

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461080

研究課題名(和文) 腎動脈アブレーションによる交感神経遮断と心不全治療効果の解明

研究課題名(英文) Renal Sympathetic Denervation in Heart Failure

研究代表者

小川 正浩(Ogawa, Masahiro)

福岡大学・医学部・准教授

研究者番号：70341485

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：心不全犬において、腎動脈内カテーテルからの電気刺激による血圧、心拍数の変化、腎動脈周囲神経の病理組織学的分布特性と腎動脈アブレーションによる効果を検討した。多くの腎動脈内ポイントで電気刺激による血圧ないしは心拍数の反応が認められ、病理組織学的検討では腎動脈周囲神経束のほとんどが交感神経で知覚枝を持ち合わせており、その分布特性と電気刺激による機能的評価の有用性が明らかとなった。腎動脈アブレーションにより多くの腎動脈周囲交感神経の機能消失および低下や線維化変性が認められた。

研究成果の概要(英文)：We examined the physiological responses by electrical stimulation from intra-renal arteries, the histopathological distribution of peri-renal arterial nerves and effects of renal denervation in canines with heart failure. Significant physiological responses by electrical stimulation were observed in many points of intra-renal arteries. Most peri-renal arterial nerve bundles were positive stain of tyrosine hydroxylase and coexisted with positive stain of CRGP as sensory nerves. Irrigated catheter ablation in intra-renal artery effectively ablated peri-renal nerves and can be expected beneficial effects in heart failure.

研究分野：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：心不全 不整脈 交感神経除神経 カテーテルアブレーション

1. 研究開始当初の背景

交感神経活性が持続的に亢進することで心臓・血管や腎臓など様々な臓器に障害が起きる。このため慢性的交感神経活性の亢進は、慢性心不全、高血圧の原因や増悪因子となる。そのため交感神経への介入(除神経)はそれらの疾患の治療に効果を発揮してきた。

薬物治療において、交感神経アドレナリン受容体遮断薬による および 受容体遮断効果が、高血圧や心不全に対して効果を発揮している。ことに 遮断薬に関しては心不全の自覚症状、入院や生命予後を有意に改善させることが明らかとなり、慢性心不全の主たる治療薬として確立した。難治性高血圧の非薬物治療として、HTN-1 試験 (Krum H et al. Lancet 383: 622-9) や HTN-2 試験 (Esler MD et al. Eur Heart J 35: 1752-9) において、腎動脈アブレーションで腎動脈周囲の交感神経を除神経することにより、多剤抵抗の難治性高血圧患者に長期間有効である報告がなされている。一方、直近の無作為化単盲試験である HTN-3 試験 (Bhatt DL et al. N Engl J Med 370: 1393-401) においては、治療の安全性は示されたものの降圧における有効性は示されなかった。しかしながら、HTN-3 試験における追加解析 (Kandzari DE et al. Eur Heart J 36: 219-27) においては、アブレーション通電が十分になされれば有意な降圧効果が得られるとの報告があり、腎動脈アブレーションによる交感神経除神経の治療的意義を理論的に裏付けるものとなっている。一方、心不全治療における ()

遮断薬は、有益性を示す数多くの知見を有しており、腎動脈アブレーションによる交感神経除神経の対象疾患として、高血圧以上に心不全においてその有益性は期待できる。しかしながら、心不全治療における腎動脈アブレーションの効果の検討は、未だ十分なされていない。

2. 研究の目的

心不全犬における腎動脈内からの電気刺激による血圧および心拍数の反応と腎動脈周囲の病理組織学的検討、また腎動脈アブレーション前後における電気刺激反応の変化およびアブレーション後の腎動脈周囲の組織学的効果を検討すること

3. 研究の方法

対象は合計 10 頭のハイブリット犬。その内、5 頭をコントロール群、5 頭をアブレーション群に分けた。全身麻酔下に連続的に体表面心電図と観血的血圧を記録し、左右腎動脈造影(図 1)にて動脈の走行や形態を確認した。

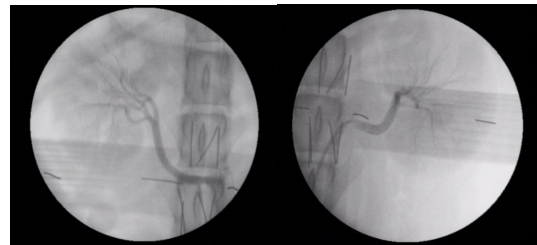


図 1 腎動脈造影

コントロール群では、各腎動脈入口部から約 3cm 程度挿入した部位を遠位端とし腎動脈を 4 等分しそれぞれのセグメントで頭側、尾側、腹側、背側の 4 か所を電気刺激し、血圧、心拍数、心電図指標の反応をみた。アブレーション群ではイリゲーションアブレーションカテーテルによるアブレーション前後での腎動脈内からの電気刺激、アブレーションによる血圧、心拍数の急性反応を評価した。

全 10 頭において、両側腎動脈の周辺組織を採取した。採取した検体をホルマリンおよびアルコール固定し、パラフィンブロック作成ののち、Masson trichrome(MT) 染色、Tyrosine hydroxylase(TH)染色、calcitonin gene-related peptide (CGRP) 染色などを施行した。

4. 研究成果

(1) コントロール群 5 頭において、心エコーの平均左室駆出率 20%であり、5 頭全てが左室駆出率 30%未満の左室収縮能低下の心不

全を認めていた。コントロール群 5 頭計 10 本腎動脈の内、アブレーションカテーテルが挿入可能であった 9 本の腎動脈に対して腎動脈内からアブレーションカテーテルによる電気刺激を行い、心拍数および血圧変化を観察した。また、有意な血圧の変化は 5mmHg 以上、心拍数は 5 bpm 以上の変化を有するものと定義した。1 本の腎動脈につき 4 セグメント 16 ポイントに分け腎動脈内アブレーションカテーテルからの電気刺激による血圧 (5 mmHg 以上) ないしは心拍数 (5 bpm 以上) の変化を評価した。全 36 セグメントの内、約 70% に血圧または心拍数、ないしは両方の変化が認められたが、残りの約 30% にはいずれの反応も認めなかった。病理組織的検討では、腎動脈周囲の神経束のほとんどが交感神経を反映する TH 陽性 (図 2) となり、

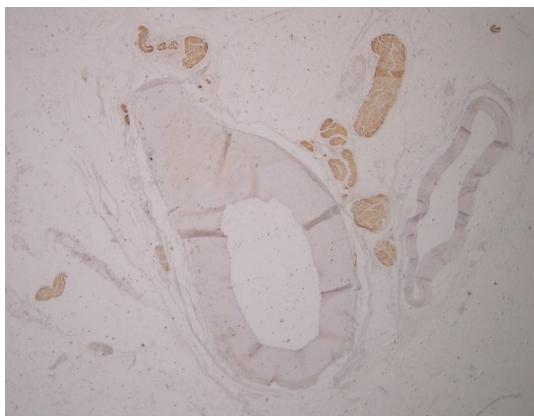


図 2 TH 染色陽性腎動脈周囲神経束

神経束、血管の内中外側に知覚神経を反映する CGRP 陽性反応も検出され、多くの神経束で TH と CGRP 陽性の共存が見られた。血管からの距離や分布などの解剖学的要因や神経の機能的要因や差異が腎動脈内からの電気刺激の反応の違いに影響していることが考えられ、腎動脈アブレーションの通電指標や除神経効果の評価に有用である可能性がある。

(2) 腎動脈アブレーション群において、1 本の腎動脈につき、らせん状 4 ポイントにおい

てアブレーション前後における腎動脈内アブレーションカテーテルからの電気刺激を施行した。アブレーション前には、腎動脈内電気刺激により約 20% のポイントで 5mmHg 以上の収縮期血圧の上昇を認めたが、アブレーション後には同部位において、電気刺激による血圧および心拍数の反応性の消失ないしは低下が見られた。またアブレーション後の急性効果として、全例において収縮期血圧が低下した。

病理組織的検討では、アブレーションにより多くの腎動脈周囲神経の TH 染色が陰性となり、交感神経の機能性の消失ないしは低下が、MT 染色では血管周囲神経束やその周辺組織の線維化変性 (図 3) が観察されその組織学的効果も確認された。

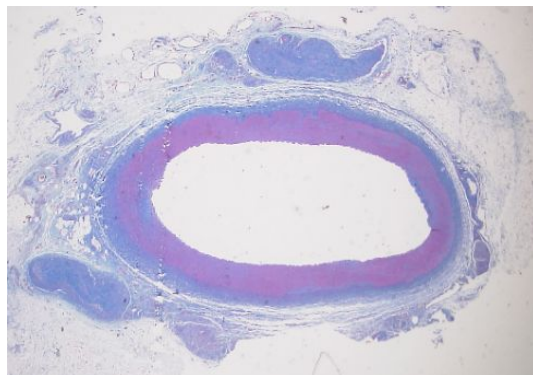


図 3 アブレーション後の腎動脈とその周囲組織 (MT 染色)

以上より、心不全における腎動脈内カテーテルによる電気刺激の反応が交感神経の機能的評価また同定に有用である可能性と腎動脈アブレーションによる交感神経遮断効果が示された。

5. 主な発表論文等 特記なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小川 正浩 (OGAWA, Masahiro)
福岡大学・医学部・准教授
研究者番号: 70341485

(2) 研究分担者

朔 啓二郎 (SAKU, Keijiro)

福岡大学・医学部・教授
研究者番号：40183371