

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591036

研究課題名(和文)高周波イリゲーションカテーテル焼灼法による心腎自律神経系の機能と構造修飾の検証

研究課題名(英文)Hemodynamic and histological effects of catheter ablation to renal artery

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) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題は(腎自律神経系の高周波アブレーション)を安全・効果的に施行するための知見を得るために施行した。アブレーション前に腎動脈内から神経電気刺激を行うと、血圧・心拍数・LF/HF・カテコラミンが上昇した。腎動脈アブレーション後は、神経電気刺激による昇圧反応等は抑制された。腎動脈内からの20W通電では造影上の血管損傷は生じなかったが、組織学的に検討すると腎動脈に中等度の損傷が認められた。しかし腎動脈表面に分布する太い神経束の損傷は明らかでなかった。以上より、神経電気刺激法は腎自律神経系の高周波アブレーションの焼灼効果・エンドポイントを評価する指標に応用できる可能性があると結論した。

研究成果の概要(英文)：To study the role of the renal autonomic nerves and of radiofrequency (RF) ablation of the renal artery in the regulation of blood pressure (BP), we performed an experimental study. The main findings obtained from the project were as follows. (1) Before ablation, electrical nerve stimulation (ENS) of either renal artery increased BP and heart rate. ENS also augmented LF/HF and serum adrenaline. (2) After ablation, ENS-induced augmentation of BP, LF/HF and serum adrenaline were markedly attenuated. (3) Although angiographic damage was not observed, RF ablation at 20W created mild injuries in the renal artery and in the terminal nerves distributed in the renal artery. Structural damage was not apparent in the autonomic nerve running on the renal artery surface. In conclusion, ENS in the renal artery increases BP via an increase in central sympathetic nervous activity. This response could be used to determine the target ablation site and endpoint of renal artery RF ablation.

研究分野：循環器内科学

キーワード：高血圧 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

(1)高齡化社会を迎えた本邦では高血圧に罹患する症例が 3300 万人にのぼり、症例数は今後も増加するとされる。高血圧が致死疾患の発症(心臓・脳・腎臓など)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。しかし多種の薬剤を用いても十分な血圧降下をえることができない現実が日常臨床では経験される。(腎自律神経系への高周波カテテルアブレーション)は新しい高血圧の非薬物療法として考案され(Lancet 2009)、海外でこの治療法を多剤抵抗性(3種類以上)の高血圧症例に施行したところ、3ヶ月後の収縮期/拡張期血圧はそれぞれ 21/10mmHg 低下し、その後も長期的に降圧効果がえられたことが発表された。

(2)本邦でも(腎神経系への高周波カテテルアブレーション)の臨床応用に向けての準備が始められた。腎自律神経系への高周波カテテルアブレーションは薬剤抵抗性の高血圧症例の新たな治療として有望であるが、降圧の機序、高周波カテテルアブレーションの安全性、腎血管周辺組織の病理組織学的変化、治療後の自律神経興奮の修飾、などに関する基礎的知見が十分でなく、臨床応用する際の問題となる。

2. 研究の目的

高血圧の新しい非薬物治療法である(腎自律神経系への高周波カテテルアブレーション)が安全かつ有益に臨床応用できるように、以下の事項を検証することを目的に実験を施行した。

- (1)腎神経系が血行動態と全身の自律神経興奮を調節する機序を検証する。
- (2)腎自律神経系への高周波カテテルアブレーション治療の安全性・治療効果を検証する。
- (3)腎血管周辺組織の病理組織学的検討から安全性の高いアブレーションモードを構築する。

3. 研究の方法

実験方法：ビーグル犬を静脈麻酔下に人工呼吸管理を行った。生体モニターで心拍と血圧を観血的に測定し、装着した体表面心電図の心拍変動スペクトラム解析から心臓の自律神経興奮を分析した。透視装置を用いてオープンイリゲーションカテテルおよび血管造影カテテルを大腿動脈から腎動脈に挿入した。大腿静脈のシースから下大静脈の採血を行なった。

(1)腎動脈からの神経電気刺激法：左右どちらか一方の腎動脈に挿入したイリゲーションカテテル先端から双極電気刺激を行い、血圧・心拍数とともに、心臓自律神経興奮の変化を心拍変動スペクトラム解析で検証した。電気刺激は臨床例の心房細動カテテルアブレーションで神経節刺激をする際に用

いるモードを用いた。神経電気刺激の前後において、アドレナリン・ノルアドレナリン等の神経体液性因子を測定した。反対側の腎動脈にイリゲーションカテテルを挿入して同様のプロトコルを繰り返した。

(2)腎動脈内からの高周波カテテルアブレーション：カテ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、左右いずれかの腎動脈を選択して施行した。オープンイリゲーションシステムを用いることで、ビーグル犬の腎動脈内から効果的に高周波通電を行うことができた。高周波通電はカテテル温度とインピーダンスの連続監視で行った。オープンイリゲーションフローは(30ml/min)で行なった。

(3)中枢性自律神経調節に対するカテテルアブレーションの効果：腎動脈からの高周波カテテルアブレーション後に、腎神経電気刺激プロトコルを繰り返し、血圧・心拍反応と自律神経興奮の解析から、腎神経系に対するアブレーション効果を検証した。

(4)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：アブレーションカテテルを介して腎動脈内からの神経電気刺激を行うと、20-30秒の時間経過で血圧は徐々に上昇した(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。昇圧・復元の時間経過は星状神経節(交感神経)に電気刺激を加えた時と類似していた。

血圧上昇に付随する自律神経指標の変化：神経電気刺激による昇圧反応には以下の現象が伴っていた。すなわち、速脈現象・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認められた。神経電気刺激を中止して血圧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テルを用いて高周波通電を施行した。出力上限 20W で 30秒間の通電を施行した。通電前後で腎動脈造影を施行したところ、明らかな腎動脈の狭窄・閉塞は認められなかった。一部の実験で 25W 通電を行ったところ、血管造影に腎動脈の狭窄が認められた。

高周波カテテルアブレーションによる自律神経興奮の修飾：腎動脈カテテルアブレーション後に腎臓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・LF/HF と血中カテコラミンの増幅反応はいずれも消失

していた(図2)。しかしアブレーション処理をしていない対側の腎動脈に神経電気刺激を加えたところ、アブレーション前と同様の昇圧反応が誘発された。

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(図3)。また神経束は血管周囲に一樣に分布してはいなかった。今回用いた条件設定での高周波通電は、腎動脈の中膜・外膜に分布する神経分枝にある程度の焼灼効果を示したが、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：

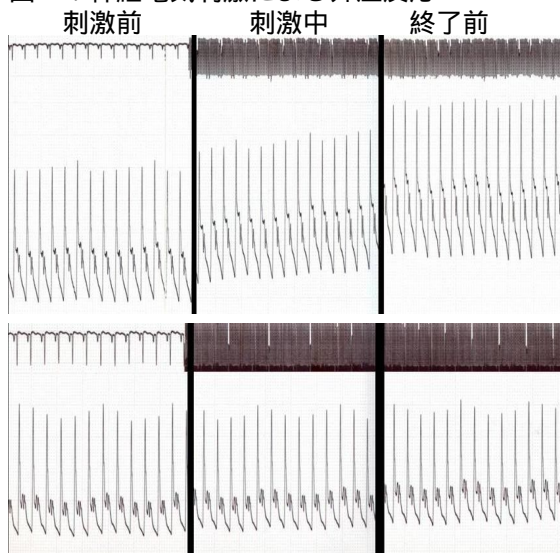
腎自律神経系は血圧調節に重要な役割を担っている。

腎動脈内からの神経電気刺激は、少なくとも求心性神経線維を介して神経中枢を興奮させ、全身の交感神経緊張を伴った昇圧反応に寄与する。

腎動脈内からの高周波カテーテルアブレーションは出力調整を行う事で造影上の血管損傷を与えることなく神経電気刺激による昇圧反応を抑制できる。

神経電気刺激法は、腎自律神経系の高周波カテーテルアブレーションの焼灼効果・エンドポイントを評価する指標に応用できる可能性がある。

図1：神経電気刺激による昇圧反応

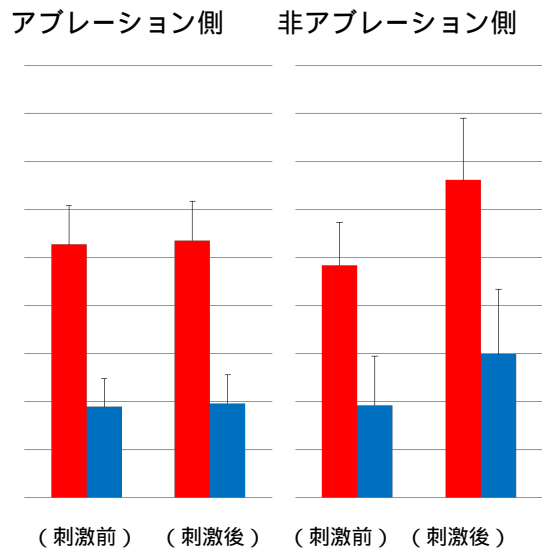


(説明)

上段は高周波アブレーション前でそれぞれのパネルの血圧は162/72 mmHg, 172/94 mmHg, 198/106 mmHg。下段は高周波アブレーション後でそれぞれのパネルの血圧は136/58 mmHg, 136/58 mmHg, 138/64 mmHg

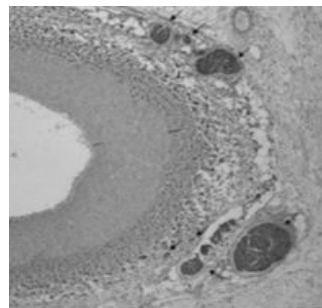
腎動脈アブレーション後は神経電気刺激による血圧上昇と速脈化が消失している。

図2 神経電気刺激による昇圧反応



赤ボックスは収縮期血圧、青ボックスは拡張期血圧を示す。アブレーションを行わなかった側(右)で神経電気刺激を行うと、収縮期血圧と拡張期血圧ともに上昇反応を示した。アブレーションを行った側(左)では、神経電気刺激による昇圧反応は著明に抑制されていた。

図3 腎動脈自律神経の形態



腎動脈周囲には自律神経束(矢印表示)が不均一に走行している。

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 5 件)

1. Aizawa Y, Sato M, Ohno S, Horie M, Takatsuki S, Fukuda K, Chinushi M, Usui T, Aonuma K, Hosaka Y, Haissaguerre M, Aizawa Y. Circadian pattern of fibrillatory events in non-Brugada-type idiopathic ventricular fibrillation with a focus on J waves. Heart Rhythm 2014;11(12):2261-6. 査読有 doi: 10.1016/j.hrthm.2014.08.022
2. Chinushi M, Izumi D, Iijima K, Suzuki K, Furushima H, Saitoh O, Furuta Y, Aizawa Y, Iwafuchi M. Blood pressure and autonomic

responses to electrical stimulation of the renal arterial nerves before and after ablation of the renal artery. Hypertension 2013;61(2):450-6. 査読有 doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00095.

3. Aizawa Y, Chinushi M, Hasegawa K, Naiki N, Horie M, Kaneko Y, Kurabayashi M, Ito S, Imaizumi T, Aizawa Y, Takatsuki S, Joo K, Sato M, Ebe K, Hosaka Y, Haissaguerre M, Fukuda K. Electrical storm in idiopathic ventricular fibrillation is associated with early repolarization. J Am Coll Cardiol 2013;62(11):1015-9. 査読有 doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.030.
4. Chinushi M, Iijima K, Sato A, Furushima H. Short-coupling premature ventricular complexes from the left ventricle triggered isoproterenol-resistant electrical storm in a patient with Brugada syndrome. Heart Rhythm 2013;10(6):916-20 査読有 doi: 10.1016/j.hrthm.2013.01.020.
5. Furushima H, Shimohata T, Nakayama H, Ozawa T, Chinushi M, Aizawa Y, Nishizawa M. Significance and usefulness of heart rate variability in patients with multiple system atrophy. Mov Disord 2012;27(4):570-4. 査読有 doi: 10.1002/mds.24929.

〔学会発表〕(計 12 件)

1. Chinushi M, Furushima H. Symposium 11. Arrhythmias in various disease: lesson from animal model. The 29th annual meeting of the Japanese heart rhythm society. 2014/7/24 ザ・プリンスパークタワー東京 (Tokyo)
2. Chinushi M, Izumi D, Iijima K, Suzuki K, Saito O, Furushima H, Satoh A, Tanaka Y, Iwafuchi M. Catheter-based renal autonomic nerve ablation: implication of discrepant results between electrical nerve stimulation induced hemodynamic response and histological examinations. The 78th Annual scientific meeting of the Japanese circulation society. 2014/3/21-23 東京フォーラム (Tokyo)
3. Chinushi M, Hosaka Y, Saitou O, Suzuki K, Yano T, Iwafuchi M. Bipolar and sequential unipolar radiofrequency ablation for the treatment of tachyarrhythmias originating from deep intramyocardial origin. The 78th Annual scientific meeting of the Japanese circulation society. 2014/3/21-23 東京フォーラム (Tokyo)
4. 池主雅臣. 高周波カテーテルアブレーションによる腎自律神経の機能組織学的修飾. 日本不整脈学会カテーテルアブレーション関連秋季大会 2013. 2013/11/1-3 パシフィコ横浜 (横浜)
5. 池主雅臣, 鈴木克弥, 齋藤修, 飯嶋賢一,

和泉大輔, 佐藤光希, 古嶋博司, 南野徹, 岩淵三哉. 神経電気刺激と高周波通電による腎動脈自律神経興奮への介入. 第30回日本心電学会学術集会 2013/10/11-12 リンクステーションホール青森 (青森)

6. Chinushi M. Role and effects of supplemental treatments for electrical storm. The 28th annual meeting of the Japanese heart rhythm society. 2013/7/4-6 グランドプリンスホテル新高輪 (Tokyo)
7. 齋藤修, 池主雅臣, 鈴木克弥, 大矢佳奈, 杉浦広隆, 阿部暁, 樋口浩太郎, 大塚英明. 自律神経興奮の不整脈源性. 第33回日本ホルター・ノンインベシブ心電学 2013/6/8 品川グランドセントラルタワー (東京)
8. Chinushi M, Izumi D, Iijima K, Suzuki K, Saito O, Honma H, Satoh A, Furushima H, Iwafuchi M. Site-specific differences in the renal nerve stimulation-induced blood pressure response and histological effects of radiofrequency renal artery ablation. The 77th Annual scientific meeting of the Japanese circulation society. 2013/3/15-17 パシフィコ横浜 (Yokohama)
9. 齋藤修, 池主雅臣, 鈴木克弥, 大塚英明, 樋口浩太郎, 阿部暁, 杉浦広隆. 自律神経興奮と心室再分極の関与. The 77th Annual scientific meeting of the Japanese circulation society. 2013/3/15-17 パシフィコ横浜 (Yokohama)
10. Chinushi M, Izumi D, Iijima K, Suzuki K, Furushima H, Aizawa Y, Iwafuchi M. Hemodynamic responses and histological effects of radiofrequency catheter ablation to renal artery sympathetic nerve. American Heart Association 2012/11/6-9 Los Angeles (USA)
11. Iijima K, Sato A, Izumi D, Watanabe H, Furushima H, Chinushi M. Correlation between defibrillation threshold and dominant frequency of ventricular fibrillation. American Heart Association 2012/11/6-9 Los Angeles (USA)
12. 齋藤修, 池主雅臣, 杉浦広隆, 阿部暁, 樋口浩太郎, 大塚英明. 心室再分極指標に対する自律神経興奮の関与. ホルター心電図を用いた検討. 日本心電学会. 2012/10/11-12 幕張メッセ (千葉)

〔図書〕(計 2 件)

1. 齋藤修, 池主雅臣. 高血圧に対する腎動脈交感神経アブレーション (p 179 - 186). 不整脈治療 update. アブレーション治療戦略の新たな段階. 第一巻. 奥村謙・井上耕一・多田浩・山下武志・池田隆徳 編集. 医薬ジャーナル社 2014年8月10日発行
2. 齋藤修, 池主雅臣. 腎デナベーション. 新展開はあるか? 手術中に治療効果を

予測できるか？ 循環器内科
2014;74:40-43 科学評論社 2014年7
月28日発行

〔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：
出願年月日：
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