

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09066

研究課題名(和文) 神経電気刺激法による腎動脈アブレーションの至適通電部位同定と術中焼灼効果の評価

研究課題名(英文) Electrical nerve stimulation-guided renal artery ablation to determine optimal ablation site and evaluate therapeutic effects during the operation

研究代表者

池主 雅臣 (Chinushi, Masaomi)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：40303151

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：腎動脈アブレーションを難治性高血圧と重症不整脈の治療に応用するために基礎研究を施行した。腎動脈に電極カテーテルを挿入して神経電気刺激を行うと、血圧と心拍数の上昇、心室不整脈の誘発が観察された。神経電気刺激に対する反応には部位特異性と個体差があり、遠位腎臓側は近位大動脈側よりも反応が顕著となる傾向にあった。腎動脈高周波アブレーションを行うと神経電気刺激による昇圧反応・不整脈誘発反応は抑制された。20Wと25Wの短時間通電はほぼ同等の効果であったが、25Wでは血管損傷が顕著となった。15Wの短時間通電は効果が低下する傾向にあった。10Wの長時間通電は20W短時間通電と同等の効果であった。

研究成果の概要(英文)：This study was performed to study the role of renal artery radiofrequency (RF) ablation as a therapeutic option for drug-refractory hypertension and malignant ventricular arrhythmia (VA). The main findings obtained from the project are as follows. (1) Before ablation, electrical nerve stimulation (ENS) from the renal artery augmented BP and induced VA. (2) Responses to the ENS showed site specific differences, and the most sensitive site was usually located at the distal portion of the renal artery. (3) RF ablation inhibited ENS-related BP augmentation and VA induction. Similar therapeutic effects were observed between short applications of 20 and 25W, but vascular injury was more apparent with 25W application. Short application of 15W was less effective and created only minor vascular injury. Longer application of 10W had similar therapeutic effects and less vascular injury as compared to short application of 20W.

研究分野：循環器内科学

キーワード：高血圧 不整脈 自律神経 カテーテルアブレーション

1. 研究開始当初の背景

高血圧が致死疾患(心臓・脳・腎臓など)の発症を助長することは明らかで、質の高い健康を維持するためには血圧を至適に維持することが重要である。しかし作用機序の異なる多くの降圧薬を用いても十分な血圧降下をえることができない症例が少なからず経験される。(腎自律神経系の高周波カテーテルアブレーション)はこのような難治性高血圧の新しい非薬物療法として考案され(Lancet 2009, Kurum H et al)、これまでの海外の報告では(Lancet 2014; Symplicity HTN-1, Circulation 2012; Symplicity HTN-2)、この治療を難治性高血圧症例に施行したところ、長期にわたって降圧効果が見られ合併症も少ないことが報告されていた。しかしより厳密なプロトコルで施行した研究で(NEJM 2014; Symplicity NTN-3)期待された降圧効果が得られなかったことが報告されて本治療法に疑問が投げられた。Symplicity NTN-3で期待された効果が得られなかった理由は、腎自律神経調節機構に関する不十分な理解とアブレーション手技の不確かさにあると考えられる。(腎自律神経系の高周波カテーテルアブレーション)は自律神経興奮が関与する様々な疾患に応用され、良好な効果も報告されているが、重症心室不整脈治療への応用は限定的である。

2. 研究の目的

(腎自律神経系の高周波カテーテルアブレーション)の臨床応用を目指し、以下についての実験的検証を目的とした。

- (1) 至適通電部位と腎自律神経の焼灼効果を、術中に定量評価できる手法を確立する。
- (2) 腎自律神経を適切に焼灼するアブレーションモード(通電部位・至適エネルギー・通電方法)を構築する。
- (3) 腎動脈アブレーションを自律神経興奮が関与する重症不整脈(electrical storm等)治療に応用する手法を構築する。

3. 研究の方法

実験方法：当該施設の動物実験倫理委員会の承認を得た後、ビーグル犬を用いて研究を行った。十分な静脈麻酔下に人工呼吸管理を行い、生体モニターで心拍と血圧を観血的に測定し、装着した体表心電図で不整脈を観察した。心拍変動のスペクトラム解析で心臓自律神経興奮を分析した。透視装置を用いて神経電気刺激を行う10極電極カテーテル、高周波通電を行うアブレーションカテーテルを大腿動脈から腎動脈へ挿入した。大腿静脈からは造影力カテーテルを挿入して選択的採血に用いた。神経電気刺激(5-15mA)はパルス波形等を任意に変更できる装置を用いた。10極電極カテーテルの電極を切り替える方法で、腎動脈遠位側から大動脈近位側にかけて神経電気刺激を順次行い、腎自律神経の推定分布図を作成した。高周波通電は臨床不

整脈治療の経験をもとに、温度・インピーダンスを監視して施行する。血管内腔からの通電となるため、深部組織の焼灼に優れるイリゲーションカテーテルを選択した。

(1) 腎動脈からの神経電気刺激：腎動脈に挿入した10極電極カテーテルから順次電気刺激を行い、刺激部位ごとの昇圧速脈反応、心臓自律神経興奮の変化を測定した。神経体液因子を併せて測定した。

(2) 腎動脈内からの高周波カテーテルアブレーション：カテーテルアブレーションはオープンイリゲーションシステムを用いて腎動脈中枢側に施行した。通電中はカテーテル温度とインピーダンスを連続監視した。通電モードは30秒間通電を3種類の出力(15W, 20W, 25W)で行い、120秒間通電は10W出力で行った。高周波カテーテルアブレーション後に、神経電気刺激のプロトコルを繰り返し、昇圧速脈反応と自律神経指標の変化から、腎神経系に対する治療効果を検証した。

(3) 病理組織学的評価：血行動態評価と電気生理学検査のプロトコル終了後、左右の腎臓を腎動静脈とともに摘出してホルマリン固定した。その後に染色標本を作製して病理組織学的な分析を行った。神経組織はneurofilament染色で観察した。

4. 研究成果

(1) 研究結果

神経電気刺激による血圧・脈拍の変化：腎動脈内からの神経電気刺激を行うと、15-30秒の時間経過で昇圧速脈反応が観察され、刺激出力を上昇させると心室不整脈が誘発された(図1)。神経電気刺激を中止すると数分の経過でベースラインに復した。この昇圧反応は左右どちらの腎動脈においても同様に観察された。神経電気刺激に対するこれらの反応には部位特異性がみられ、個体差はあるものの、末梢腎臓側での反応は中枢大動脈の反応よりも顕著な傾向にあった。神経電気刺激による昇圧速脈反応には、心拍変動分析におけるLF/HFの上昇・血中カテコラミンの上昇が付随していたが、神経電気刺激を中止して血圧心拍数がベースラインに復するとこれらの指標も低下した。

高周波カテーテルアブレーション法：腎動脈内からイリゲーションカテーテルを用いて高周波通電を施行した。中枢大動脈側に対する短時間通電(30秒間)は出力上限15W, 20W, 25Wで施行した。通電前後で腎動脈造影を施行したところ、15Wと20Wでは明らかな腎動脈の狭窄・閉塞は認められなかったが、25Wを用いると一部の試験で腎動脈の狭窄が認められた。出力10Wの長時間通電(120秒間)でも一部に軽度の血管狭窄が観察された。

高周波カテーテルアブレーションによる自律神経興奮の修飾：腎動脈カテーテルアブレーション後に腎臓脈内から再度神経電気刺激を施行したところ、アブレーション前に観察された昇圧反応・速脈反応・心室不整脈

誘発・LF/HF と血中カテコラミンの増幅反応はいずれも消失（または減弱）していた（図1）。通電出力別による抑制効果は、20W と25W はほぼ同等であったが、15W ではやや低下する傾向が認められた（図2）。神経電気刺激に対する反応抑制効果は、高周波通電部位だけでなく、より遠位側からの神経電気刺激でも観察された。また高周波通電中の昇圧速脈反応は腎自律神経への焼灼効果を反映すると考えられ、通電後の治療効果を推定する指標となる可能性も示された。これらの結果は、腎動脈中枢側での高周波アブレーションが薬物療法難治症例の治療オプションになり得る可能性を支持したものと解された。

病理組織学的検討：腎自律神経の分布を病理組織学的に検証したところ、神経束が腎動脈の周囲を走行しており、神経分枝が血管表面から外膜・中膜に分布している様子が確認された。また神経束は血管周囲に一樣に分布してはいなかった。短時間通電(30 秒間)では、20W と25W は血管中膜層に至る焼灼傷が観察されたが、15W の効果は概ね内膜層に留まっていた。なおいずれの通電も、血管表面の神経束に対する効果は明らかでなかった。

(2)研究総括：

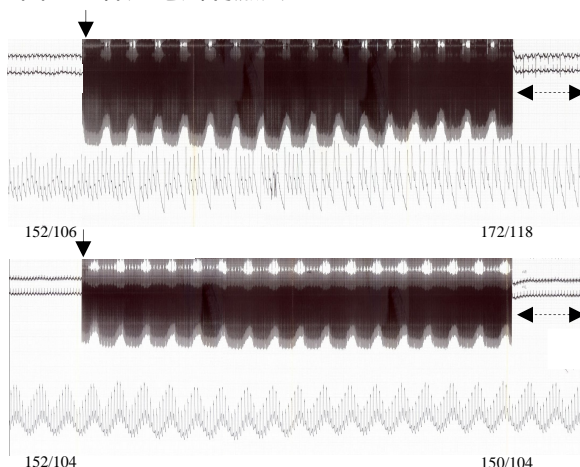
腎自律神経興奮は昇圧・速脈とともに、不整脈源性の亢進にも関与する。

腎動脈周囲の神経分布は一樣でなく、神経電気刺激に対する反応にも部位特異性が見られた。神経電気刺激のモードを適正化する事で、高周波通電の標的部位限定に応用できる可能性がある。

腎動脈内高周波カテーテルアブレーションによる腎自律神経焼灼は、通電モード（出力、通電時間）の適正化を行う事で、安全効果的に施行できると思われる。また神経電気刺激は焼灼効果の判定に応用することが出来ると考えられる。

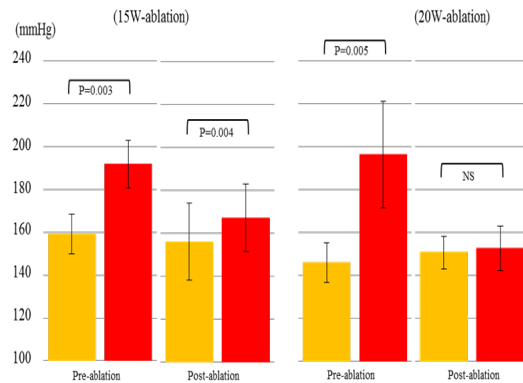
腎自律神経系を介する催不整脈効果は求心性神経興奮が主要な役割を担っており、腎動脈高周波アブレーションは薬物難治症例の治療に応用できる可能性がある。

図1：神経電気刺激法



（説明）上段はアブレーション前の神経電気刺激（矢印実線）。血圧上昇とともに心室期外収縮が見られる（矢印破線）。下段はアブレーション後で昇圧反応と不整脈誘発が抑制されている。

図2 神経電気刺激による昇圧反応



（説明）オレンジボックスは神経電気刺激前、赤ボックスは神経電気刺激後の収縮期血圧を示す。15W アブレーション(左)と20W アブレーションを比較すると、アブレーション前の昇圧反応は同等であるのに対し、アブレーション後は20W アブレーションでの反応が15W アブレーションよりも顕著に抑制されている。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 8 件)

1. Chinushi M, Saitoh O, Watanabe J, Sugai A, Suzuki K, Hosaka Y, Furushima H. Electrode Contact Force-Controlled Bipolar Radiofrequency Ablation: Different Effects on Lesion Size between Dual- and Single-Bath Preparations. *Pacing Clin Electrophysiol.*2017;40(3):223-231. 査読有 doi: 10.1111/pace.12993
2. Otuki S, Hasegawa K, Watanabe H, Katsuomi G, Yagihara N, Iijima K, Sato A, Izumi D, Furushima H, Chinushi M, Aizawa Y, Minamino T. The effects of pure potassium channel blocker nifekalant and sodium channel blocker mexiletine on malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Electrocardiol.*2017;50(3):277-281 査読有 doi: 10.1016/j.jelectrocard.2016.09.005
3. Tagawa M, Ochiai Y, Nakamura Y, Furushima H, Chinushi M. Sustained ventricular tachycardia developed following successful ablation of target idiopathic left ventricular premature complexes. *Int J Cardiol.* 2016;222:686-8. 査読有 doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.042

4. Chinushi M, Suzuki K, Saitoh O, Furushima H, Iijima K, Izumi D, Sato A, Sugai M, Iwafuchi M. Electrical stimulation-based evaluation for functional modification of renal autonomic nerve activities induced by catheter ablation. *Heart Rhythm* 2016;13(8):1707-15 査読有 doi: 10.1016/j.hrthm.2016.04.021.
 5. Tagawa M, Ochiai S, Nakamura Y, Sato A, Chinushi M. Secondly ECG recordings in the emergency room revealed Garenoxacin-induced abnormal QT interval prolongation. *Heart Vessels*. 2016;31(7):1200-5. 査読有 doi: 10.1007/s00380-015-0693-x.
 6. 池主雅臣, 鈴木克弥、齋藤修、大矢佳奈、飯嶋賢一、佐藤光希、和泉大輔、須貝美佳、古嶋博司. 血圧調整における左右腎交感神経興奮の役割.(実験モデルの神経電気刺激と高周波アブレーション) *心臓* 2016;48:608-616 査読有
 7. 池主雅臣, 齋藤修、奥田明子、古嶋博司. 器質的心疾患の心室性不整脈と自律神経興奮 *心電図* 2016;36:31-37 査読有
 8. Iijima K, Chinushi M, Saitoh O, Hasegawa K, Sonoda K, Yagihara N, Sato A, Izumi D, Watanabe H, Furushima H, Aizawa Y, Minamino T. Frequency characteristics and associations with the defibrillation threshold of ventricular fibrillation in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Intern Med*. 2015;54(10):1175-82. 査読有 doi: 10.2169/internalmedicine.54.3113.
- [学会発表](計 15 件)
1. Chinushi M, Saitoh O, Watanabe J, Sugai A, Furushima H. Renal sympathetic nerve as a therapeutic target for ventricular arrhythmia; electrical nerve stimulation and radiofrequency ablation in an experimental. The 82th Annual scientific meeting of the Japanese circulation society. 2018/3/23 大阪国際会議場 (Osaka)
 2. Saitoh O, Watanabe J, Sugai A, Furushima H, Chinushi M. Electrophysiological characteristics of the therapy-resistant ventricular arrhythmias developed in hypothermic condition. The 82th Annual scientific meeting of the Japanese circulation society. 2018/3/25 大阪国際会議場 (Osaka)
 3. Watanabe J, Saitoh O, Sugai A, Furushima H, Chinushi M. Cooling temperature dependent change in myocardial conduction and repolarization; biphasic effects on ventricular arrhythmias. The 82th Annual scientific meeting of the Japanese circulation society. 2018/3/25 大阪国際会議場 (Osaka)
 4. Saitoh O, Chinushi M. Electrical nerve stimulation guided renal autonomic nerve ablation. APHRS/JHRS2017. 2017/9/16 パシフィコ横浜 (Yokohama)
 5. Watanabe J, Chinushi M. Dose-dependent effects of bepridil for the treatment of ventricular arrhythmias associated with enhanced cardio-sympathetic activity. APHRS/JHRS2017. 2017/9/16 パシフィコ横浜 (Yokohama)
 6. Chinushi M, Saitoh O, Watanabe J, Sugai A, Furushima H. Bepridil has therapeutic effects for cardio-sympathetic activity induced ventricular arrhythmia without affecting autonomic balance while preserving hemodynamic responses by sympathetic stimulation. The 81th Annual scientific meeting of the Japanese circulation society. 2017/3/17 金沢国際会議場 (Kanazawa)
 7. Chinushi M, Saitoh O, Watanabe J, Sugai A, Furushima H. Arrhythmogenesis in enhanced renal sympathetic activity and therapeutic option of the proximal renal artery ablation for life-threatening ventricular arrhythmias. The 81th Annual scientific meeting of the Japanese circulation society. 2017/3/17 金沢国際会議場 (Kanazawa)
 8. Saitoh O, Watanabe J, Sugai A, Suzuki K, Yukio H, Furushima H, Chinushi M. Bipolar ablation using longer delivering time vs. higher energy. The 81th Annual scientific meeting of the Japanese circulation society. 2017/3/19 金沢国際会議場 (Kanazawa)
 9. 渡辺順也、齋藤修、菅井綾里、鈴木克弥、藤原直士、古嶋博司、池主雅臣. 低温負荷による不整脈基盤の誘導(低体温療法模倣モデルを用いた検討) 第 81 回日本循環器学会学術集会 2017/3/19 金沢国際会議場 (Kanazawa)
 10. Saitoh O, Watanabe J, Sugai A, Suzuki K, Chinushi M. Establishment of additional electrical parameters for safely and effectively performing bipolar radiofrequency ablation. The 9th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 2016/10/14 ソウル国際会議場 COEX 韓国ソウル
 11. Chinushi M, Saitoh O, Watanabe J, Sugai A, Hosaka Y. Force-control bipolar radiofrequency ablation under monitoring of dv/dt and integral value of impedance decrement. The 9th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 2016/10/15 ソウル国際会議場 COEX 韓国ソウル
 12. Saitoh O, Suzuki K, Oya K, Sugai A, Watanabe J, Chinushi M. Different depth effects of bipolar catheter ablation between

the endocardial and epicardial myocardium.
第 63 回日本不整脈心電学会学術大会 平成 28 年 7 月 15 日 札幌国際会議場 札幌

13. Chinushi M., Saitoh O, Suzuki K, Oya K, Sugai A, Watanabe J. Cervical sympathetic nerve and renal autonomic nerve interventions and supplemental effects of bepridil for the treatment of ventricular arrhythmias. 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会 平成 28 年 7 月 15 日 札幌国際会議場 札幌
14. Chinushi M., Saitoh O, Suzuki K, Oya K, Sugai A, Iwafuchi M. Functional modification of renal autonomic nerve activity. The 80th annual scientific meeting of the Japanese circulation society. 2016/3/18 仙台国際会議場 Sendai
15. Chinushi M., Saitoh O, Suzuki K, Oya K, Sugai A, Iwafuchi M. Catheter-based renal nerve ablation: Interaction between left and right side activity estimated by electrical nerve stimulation and RF Ablation. The 79th annual scientific meeting of the Japanese circulation society. 2015/4/24 大阪国際会議場 Osaka

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池主 雅臣 (Chinushi, Masaomi)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号：40303151

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

岩淵 三哉 (Iwafuchi, Mituya)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：70143766

(4) 研究協力者

()