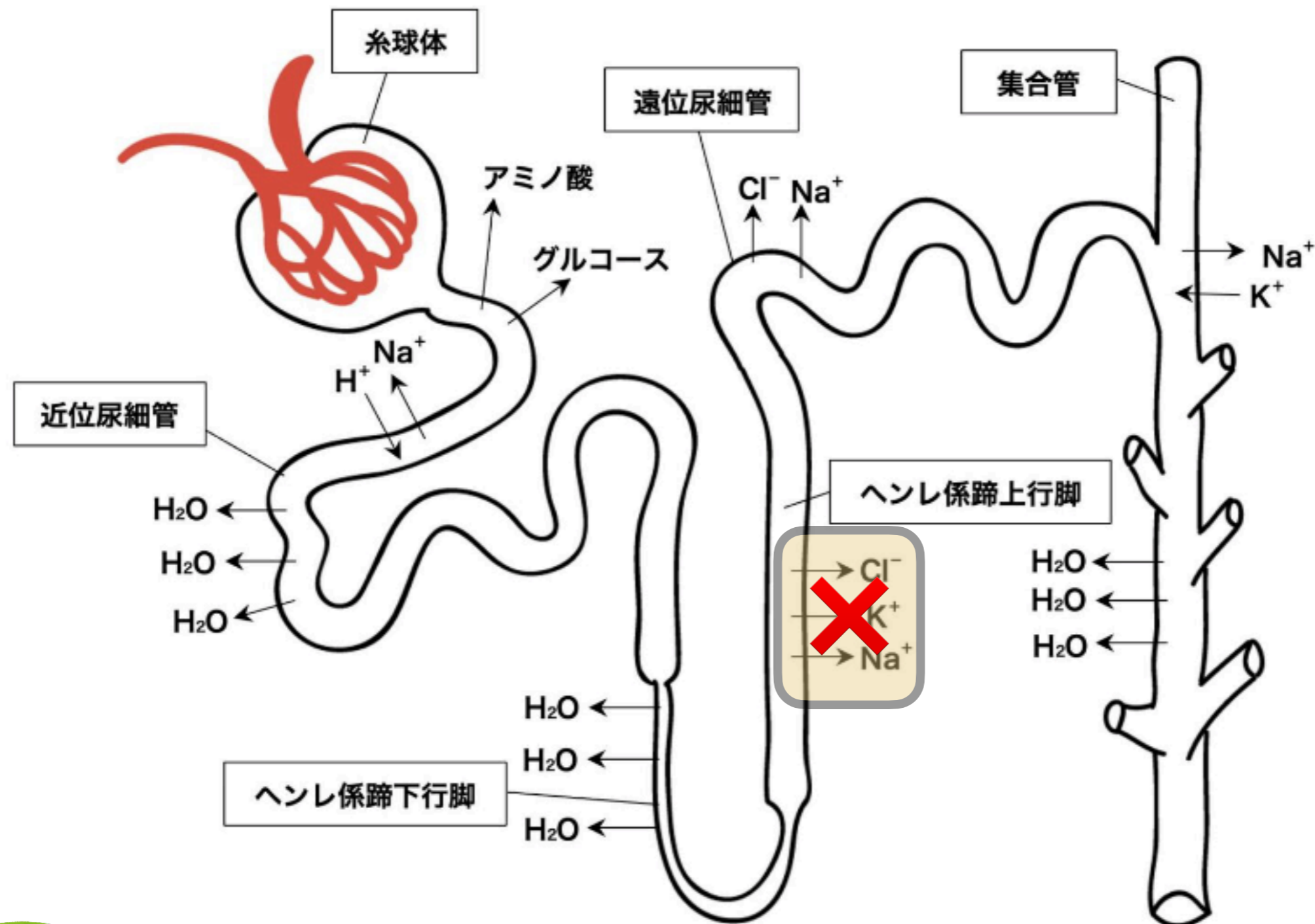
急性うっ血性心不全の犬における
フロセミド静脈注射後の尿中ナトリウム濃度と
治療効果との関連性

腎臓でのNa再吸収



尿細管でNaを再吸収→一緒に水分も再吸収される

フロセミドの作用機序



尿細管で Na を再吸収→一緒に水分も再吸収される→利尿作用

人医療での研究

急性うっ血性心不全の患者で利尿剤投与後に尿中のナトリウム濃度(uNa)を測定

→利尿剤に反応するかのマーカーになる



利尿剤静脈注射後2時間の時点でuNaを測定

- ・ 治療抵抗性がありそうかの指標となる
- ・ 追加治療が必要かの判断材料となる

Collins SP, Jenkins CA, Baughman A, et al. 2019

Garcia-Magallon B, Cobo-Marcos M, Martiarena AD, et al. 2022



uNaが低いと

- ・ 入院期間が長くなる
- ・ 再入院する確率が高くなる
- ・ 死亡リスクが上がる

McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021

ポイント

利尿剤使用後のuNaが低い→利尿剤の効果が乏しい（治療抵抗性）

獣医療での現状

急性うっ血性心不全の犬において

- ・ uNaについての研究は数少ない
- ・ uNaが人医での研究のように治療効果のマーカーとなるかは不明

本研究の目的

うっ血性心不全の犬におけるフロセミド静脈注射後のuNaの値が
治療効果と相関するか調査すること

研究スタイル

Retrospective observational single center study

組入基準

Emergency Service of the Ryan Veterinary Hospital of the University of Pennsylvania を受診し



臨床検査にて急性のうっ血性心不全と診断されたこと



治療に酸素吸入、ラシックス ivが含まれること



ラシックス iv後30 - 540分間にuNaを測定したこと

を満たす犬

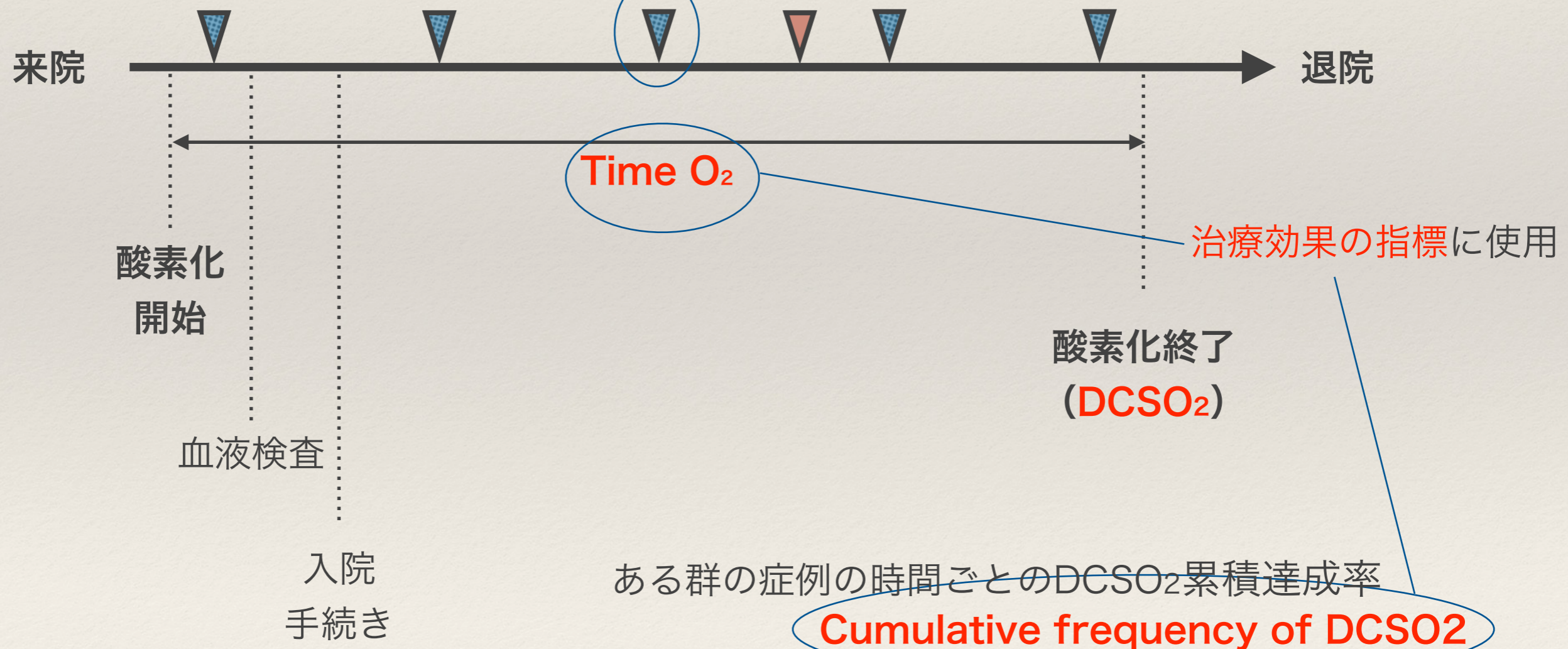
*ラシックス CRIで治療した犬は除外

治療の時系列とuNa測定

▼ : フロセミド iv

▼ : uNa測定

uNa測定の直前のフロセミドivを
Index フロセミド と定義



評価項目



患者情報

- 年齢 性別 犬種 体重
- 利尿剤の経口投与歴と用量・頻度
- index フロセミド以前のフロセミド ivの用量・間隔
- 酸素吸入終了(DCSO₂)までにかかった時間



血液検査

- PCV
- BUN Crea TS sNa sK sCl



尿検査

- uNa uK uNa : K

解析



High uNa群とLow uNa群に分けて治療効果に差があるか評価

- uNaの中央値を境に2群に分ける
- 治療効果の指標はTime O₂・Cumulative frequency of DCSO₂使用



酸素吸入終了できる確率を変動させる因子の調査

- 様々な項目についてまず単変量解析を実施
- 有意差が出た項目について多変量解析を実施



uNaと他の評価項目との相関関係

- まず単変量解析を実施
- 有意差が出た項目について多変量解析を実施

組入された動物の特徴



組入頭数：51頭



平均年齢：10.1歳



平均体重：7.5 kg



犬種の内訳

MIX：17頭 キャバリア：5頭 ハバニーズ：4頭



心疾患の内訳

MVD：44頭 DCM：4頭



自宅での利尿剤の投与

フロセミド：17頭 平均用量 4.0 mg/kg/day

トラセミド：4頭 0.41 mg/kg/day

Indexフロセミド・uNaに関して

✓ Index フロセミドの用量

median : 2.0 mg/kg (IQR : 2.0 - 2.1 mg/kg range : 1.0 - 5.0 mg/kg)

✓ Index フロセミド以前のフロセミドiv

39頭(76%)で実施 median : 4.0 mg/kg (IQR : 2.1 - 6.0 mg/kg)

✓ Index フロセミドからuNa測定までの期間

median : 120分 (IQR : 90 - 210 分)

✓ uNaの平均値

86 ± 41 mmol/L (range : 9 - 182 mmol/L)

uNaと治療効果との関係



uNaが低いとTimeO₂が有意に長かった



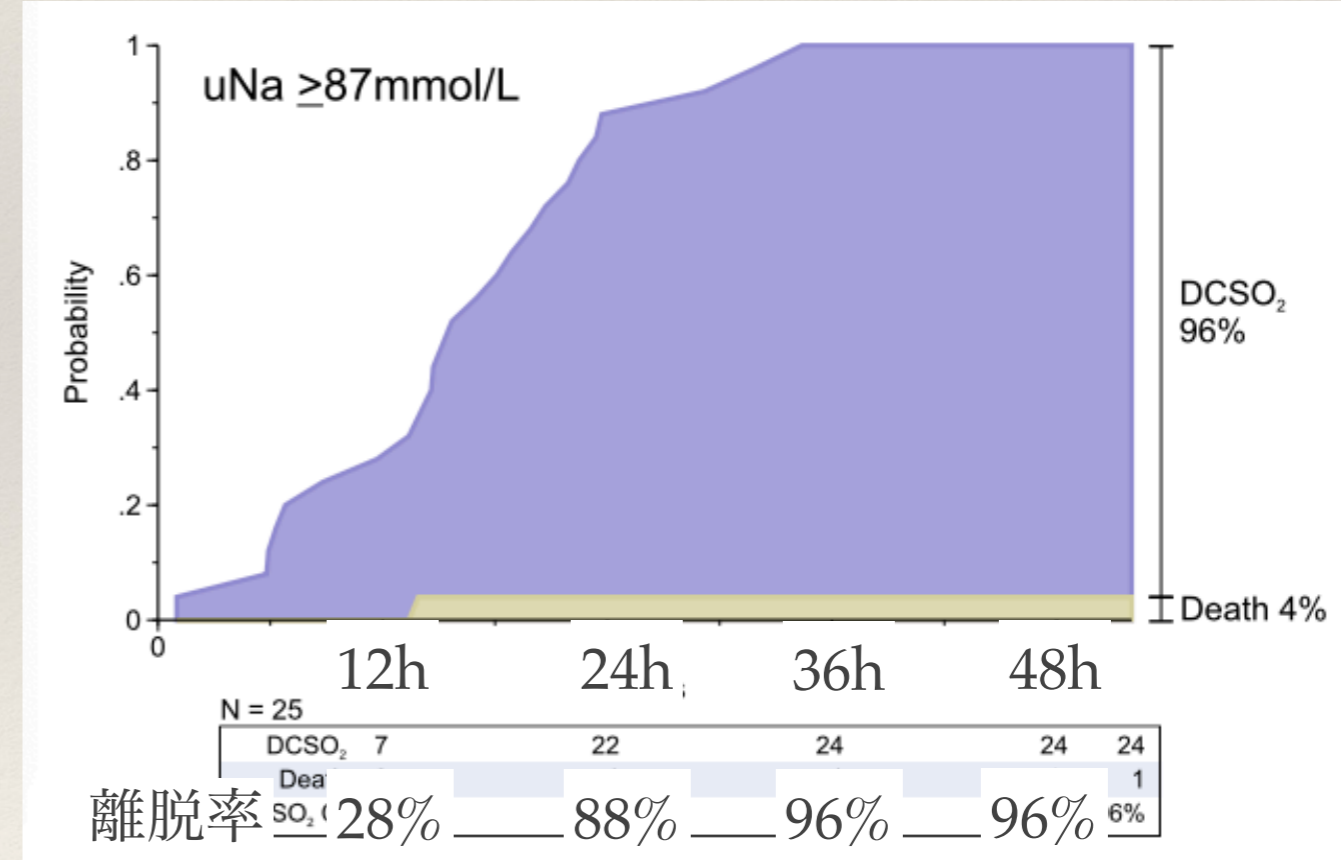
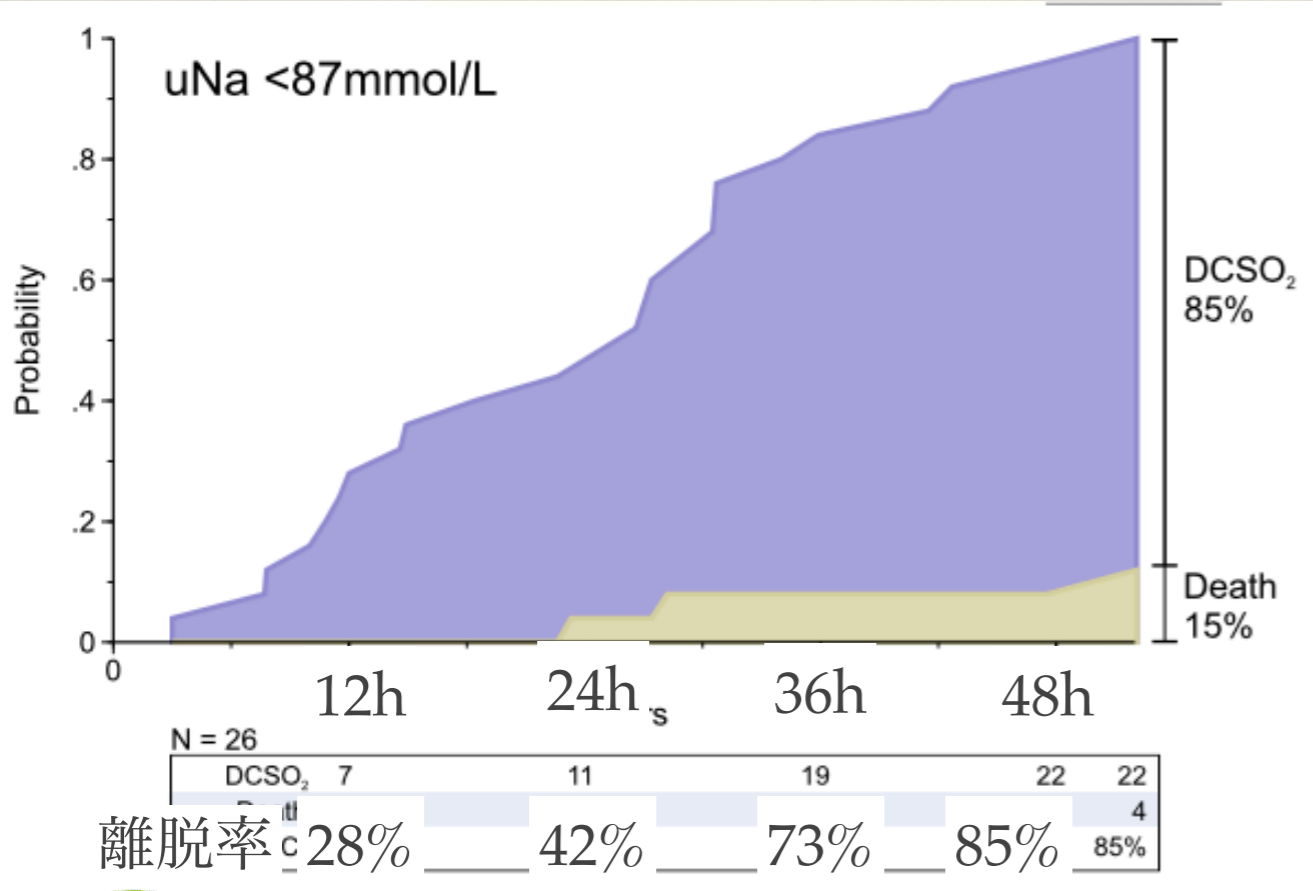
uNa < 87

24.2 ± 2.4 h



uNa ≥ 87

16.6 ± 1.7 h



Cumulative frequency of DCSO₂に関して有意差あり

酸素吸入を終了できる確率を変動させる因子 重要!

単変量解析



多変量解析

Variable	N	SHR	95% CI	P
Age (year)	51	0.95	0.82-1.11	.54
Body weight (kg)	50	0.99	0.97-1.02	.69
Sex (female)	51	1.26	0.71-2.24	.42
uNa (<10 mmol/L)	51	0.89	0.83-0.95	.001
uK (<10 mmol/L)	42	1.07	0.88-1.30	.48
uNa : K (-1)	42	0.84	0.74-0.95	.006
BUN (5 mg/dL)	49	0.89	0.77-1.03	.11
Creatinine (0.1 mg/dL)	49	0.94	0.85-1.04	.26
sNa (10 mmol/L)	49	1.49	0.73-3.03	.28
sK (0.1 mmol/L)	49	1.04	0.99-1.10	.15
sCl (10 mmol/L)	42	1.31	0.69-2.48	.41
PCV (1%)	47	0.93	0.90-0.97	.001
TS (g/dL)	47	0.76	0.55-1.06	.11
Index furosemide dose (mg/kg)	51	0.64	0.43-0.96	.03
PO diuretics at home (yes)	51	0.74	0.41-1.35	.33
First time CHF (yes)	51	1.43	0.79-2.60	.24
Weight loss (1%)	33	0.96	0.88-1.04	.31
uNa (<87 vs ≥87 mmol/L)	51	0.48	0.25-0.91	.02
Weight loss (<3.3 vs ≥3.3%)	33	0.76	0.39-1.49	.43

uNaのみが有意差あり

uNaが10 mmol/L下がると
DCSO₂率が12%下がる

uNaと安楽死になった症例との関係

安楽死になった症例はuNaが有意に低かった



生存し退院(n=46)

90 ± 40 mmol/L



入院中に安楽死(n=5)

46 ± 34 mmol/L

uNaと他の指標との相関について

✓ 正の相関

sK

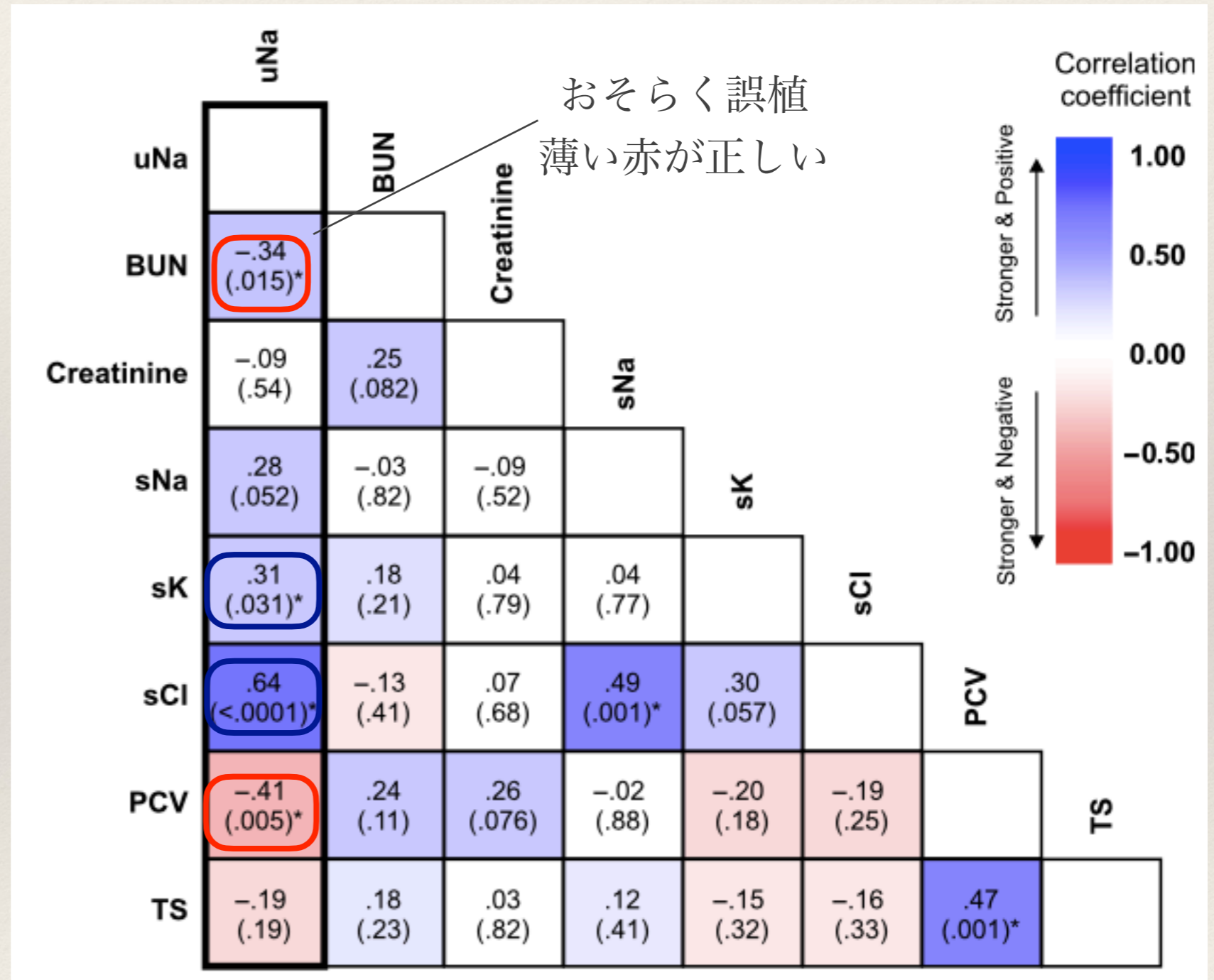
sCl

sNa (有意差はなし)

✓ 負の相関

PCV

BUN



uNaと自宅での利尿剤経口投与との関係

ポイント 自宅で利尿剤の経口投与をしている症例はuNaが有意に低い

✓ 投与なし

101 ± 37 mmol/L

✓ 投与あり

64 ± 37 mmol/L

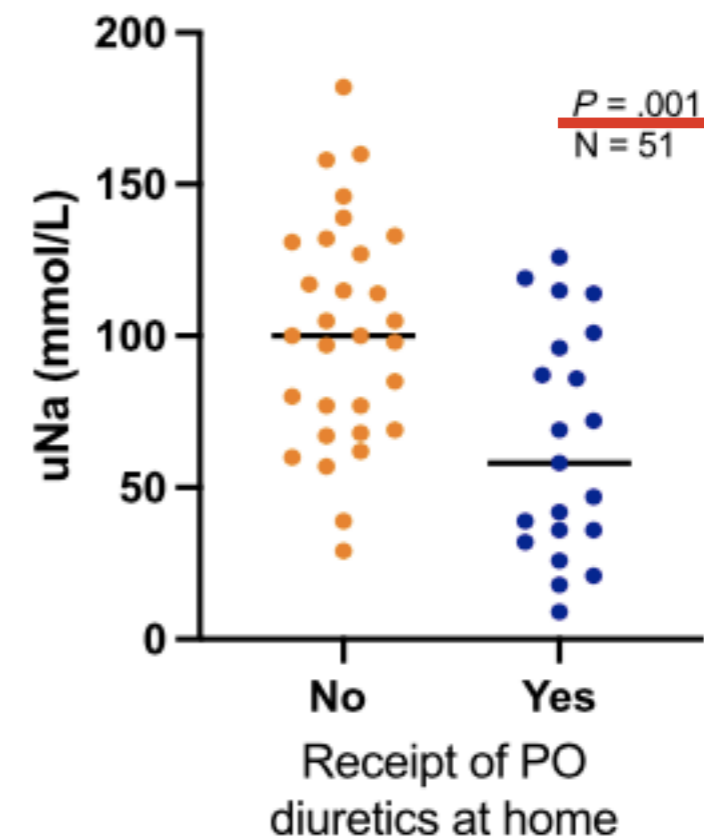


FIGURE 3 Dot plot of uNa after administration of parenteral furosemide in dogs with acute congestive heart failure receiving and not receiving oral diuretics at home. The line represents the median value. uNa, urine sodium.

*自宅での用量とuNaの間に相関関係はなし

uNaとIndex フロセミドとの関係



uNaと Index フロセミドの用量

相関なし



uNaと Index フロセミドからuNaまでの時間

相関なし



uNaと Index フロセミド以前のフロセミドiv総量

負の相関

uNaと他の項目との関係 多変量解析 **重要!**

✓ 正の相関

sCl

✓ 負の相関

PCV

自宅での利尿剤投与

TABLE 2 Results of exploratory multivariable regression on the effects of patient and hematologic variables on uNa.

Variable	Coefficient	95% CI	P
sCl (mmol/L)	3.31	1.75 to 4.88	<.001
PCV (%)	-2.81	-1.05 to -4.58	.003
PO diuretics at home (yes)	-20.7	-1.35 to -40.0	.04

Note: Constant = -143 (SE = 97; P = .15); adjusted $R^2 = 0.53$.

Abbreviations: CI, confidence interval; sCl, serum chloride; uNa, urine sodium.

*sK ・ BUN ・ Indexフロセミド以前のフロセミドiv総量は
多変量解析では相関関係なし

uNaと他の項目との相関関係について①

✓ 自宅での利尿剤経口投与はuNaが低い

ヒト Luk A, Groarke JD, Desai AS, et al. 2018
 Honda S, Nagai T, Nishimura K, et al. 2018

イヌ Adin D, Kurtz K, Atkins C, Papich MG, Vaden S.

において同様の報告が複数あり

ポイント

一定期間の投薬によりフロセミドに耐性が生じている可能性が高い



より高用量のフロセミドiv or 他の利尿剤の併用を検討する必要がある

uNaと他の項目との相関関係について②

✓ PCV高いとuNa低い

血管内ボリュームの減少→糸球体濾過量の減少→Na再吸収量増加→uNa低下

✓ sCl低いとuNa低い

sClはsNaよりもNa-K-Cl共輸送体の活性に与える影響が大きい

Bellino MC, Massari F, Albanese M, et al. 2021

低Cl血症→Na-K-2Cl共輸送体活性化→Clと共にNa再吸収量増加→uNa低下

uNa測定までの時間に結構幅があるけど…

- ✓ uNa測定までの時間にばらつきが大きい
- ✓ Indexフロセミドの前のフロセミド ivも症例によりバラバラ

ポイント

このように細かく統一されていない条件下でも
uNaとTimeO₂、DCSO₂の間に相関があった



制約が少ないので臨床的にむしろ使いやすいのでは？

Limittation



経時的なuNa測定をしていない



心疾患の重症度を考慮していない



併発疾患について考慮していない i.e 上部気道疾患



uNaを測定するかは主治医次第→セレクションバイアスがある可能性



単一施設での研究



主治医がuNaの数値に対しどれほど理解があり、どのように対処したかが不明

上記項目について考慮して計画されたprospective study実施が望まれる

結論



急性うっ血性心不全と診断された犬において、
フロセミド静脈投与後のuNaは治療効果と相関した



高PCV・高sCL・自宅で利尿剤を経口投与していることは
uNaが低いことを予想させる項目であった

本論文の情報を当院でどのように役立てるか



ルーチンで全頭測定すべきとは思わない

- ・呼吸状態が悪い症例での採尿がhigh risk
- ・利尿剤投与歴がない犬は大抵効く印象



高PCV・高CL・自宅で利尿剤を経口投与している症例では測定を検討

- ・uNa低い→他のNa排泄薬（ハンプ等）を検討
- ・最初からハンプでも良いのでは…



フロセミド効いてる？という症例で測定してみる

- ・年に数頭思ったような治療効果が得られない症例がいる印象
- ・診断が違う？単純に治療反応が悪い？の判断に使用できそう



使う機会は限られるが有用な知識だと考えています