

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08234

研究課題名(和文) 経皮経後腹膜的腎交感神経ラジオ波焼灼術～新たな高血圧治療への検討～

研究課題名(英文) Percutaneous transperitoneal renal sympathetic denervation by radiofrequency ablation - a new method for the treatment of hypertension

研究代表者

山本 晃 (Yamamoto, Akira)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：60419695

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：腎動脈外からラジオ波(RFA)で交感神経徐神経術を行う実験を行った。安全性は、腎n=14に対し、1側の穿刺で出血が認められた(1/14(7%))。3個(3/14(21%))の右腎に水腎症が認められた。術前と1か月後には有意なクレアチニンの低下($p=0.02$)が認められた。経過中腎梗塞を疑う像は認めなかった。また最終3か月時の血管造影で血管の狭窄像は14本ともに認めなかった。効果はノルアドレナリンは、術前と比較し3か月後に有意な低下を認めた($p=0.03$)。血圧は1か月、3か月と有意な低下を認めた(それぞれ $p<0.03$)。RFAによる腎交感神経除神経術の有効性・安全性を示唆するにとどまった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

カテーテルによる腎交感神経除神経術の代わりにラジオ波焼灼術(RFA)による徐神経術を行った。14個の腎のうち、1個の焼灼後に出血が認められた。3個の右腎には術後水腎症が認められた。3か月後の腎機能は有意に低下していた。腎梗塞や3か月後に血管の狭小化は認めなかった。ノルアドレナリンは術後3か月で有意な低下を認めた。血圧は、1か月、3か月と低下を認めた。これらの結果からは、RFAによる腎交感神経除神経術は高血圧の新たな治療として安全で有効であることが示唆されたが、さらなる検討が必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：Experiments were conducted on a method of radiofrequency ablation (RFA) from outside the renal artery.

Safety: (1) Hemorrhage was observed after 1 side puncture (1/14 (7%)) for n=14 number of kidneys; 3 (3/14 (21%)) right kidneys showed hydronephrosis; (2) There was a significant decrease in creatinine ($p=0.02$) between preoperatively and 1 month postoperatively. There was no evidence of renal infarction during the course of the procedure. Angiography at the final 3 months showed no evidence of stenosis in any of the 14 arteries. The serum noradrenaline was significantly lower at 3 months compared to the preoperator ($p=0.03$). Blood pressure showed a significant decrease at 1 and 3 months ($p<0.03$, respectively).

The results only suggest the efficacy and safety of renal sympathectomy with RFA.

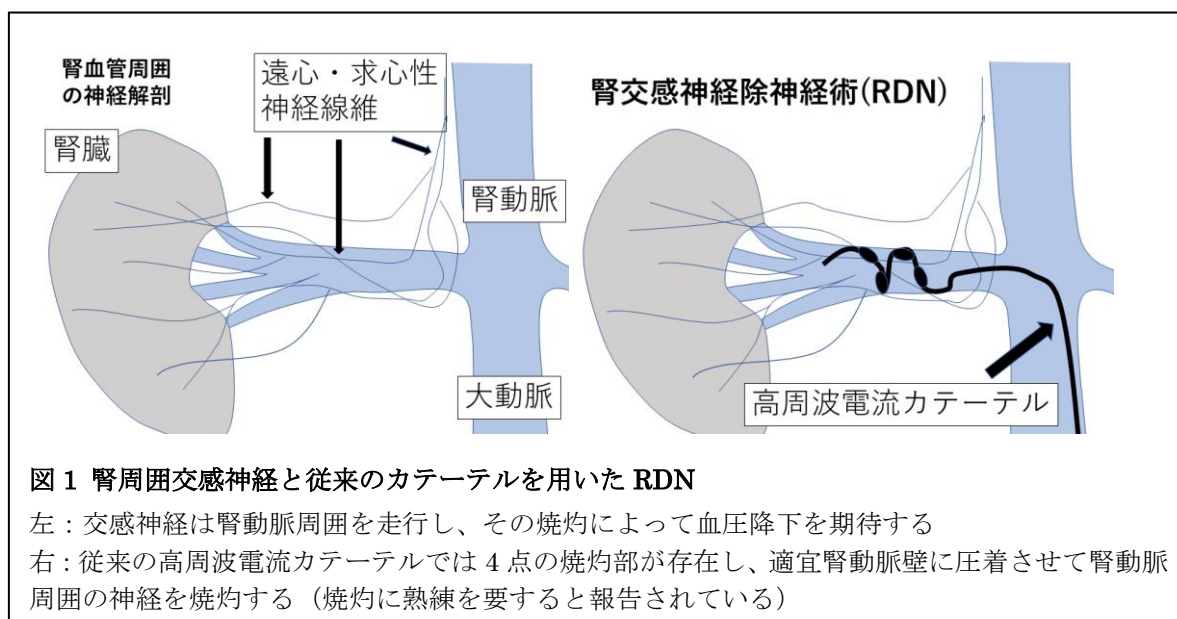
研究分野：放射線医学

キーワード：腎交感神経除神経術 経皮的ラジオ波焼灼術

1. 研究開始当初の背景

(1) **高血圧患者の現状** 高血圧は脳卒中、心臓病、腎臓病の危険因子としてよく知られ、先進国においては成人の 30~40%が罹患、全世界での高血圧患者数は **2025 年には 15 億人を超える**と予測されている。現在、様々な種類の降圧薬が製品化されているが、高リスク高血圧患者を多く含む複数の大規模臨床試験において、**降圧目標を達成できなかった患者の割合は 30~50%**と報告されており、**新たな高血圧治療方法が求められている**。

(2) **腎交感神経除神経術[renal sympathetic denervation(RDN)]の現状** 腎臓には遠心性・求心性の腎交感神経が分布している(図1左)。そのいずれもが腎動脈周囲を走行し、ともに焼灼することにより交感神経の抑制に繋がることが知られている。これらの神経を焼灼する方法として、**腎交感神経除神経術(RDN)**が登場した。RDNは特殊なカテーテルで血管の中から外周の神経を焼灼する方法で(図1右)、2009年の Symplicity HTN-1 試験、その後のランダム割り付けで無処置対照群を設けた Symplicity HTN-2 試験でも良好な降圧効果が示された。また RDN は、**降圧**



だけでなく心不全、心房細動、慢性腎不全患者にも**良好な影響**を与える論文が多数報告され、この手技の潜在的治療効果を示している。その後、高周波電流による RDN デバイス (Medtronic 社製 Symplicity Spyral) の米国での薬事承認取得を目的として、**535 例の大規模な Symplicity HTN-3 試験**が実施された。その結果 **RDN 群とシャム手術群の間で血圧変化に差がない、試験不成功の結果が 2014 年に報告され、現在に至っている**。RDN の適切な適応・施行条件に関する検討や、より効率性の高いデバイスの開発が考えられている。

(3) **ラジオ波焼灼術(pRFA)** pRFA は再径の電極針を体外から直接穿刺し、腫瘍を焼灼する方法である。pRFA は、主に肝癌を対象とし全世界の標準手技となっているが、その特徴は高い腫瘍焼灼率であり、決められた焼灼範囲内で腫瘍の完全焼灼を可能としている。その欠点は Heat-sink effect といわれる 3 mm以上の血管を焼灼できないことではあるが、肝臓だけでなく、CT ガイド下手技の発展とあいまり、肺、腎、骨、軟部腫瘍など様々な部位で腫瘍焼灼に用いられてきた。

2. 研究の目的

(1) pRFA を用いた RDN Symplicity HTN-3 試験の失敗の原因は多くの論文で考察されているが、大きな原因は十分に神経が焼灼できなかったこと・焼灼が行えたか確認する方法がないことが考えられている。腎交感神経は、腎動脈から離れて走行することも多く、28-41%の腎交感神経が **3-4 mm以上の距離をもって走行している**ことが分かっている。カテーテルを用いた RDN は主に血管から **3 mm以内の焼灼が主で、従来の方法では 4 mmを超える場所に存在する多くの腎交感神経を焼灼できない可能性が指摘されている**。これは、腎動脈内から外側に存在する神経を、**腎動脈を傷つけずに内部から焼灼する方法の限界**とも考えられる。

今回の研究では、腎動脈外に存在する神経を腎動脈外から焼灼する極めてシンプルな発想に基づく。RFAの持つ、3mm以上の血管を焼灼できない **Heat-sink effect** という弱点は、**pRFA** を用いた **RDN** では安全の面(血管損傷の回避)で有利

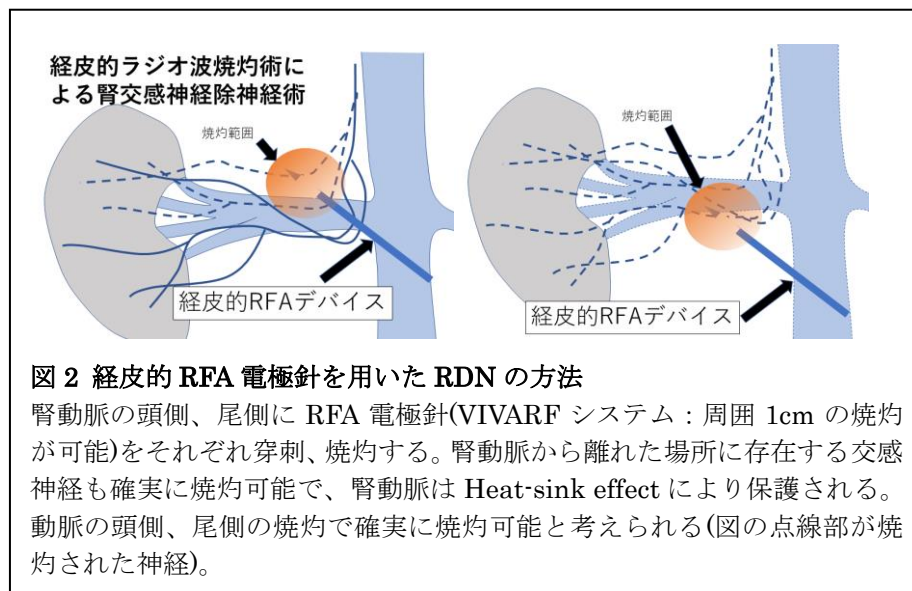


図2 経皮的 RFA 電極針を用いた RDN の方法

腎動脈の頭側、尾側に RFA 電極針(VIVARF システム：周囲 1cm の焼灼が可能)をそれぞれ穿刺、焼灼する。腎動脈から離れた場所に存在する交感神経も確実に焼灼可能で、腎動脈は Heat-sink effect により保護される。動脈の頭側、尾側の焼灼で確実に焼灼可能と考えられる(図の点線部が焼灼された神経)。

に働くことが予想される。具体的な手技として、腎動脈の頭側、尾側に 15mm の焼灼域を持つ pRFA 針を穿刺し、針周囲から 7-8 mm 程度離れた場所まで確実に焼灼することができる。この手技により、不確実であった腎動脈周囲の交感神経を腫瘍を焼灼するような確実さで焼灼し、3mm 以上ある血管(この場合動脈)は温存でき、血圧を低下させることができると考える。

3. 研究の方法

(1)評価項目：動物には犬を用いる。安全性は3日後、1か月後、3か月後に行う採血および CT と、最終経過観察時の血管造影にてそれぞれ腎機能障害、腎梗塞の有無、腎血管の障害を確認する。効果判定は、血圧測定および血中ノルアドレナリンを含むホルモン値の経時的変化を術

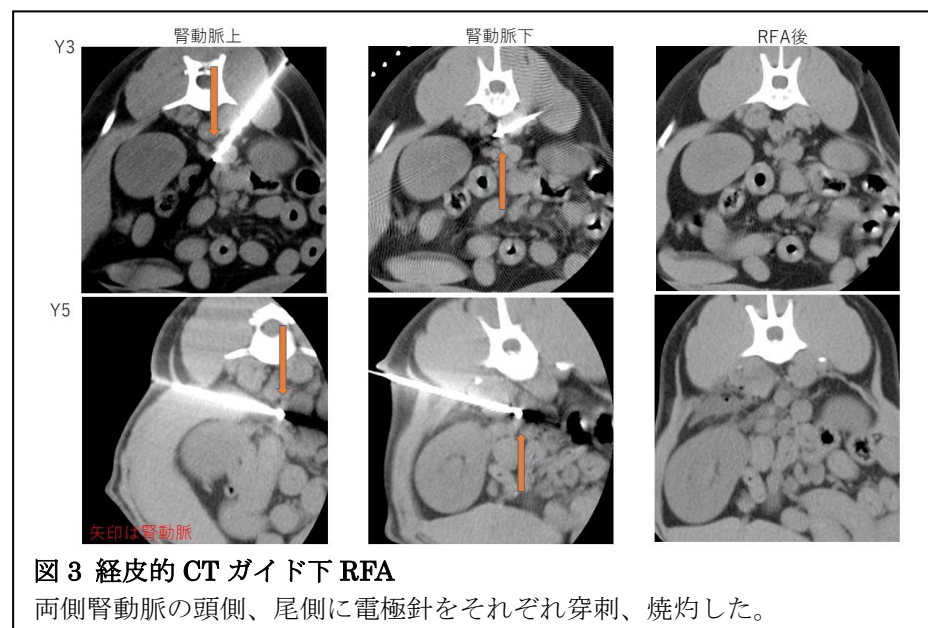


図3 経皮的 CT ガイド下 RFA

両側腎動脈の頭側、尾側に電極針をそれぞれ穿刺、焼灼した。

前、3日後、1か月後、3か月後に測定、屠殺後に腎動脈周囲の神経組織を HE 染色及びマッソントリクローム染色で神経の凝固壊死および腎動脈内膜・中膜の評価を行う。

(2)CT ガイド下 pRFA による交感神経除神経術：CT ガイド下で適宜撮影を行いながら両側腎動脈の頭側、尾側をそれぞれ RFA 針を穿刺(4 回穿刺となる)、穿刺針は周囲の焼灼が可能な VIVARFA システム(VIVA RF generator(STARmed 社))を使用し、5W から徐々に 1分 5W 出力を上げ、ブレイク(焼灼終了の合図)が 2 回得られるまで焼灼を行う。焼灼範囲は 15 mm とする。

4. 研究成果

(1)安全性

①手技による合併症 7頭の犬に両側腎焼灼術を行った(図3)(腎の個数 n=14)が、1側の穿刺で出血が認められた(1/14(7%))。また経過中、3頭(3/14(21%))の右腎に水腎症が認められた。

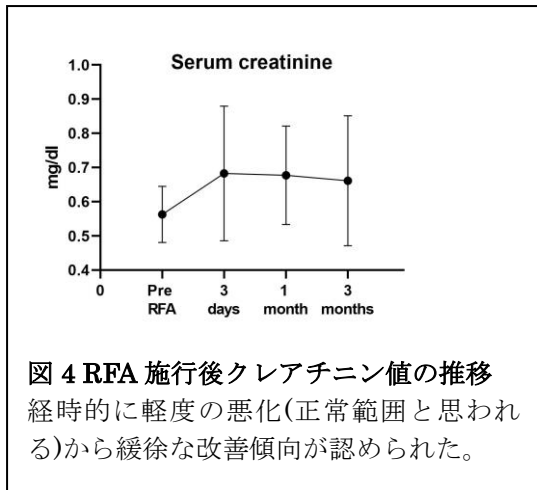


図 4 RFA 施行後クレアチニン値の推移
経時的に軽度の悪化(正常範囲と思われる)
から緩徐な改善傾向が認められた。



図 5 最終確認腎動脈造影

穿刺による出血の原因は、中型動物である犬においては腎動脈周囲に血管が入り込むことが多く、細心の注意を払った穿刺にもかかわらず、出血が起こったものと考えられる。また、右腎に水腎症が認められたが、解剖学的に犬の右腎動脈根部の焼灼を行った際に右尿管が焼灼範囲に入ったことが考えられた。効果を重視し、ラジオ波の焼灼範囲は 15 mm の(片側 7 mm 程度)の焼灼域を設けたが、この影響が考えられた。人間においては腎動脈と右尿管の距離は遠く、問題はないものと思われる。腸管の穿孔は認められなかった。これらの合併症症例を含め、焼灼した犬に死亡例は認めなかった。

②腎機能 7 頭の犬のクレアチニン値を示す。術前と 1 か月後間には有意なクレアチニンの低下 ($p=0.02$) が認められた。これは術後の脱水の影響も考えられるが、上記水腎症による影響も考えられる。

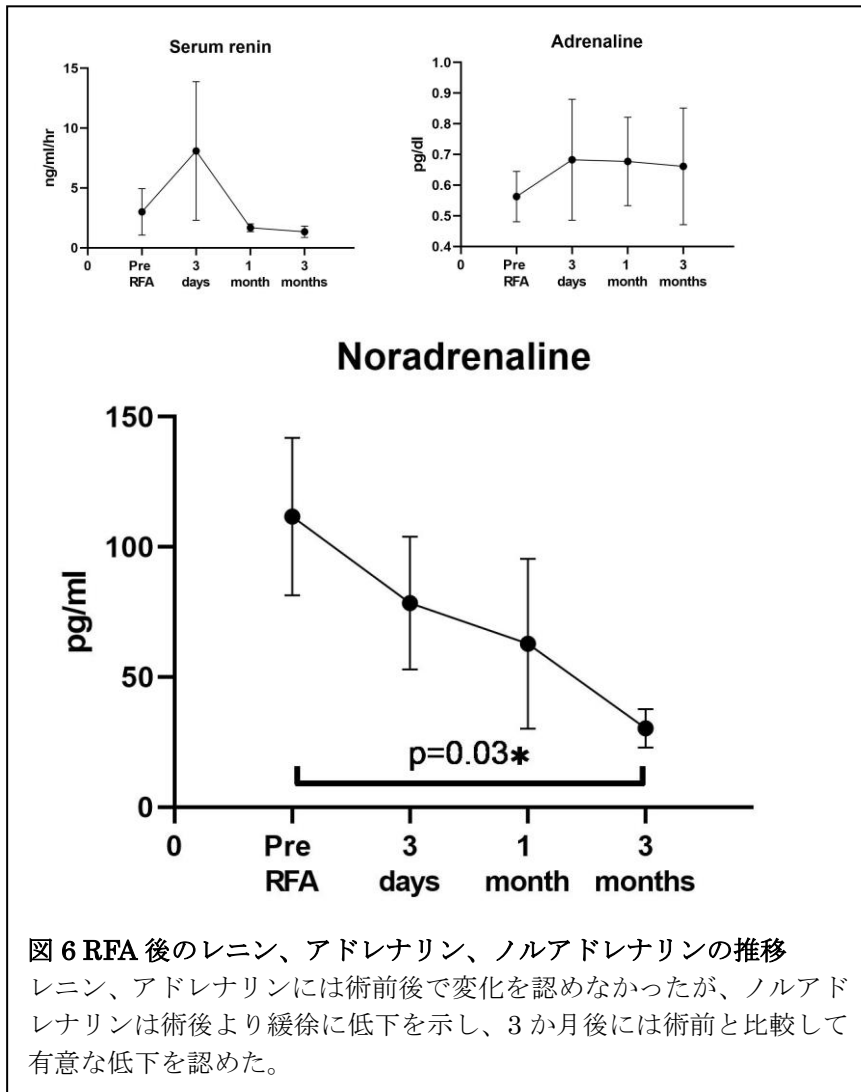


図 6 RFA 後のレニン、アドレナリン、ノルアドレナリンの推移
レニン、アドレナリンには術前後で変化を認めなかったが、ノルアドレナリンは術後より緩徐に低下を示し、3 か月後には術前と比較して有意な低下を認めた。

③腎梗塞、腎動脈狭窄

CT を術後 3 日後、1 か月後、3 か月までそれぞれ 3 回計測したが、腎梗塞を疑う像は認めなかった。また最終 3 か月時の血管造影で血管の狭窄像は 14 本ともに認めなかった (図 5)。

(2) 血中ホルモン値

レニン、アドレナリン、ノルアドレナリン血中濃度を経時的に測定した。レ

ニン、アドレナリンは有意な変化を認めなかったが、ノルアドレナリンは、術前と比較し 3 か月後に有意な低下を認めた ($p=0.03$) (図 6)。

(3) 血圧測定

血圧は周術期の影響を受けたと考えられる 3 日後以外、1 か月、3 か月と有意な低下を認めた (それぞれ $p<0.01$) (図 7)。

(4) 腎周囲交感神経 HE 評価

現在免疫染色中である。予備実験の HE 染色では核の凝縮が認められていた (図 8)。焼灼度合い、分布などについて検討予定である。

(5) 要約

当実験の結果より、腎動脈周囲のラジオ波焼灼術の有効性が示唆された。ただしホルモン値としてはノルアドレナリンのみ低下を示した。過去には全身の血清からのノルアドレナリン低下を示した論文はなく、従来よりも十分な焼灼が行えたことを示唆するが、血圧の低下も含め再度の確認実験が必要である。一方手技は、穿刺は可能であると思われたが、中型動物の犬の解剖学的問題で右腎動脈と右尿管が近く、水腎症がおこり、十分な安全性を示すこともできなかった。RFA による腎交感神経除神経術の有効性・安全性を示唆するにとどまった。豚などの種を変えたより大型動物での追加確認実験が望まれる。

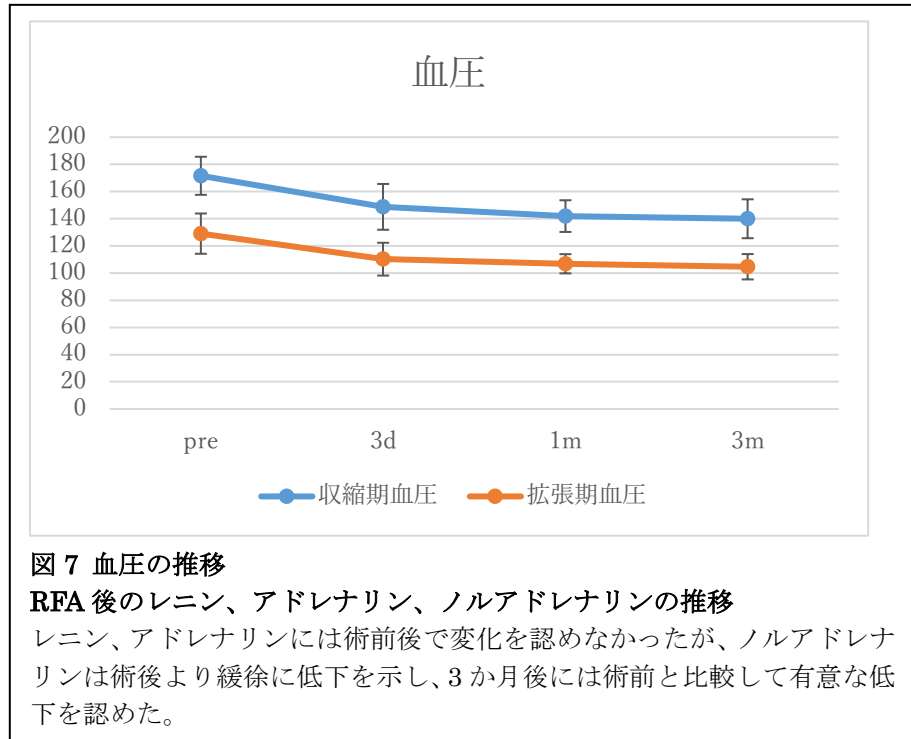


図 7 血圧の推移

RFA 後のレニン、アドレナリン、ノルアドレナリンの推移

レニン、アドレナリンには術前後で変化を認めなかったが、ノルアドレナリンは術後より緩徐に低下を示し、3 か月後には術前と比較して有意な低下を認めた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------