

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 20 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461042

研究課題名(和文) 難治性薬剤抵抗性高血圧に対する革新的な腎動脈交感神経アブレーション法の開発

研究課題名(英文) RENAL DENERVATION: NOVEL THERAPY FOR RESISTANT HYPERTENSION

研究代表者

佐藤 明 (Sato, Akira)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：30528469

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：高血圧自然発症ラットに対する腎デナベーション(RDN)により、3か月後の血圧がおよび腎組織ノルエピネフリン濃度も有意に低下した。慢性房室ブロック犬モデルに対して腎動脈内へのアデノシン持続注によって収縮期血圧が20-30mmHgの上昇がみられ、RDNによりこの血圧反応が減弱し、除神経の達成度が腎組織ノルエピネフリン量と相関した。

慢性房室ブロック犬モデルを用いて外科的にRDNを施行すると収縮期血圧の低下、心室自動能の抑制、心拍出量の減少、QT間隔と心室有効不応期の延長、血漿レニン活性の低下を認めた。RDNはアミオダロンより心室自動能の抑制、心室有効不応期の延長させ、類似の臨床的有効性を示した。

研究成果の概要(英文)：Renal denervation (RDN) demonstrated an anti-hypertensive effect with a reduction of systolic blood pressure (BP) and renal tissue norepinephrine (NE) in spontaneously hypertensive rats. Injection of adenosine into renal artery showed the rise of systolic BP by 20-30 mmHg in chronic complete atrioventricular block dogs. RDN decreased this response of BP, and degree of decreasing BP were significantly correlated with renal tissue NE.

We assessed the cardiohemodynamic and electrophysiological effects after RDN or amiodarone treatment by using chronic complete atrioventricular block dogs. In the RDN group, the systolic BP decreased significantly, whereas the sinus automaticity or diastolic BP was hardly affected. The atrial and ventricular effective refractory periods were significantly prolonged, and the monophasic action potential duration tended to be prolonged. RDN delayed the repolarization and prolonged the ventricular effective refractory period more than amiodarone.

研究分野：循環器内科

キーワード：高血圧 交感神経 腎デナベーション

1. 研究開始当初の背景

(1) 現在、高血圧患者は日本人で4千万人と推定され、高齢化社会の訪れとともに2025年には全世界の成人人口の60% (15億6千万人) に達するなど、その増加率は著しい。また、降圧薬を継続投与しても目標血圧まで下がらない治療抵抗性高血圧症例に対して、欧米では両側の腎動脈交感神経を焼灼するカテーテル治療が報告されているが、治療効果は未だ不十分である。(図1)

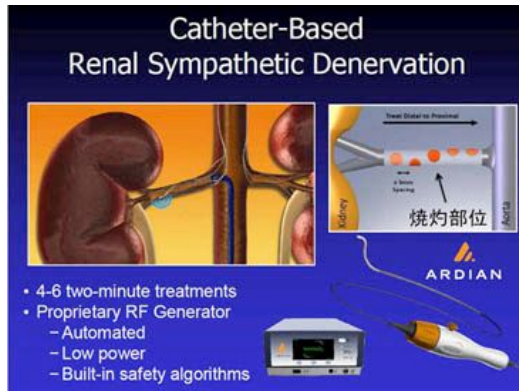


図1 経カテーテル的腎動脈交感神経アブレーション法 (片側4~5カ所を螺旋状に8W 2分間高周波通電)

その理由として、両側腎動脈を螺旋状に4~5カ所を焼灼するのみで術中の治療エンドポイントがないこと、動物実験による基礎的な腎交感神経の血圧に対する詳細なメカニズム、至適なデナベーション方法などを解明することなく、臨床応用が開始されたことに起因している。さらに、高周波で血管内腔から血管外膜上を走っている神経を焼灼するために血管内腔の損傷、慢性期の腎動脈狭窄、高血圧の再発、腎機能に与える影響など長期的な合併症や有効性については未だ不明である。これらの問題を解決するためには、適切な高血圧動物モデルを用いて至適なアブレーション部位、通電方法など有効な治療方法を確立することが求められている。

我々は高血圧自然発症ラット (SHR) に対する血管外からの腎動脈交感神経アブレーション実験を施行し、コントロールに比べて3か月後に収縮期血圧および拡張期血圧ともに有意に低下し、腎組織ノルエピネフリン (NE) 濃度も有意に低下することを見出した。(図2)

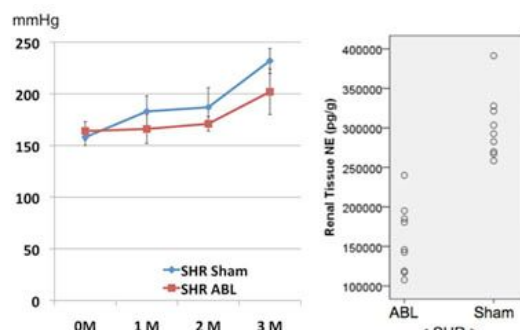


図2 SHRラットに対する腎動脈交感神経アブレーションによる収縮期血圧の経時的変化と腎組織ノルアドレナリン濃度

また、高血圧・慢性心不全を合併し、交感神経の活性化した慢性房室ブロック犬を作製し、処置1ヶ月後に血圧は230/100mmHgとなり、正常犬に比べて心拍出量が低下、全身血管抵抗、右房圧や肺動脈楔入圧が高く、血中ノルエピネフリン、アンジオテンシンII、アルドステロン、ANP、BNPの濃度も高く、交感神経系やレニン・アンジオテンシン系の活性化が生じている。

2. 研究の目的

本研究では、交感神経が活性化した高血圧イヌモデルを用いて、腎デナベーション治療による腎交感神経の血圧および腎臓に対する作用メカニズム、腎動脈周囲の自律神経叢の同定および至適なデナベーション方法を明らかにし、安全で長期的に有効な経カテーテル的腎動脈交感神経デナベーション治療法の確立を目指す。

3. 研究の方法

(1) 腎デナベーションの治療効果

経皮的に腎動脈内に挿入可能な2Frサイズのペーシング機能付き高周波デナベーションカテーテルを作成した。交感神経が活性化した高血圧イヌモデルを用いて、右大腿動脈に5Frシースを留置し、腎動脈に4Frガイディングカテーテル挿入した。(図3)

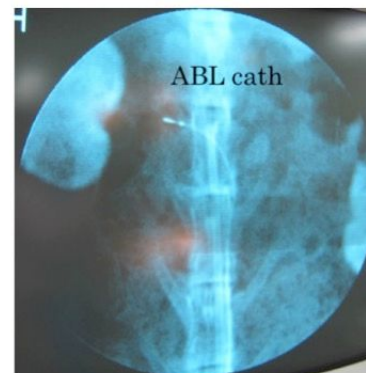


図3 腎交感神経デナベーション2Fカテ

ペーシング機能付き高周波デナベーションカテーテルを用いて腎動脈第1分岐部~腹部大動脈までを4分画に分けて、遠位部から高頻度ペーシング (刺激電圧10V, 刺激間隔50ms) 15秒間施行し、血圧と脈拍の変化を調べた。同部位に対して腎デナベーションを行い、直前、直後、1ヶ月後における高頻度ペーシングによる血圧反応を調べた。腎デナベーションの効果は、腎組織ノルエピネフリン濃度を測定した。

4Frガイディングカテーテルから腎動脈内にアデノシン持続注を行い、腎動脈内アデノシン投与による血圧の反応性を検討した。アデノシン投与量に対する血圧上昇反応曲線を作成した。

腎デナベーションカテーテルを腎動脈内に挿入し、アデノシンによる血圧上昇反応の消失をエンドポイントとして腎デナベーションを行った。

(2) 慢性房室ブロック犬モデルを用いて腎デナベーションの心臓電気薬理学的作用(血行動態、電気生理、神経体液性因子)を評価し、アミオダロン慢性投与による結果と比較検討した。除神経群では腎動脈周囲の交感神経を外科的に除去し、アミオダロン群ではアミオダロン 200 mg/日を7日間経口投与後に引き続き100 mg/日を21日間経口投与した。両群それぞれ処置前と処置開始4週後に心臓電気薬理学的作用を評価した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 腎デナベーションの治療効果

###### 高頻度ペーシングによる血圧反応

腎デナベーションは、有意に腎組織エピネフリン濃度を低下させた。(463±276 vs. 898±137 ng/g-kidney, p=0.007) 腎デナベーション後の高頻度ペーシングによる血圧反応は、前18±9から直後5±8 mmHg (p=0.007) に低下したが、1ヶ月後20±18 mmHg (p=0.609; vs. before)へ戻った。(図4)以上から、高頻度ペーシングによる血圧反応は、腎デナベーションの治療効果の判定に有効ではなかった。

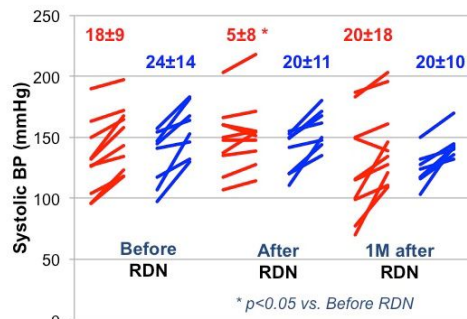


図4 高頻度ペーシングによる血圧変化

腎動脈内へのアデノシン持続注により用量依存性に腎交感神経活性亢進による血圧上昇反応(収縮期血圧が20-30mmHgの上昇)が生じた。

腎デナベーション後に、アデノシン持続注による血圧上昇反応が減弱し、除神経の達成度(腎組織ノルエピネフリン)と有意に相関することがわかった。(図5)

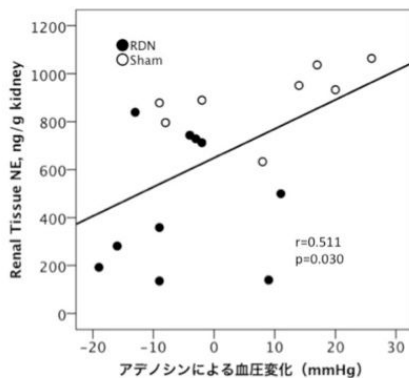


図5 腎組織NEとアデノシンによる血圧変化

##### (2) 腎デナベーションの心臓電気薬理学的作用: アミオダロンとの比較

腎デナベーション群では、処置前と比較して収縮期血圧の低下、心室自動能の抑制、心拍出量の減少、QT 間隔と心室有効不応期の延長、および血漿レニン活性の低下を認めた。アミオダロン群における心臓電気薬理学的作用は除神経群に類似していた。

以上の結果より、腎デナベーションはアミオダロンよりも心室自動能の抑制、QT 間隔と心室有効不応期の延長をさせるが、心房有効不応期の延長は同等であり、アミオダロンと類似の臨床的有効性を有することが明らかとなった。

#### 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 2 件)

Wada T, Ohara H, Nakamura Y, Yokoyama H, Cao X, Izumi-Nakaseko H, Ando K, Murakoshi N, Sato A, Aonuma K, Takahara A, Nakazato Y, Sugiyama A. Impacts of Surgically Performed Renal Denervation on the Cardiovascular and Electrophysiological Variables in the Chronic Atrioventricular Block Dogs: Comparison with Those of Amiodarone. Circ J 2016 in press. 査読有

Machino T, Murakoshi N, Sato A, Xu D, Hoshi T, Kimura T, Aonuma K. Anti-hypertensive effect of radiofrequency renal denervation in spontaneously hypertensive rats. Life Sci. 110 : p 86-92, 2014. DOI:10.1016/J.LFS,2014.06.015 査読有

(学会発表)(計 3 件)

Ohara H, Nakamura Y, Yokoyama H, Cao X, Izumi-Nakaseko H, Ando K, Murakoshi N, Sato A, Aonuma K, Takahara A, Sugiyama A. Renal denervation delays the depolarization and prolongs the atrial and ventricular effective refractory periods in the chronic atrioventricular block dogs. 日本循環器病学会学術集会、2015年4月24日 大阪国際会議場(大阪)

Machino T, Murakoshi N, Sato A, Xu D, Maruta S, Hoshi T, Igarashi M, Setoyama K, Kamimura R, Nogami A, Aonuma K. Late recovery acute attenuation of blood pressure to

electrical nerve stimulation after the renal denervation.日本循環器病学会学術集会、2015年4月24日 大阪国際会議場（大阪）

小原浩、中村裕二、曹新、横山浩史、中瀬古寛子、安東賢太郎、村越伸行、佐藤明、青沼和隆、高原章、池田隆徳、杉山篤 腎動脈デナベーションおよびアミオダロン慢性投与による心臓電気薬理学的作用の類似性：慢性房室ブロック犬モデルを用いての検討 第19回アミオダロン研究会 経団連会館（東京）2014年9月15日

〔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

佐藤 明 (SATO Akira)  
筑波大学医学医療系准教授  
研究者番号：30528469

### (2) 研究分担者

青沼 和隆 (AONUMA Kazutaka)  
筑波大学医学医療系教授  
研究者番号：10375488

杉山 篤 (SUGIYAMA Atsushi)  
東邦大学医学部教授  
研究者番号：60242632

高原 章 (TAKAHARA Akira)  
研究者番号：80377481  
東邦大学薬学部教授

村越 伸行 (MURAKOSHI Nobuyuki)  
筑波大学医学医療系 講師  
研究者番号：80447218

### (3) 連携研究者

( )  
研究者番号：

### (4) 研究協力者

町野 毅 (Machino Takeshi)  
筑波大学医学医療系 助教