

平成 30 年 6 月 26 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19367

研究課題名(和文)心房細動および致死性不整脈に対する革新的な腎交感神経アブレーション治療法の確立

研究課題名(英文)Renal denervation for atrial fibrillation and lethal arrhythmias

研究代表者

町野 毅 (Machino, Takeshi)

筑波大学・附属病院・病院講師

研究者番号：30730387

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：腎交感神経に対するカテーテル焼灼術において、アデノシンの腎動脈内持続投与量と血圧上昇反応には用量反応関係があり、新たな治療指標の候補と考えられたが、麻酔深度や焼灼に伴う疼痛などの外部要因による血圧の変動が大きく、新たな検討課題が明らかとなった。また、心房細動・致死性不整脈および治療抵抗性高血圧においては、標準治療の効果が限定的なこともあり、腎交感神経焼灼術の効果が期待される症例も少なくない。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated a dose-response relationship between intra-renal adenosine infusion and blood pressure, which can be a new indicator of catheter-based renal denervation. Blood pressure during the renal denervation, however, changed according to fluctuating levels of anesthesia and pain. Those external factors should be controlled for developing a new indicator of renal denervation. We also demonstrated that standard therapies for atrial fibrillation, lethal ventricular arrhythmia, and resistant hypertension were not sufficient for some patients. Those patients with refractory arrhythmias might be good candidates for renal denervation, as well as the resistant hypertension.

研究分野：カテーテルアブレーション

キーワード：腎交感神経アブレーション 心房細動 致死性不整脈 治療抵抗性高血圧

1. 研究開始当初の背景

(1) 心房細動は、脳梗塞や心血管疾患死亡のリスクを増加させる。その患者数は、本邦で80万人と推定され、高齢化社会の訪れとともに著増し、2030年に本邦で100万人、2050年に米国で560万人に達する。近年、心房細動に対する肺静脈隔離アブレーションが普及してきたが、抗不整脈薬を併用しても洞調律を維持できない患者も多く存在しており、医療費増加につながっている。

(2) 一方、致死性不整脈(心室頻拍・心室細動)の治療にはICD植込みが必須だが、遺伝性疾患も含めて薬物治療に抵抗性の患者も多く、致死性不整脈が多発する Electrical storm や ICD 頻回作動も少なくない。このような症例に対するカテーテルアブレーション治療が欧米から報告され、申請者の施設でも同治療を行っているが、限定的な効果しか得られないことも多い。

(3) 心房細動および致死性不整脈(心室頻拍・心室細動)に対するカテーテルアブレーション治療が欧米で開発され、本邦にも普及してきたが、薬物治療を併用しても治療困難な症例が多く存在する。これらの不整脈はともに交感神経活性亢進が病態に大きく関与することから、腎交感神経アブレーション治療が、新たな治療法として期待されている。しかし、除神経達成度を治療中に確認する方法がなく、臨床応用も停滞している。

2. 研究の目的

(1) 除神経達成度を治療中に確認できる指標を明らかにし、病態に応じて除神経の達成度を調節できる革新的な腎交感神経カテーテルアブレーション治療方法を確立する。

(2) 心房細動や致死性不整脈に対する腎交感神経カテーテルアブレーションの臨床応用を目指すために、対象疾患や関連する疾患に関する臨床研究を行い、疾患解析を行う。

3. 研究の方法

(1) 基礎実験

実験用動物としてウサギを用いて、ケタミンおよびキシラジンによる静脈麻酔の後、右大腿動脈にシースを留置し、シース側管から観血的に動脈血圧を記録しながら、下記実験を行った。

- ① シースから血管造影用カテーテルを挿入し、腎動脈入口部に留置したカテーテルから、腎動脈内にアデノシンの持続投与を行った。アデノシン投与量を0~10 $\gamma$ まで変化させ、各投与量における動脈血圧を測定し、用量反応曲線を作成した。
- ② 腎動脈入口部に留置したカテーテルから、腎動脈内にアデノシン持続投与を行い、アデノシン投与に伴う血圧上昇反応を指標として、腎交感神経に対する高周波カテーテルアブレーションを施行した。腎組織をホモジェナイズし、腎組織ノルエピネフリンを測定した。

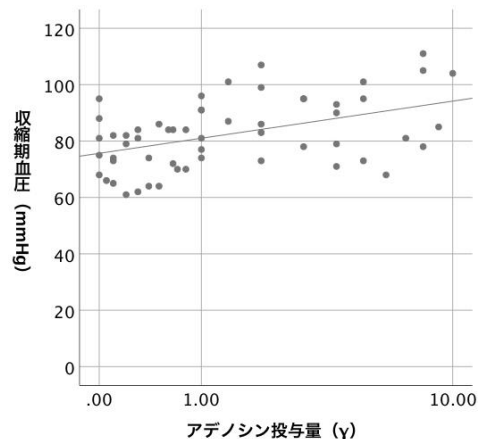
(2) 臨床研究

- ① 致死性の遺伝性心室不整脈に対して、不整脈起源のカテーテルアブレーションを行った症例を対象に、不整脈起源の消失と予後との関連性を評価した。
- ② 腎交感神経が活性化しており、心房細動や致死性不整脈の発症に大きく関与すると考えられている治療抵抗性高血圧と非治療抵抗性高血圧を対象に、毎年の血圧コントロール状況と主要心血管イベントを比較した。
- ③ 心房細動を伴う左室収縮能の保たれた心不全(HFpEF)症例において、心房細動に対するカテーテルアブレーションを施行し、リズムコントロールの成否と心不全入院イベントの関連性を調査した。

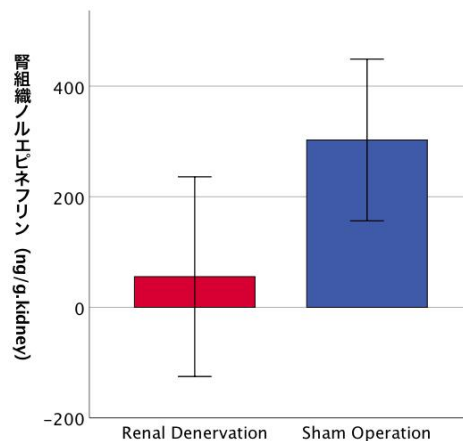
4. 研究成果

(1) 基礎実験

- ① アデノシン投与量と血圧上昇反応の用量反応曲線(図1)から、アデノシン投与量の増加に伴い、血圧上昇反応も増加することが明らかとなった。



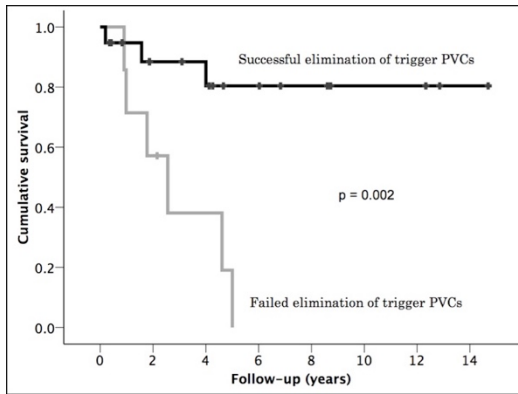
- ② 腎交感神経への高周波カテーテルアブレーションにより、収縮期血圧は  $13 \pm 8$  mmHg 低下し、拡張期血圧も  $11 \pm 6$  mmHg 低下し、腎交感神経活性の指標である腎組織ノルエピネフリンは  $56 \pm 90$  ng/g.kidney vs.  $303 \pm 73$  ng/g.kidney ( $p < 0.01$ ) とコントロール群に比べて有意に低下した(図2)。



しかし、術中の麻酔深度のコントロールの難しさや、疼痛による血圧上昇、鎮痛麻酔薬であるケタミンによる血圧上昇などの相互作用により、アデノシン投与に伴う血圧上昇反応消失をリアルタイムな指標とした腎交感神経カテーテルアブレーションは、現行のモデルにおいては施行困難であり、モデル動物や麻酔方法の変更等の今後検討していくべき課題が明らかとなった。

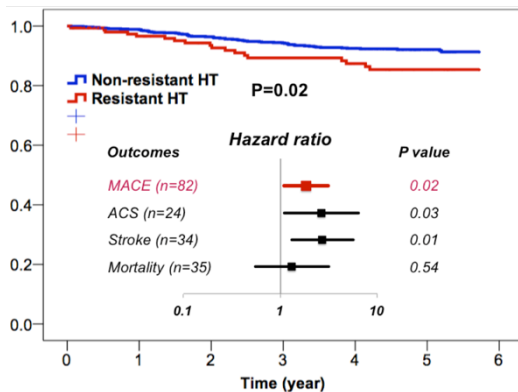
(2) 臨床研究

- ① 致死性遺伝性不整脈の不整脈起源となった心室期外収縮に対するカテーテルアブレーションを施行し、不整脈起源の消失が得られた症例と得られなかった症例の予後を比較したところ、不整脈起源の消失が得られた方が、心室細動の再発率が有意に低いことが明らかとなった(図3)。



また、多変量解析においても、不整脈起源である心室期外収縮の残存は、心室細動再発の独立した危険因子であった (HR 7.1,  $p < 0.01$ )。

- ② 治療抵抗性高血圧の頻度は、高血圧患者全体の14%程度であり、主要心血管イベントの発生が非治療抵抗性高血圧よりも有意に高頻度であった(図4)。

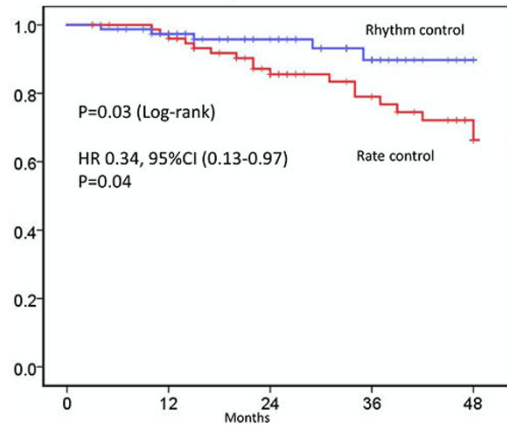


また、コントロール不良の高血圧の頻度は、治療抵抗性高血圧においても、経年的に70%から32%へと減少し、多変量解析における主要心血管イベントの独立した危険因子は、経過中の血圧コントロール不良 (HR 2.5,  $p < 0.01$ ) と腎機能障害 (HR 2.2,  $p < 0.03$ ) であった。

- ③ 心房細動を伴う左室収縮能の保たれた心不全 (HFpEF) 症例において、カテーテル

アブレーションまたは抗不整脈薬によるリズムコントロール群とレートコントロール群を比較したところ、リズムコントロール群の方が、有意に心不全入院が少なく、多変量解析においても、リズムコントロールは、心不全入院リスク低下の独立した予測因子であった(図5)。

HF Hospitalization



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 0 件)

[学会発表] (計 5 件)

- ① Takeshi Machino, Akihiko Nogami, Yukio Sekiguchi, Miyako Igarashi, Kenji Kuroki, Xu Dongzhu, Nobuyuki Murakoshi, Shinya Kowase, Kenji Kurosaki, Kazutaka Aonuma. Catheter Ablation of Inherited Ventricular Fibrillation. Heart Rhythm, 2015.
- ② Takeshi Machino, Akihiko Nogami, Yukio Sekiguchi, Kenji Kuroki, Hiro Yamasaki, Nobuyuki Murakoshi, Shinya Kowase, Kenji Kurosaki, Kazutaka Aonuma. The Effect of Trigger Elimination in Patients with Inherited Ventricular Fibrillation. 日本循環器学会, 2016.
- ③ Takeshi Machino, Akihiko Nogami, Yukio Sekiguchi, Kenji Kuroki, Hiro Yamasaki, Nobuyuki Murakoshi, Shinya Kowase, Kenji Kurosaki, Kazutaka Aonuma. Suppression of inherited ventricular fibrillation by eliminating the trigger premature ventricular complexes. 欧州心臓病学会, 2016.
- ④ Takeshi Machino, Akira Sato, Tomoya Hoshi, Nobuyuki Murakoshi, Taizo Kimura, Akihiko Nogami, Kazutaka Aonuma. Impact of Annual Blood Pressure Control on Prognosis in Patients with Resistant

Hypertension: Follow up from Ibaraki Hypertension Assessment Trial (I-HAT). 日本循環器学会, 2017.

- ⑤ Tomoko Machino, Yoshihiro Seo, Takeshi Machino, Yoshie Hamada, Masayoshi Yamamoto, Tomoko Ishizu, Akihiko Nogami, Kazutaka Aonuma. The impact of rhythm control on reduction of heart failure hospitalization in patients with HFPEF and AF. 日本循環器学会, 2018.

[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：  
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：  
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

町野 毅 (MACHINO, Takeshi)  
筑波大学附属病院・循環器内科・病院講師  
研究者番号：3 0 7 3 0 3 8 7

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 研究協力者

野上 昭彦 (NOGAMI, Akihiko)  
村越 伸行 (MURAKOSHI, Nobuyuki)  
青沼 和隆 (AONUMA, Kazutaka)  
佐藤 明 (SATO, Akira)  
町野 智子 (MACHINO, Tomoko)