

特集

心不全治療としての腎神経アブレーション

熊谷裕生*, 尾田高志*, 大島直紀*, 山本浩仁郎*
 武智華子*, 渡邊篤史*, 内田貴大*, 只野裕己*
 松原秀史*, 千田将光*

交感神経系が血圧を上昇させるしくみ

交感神経および迷走神経は、心拍出力(循環血漿量)と末梢血管抵抗を増減することにより血圧や各臓器への血流量を瞬時にかつ精巧に調節している^{1~4)}。図1に、中枢神経系が全身の交感神経活動を制御するメカニズムを示した(熊谷作成)。交感神経中枢である延髄吻側腹外側領域(えんずいふんそく・ふくがいそくりょういき, rostral ventrolateral medulla: RVLM)のニューロン(神経細胞)の電気活動亢進は、脊髄の中間外側核の電気活動を亢進させる。様々な高さの中間外側核から遠心性に出て

いく末梢交感神経の電気活動が亢進し、心臓、腎臓、細動脈などに作用して血管収縮、血圧上昇、循環血漿量の増加をもたらす。この図1を見ると、本態性高血圧の第一義の原因は、腎臓など臓器でなく、中枢神経系にあるということが理解される。

慶應義塾大学腎臓内科の飯ヶ谷と昭和大学生理学の鬼丸らは、RVLMの交感神経中枢ニューロンと心臓交感神経が出ていく胸髄中間外側核との間の電気伝導を可視化すること(オプチカル・イメージング)に成功した⁵⁾。

心臓では、交感神経活動の亢進は β_1 受容体を介して心拍数と心収縮性を増加させ、それにより心

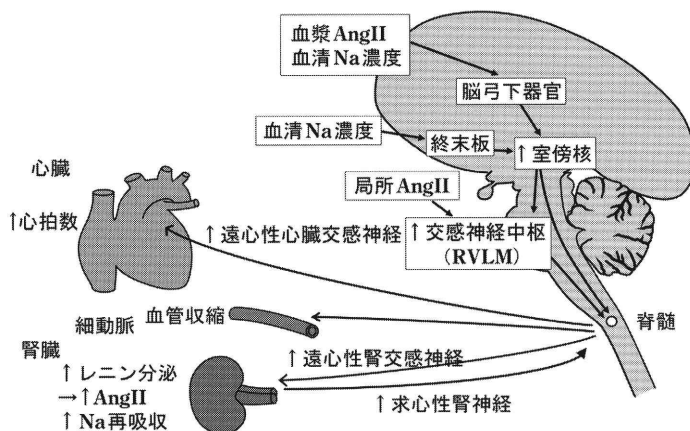


図1 本態性高血圧および慢性腎臓病において、中枢および末梢の交感神経系が亢進したときに血圧が上昇するしくみ(熊谷作成)

RVLM=延髄腹外側の吻側領域にある交感神経中枢。AngII=アンジオテンシン II。延髄のRVLMの神経細胞の電気活動が亢進すると、それぞれの臓器に対応する高さの脊髄の中間外側核が興奮する。心臓、細動脈、腎臓を支配する交感神経活動が亢進することにより血圧が上昇する。腎神経アブレーションにより、求心性と遠心性の腎神経が両方とも傷害されると考えられている。

*防衛医科大学校腎臓内分泌内科

拍出量が増し血圧は上昇する。しかし交感神経亢進が長期に続くと心肥大が生じ、心不全に至る。心不全の初期は代償機構として交感神経活動が亢進するが、心仕事量が増えて心筋は傷害され次第に交感神経系が疲弊して心収縮力がさらに低下していく。

細動脈への交感神経活動が亢進すると、 α_1 受容体を介して血管が収縮し、血圧が上昇する。交感神経というのは増殖因子でもあるので、交感神経活動亢進が長期にわたると、血管壁が肥厚し内腔が狭くなって血栓ができやすくなる。

腎臓への交感神経活動が亢進すると、

(a) α_1 受容体を介して尿細管における Na 再吸収が増加する。これにより有効循環血漿量が増加して血圧が上昇する。それゆえ、後述するように腎神経束を電気的アブレーションで傷害すると、血中から過剰の Na が喪失する恐れがある。

(b) α_1 受容体を介して、腎動脈や細い腎内血管を収縮させ、腎血流量を減少させて全身の循環血漿量を増加させる。腎交感神経は輸出細動脈も収縮させ、糸球体血管の内圧を亢進させる。

(c) β_1 受容体を介してレニンを分泌し、この酵素は全身でアンジオテンシン II (AngII) を産生する。AngII による血管収縮により血圧は上昇する。AngII は副腎皮質に作用してアルドステロンを産生する。アルドステロンは腎の遠位尿細管に作用して、尿から血管内へ Na を再吸収し、血液から尿へ K を排泄させる。それゆえ有効循環血漿量が増加して血圧は上昇する。

AngII は細動脈を収縮させるほか、交感神経中枢 RVLM ニューロンに作用して交感神経活動を亢進させる。すなわちレニン-アンジオテンシン系と交感神経系は互いに亢進させ合い、悪循環を形成することを私どもは示した^{1,6,7)}。

本態性高血圧や慢性腎臓病で交感神経活動が亢進するメカニズム

A. 腎からの求心線維の活動亢進

なぜ本態性高血圧や慢性腎臓病 (CKD) 患者では交感神経活動が亢進するのか。Campese のグループ⁸⁾ は CKD のモデルとして、10% フェノールを注入し腎実質傷害ラットを作成した。腎実質傷害により後部視床下部におけるノルエピネフリン (NE)

のターンオーバーが亢進し、全身血圧が上昇した。NE ターンオーバーの亢進は交感神経活動亢進を意味する。また微小透析プローブを留置して測定したところ、CKD ラットでは後部視床下部における NE 濃度が増加していた。

腎臓から視床下部へ上行する求心路を遮断するために、あらかじめ腎神経線維束を切断したり、脊髄後索を破壊 (リゾトミー) しておく、CKD ラットの後部視床下部における NE のターンオーバー亢進は見られなかった。全身血圧もシャム手術ラットと同等であった。これらの結果から、腎傷害という情報は、腎から求心性腎神経を通り脊髄後索を上行して、脳幹部または視床下部に到達し、NE 分泌の亢進を惹き起こすことがわかった。

B. NO の減少, ADMA

さらに Campese ら⁹⁾ は、フェノールで腎を傷害した CKD ラットにおいてインターロイキン- 1β および nitric oxide (NO) 産生酵素が減少し、これらが腎からの求心線維を介して視床下部の交感神経を活性化することが、遠心性交感神経亢進の機序であることを示した。

無麻酔ラットにおいて NO が腎交感神経活動を抑制することを私どもは Circulation 誌に報告した⁷⁾。慶應義塾大学の林晃一ら¹⁰⁾ が CKD のイヌにおいて増加した asymmetric dimethyl arginine (ADMA) が内因性に NO 産生を抑制することを報告している、ADMA が交感神経亢進に関与していると考えられる。

本態性高血圧や CKD において交感神経活動が亢進する機序をまとめたものが図 2 である。腎虚血、アデノシン、アンジオテンシン II、ADMA 増加による腎臓や中枢神経での NO 産生の低下などが、求心性腎神経を興奮させて脳幹の交感神経中枢 RVLM ニューロンを刺激し、末梢への交感神経活動が亢進する。また腎における炎症や虚血により酸化ストレスすなわちフリーラジカルが産生され、これが交感神経亢進につながる。

腎神経アブレーション (renal nerve ablation) による長期の降圧効果

A. アブレーションの方法と結果

オーストラリアの Esler のグループは、平均 4.7 種類の降圧薬を内服しても平均血圧が 177/110mmHg

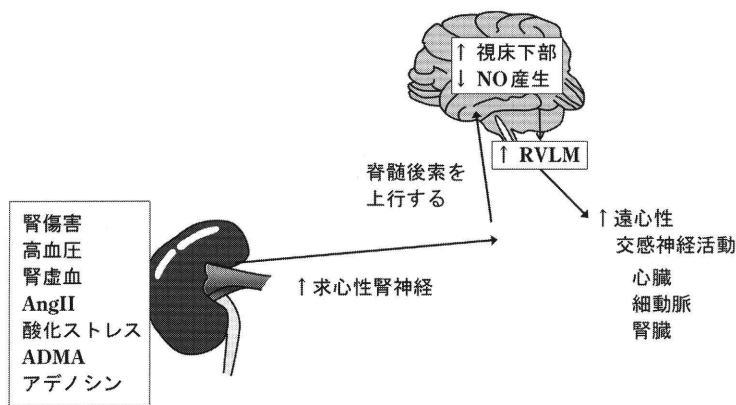


図2 本態性高血圧およびCKD患者で、全身の遠心性交感神経活動が亢進するメカニズム(熊谷作成)

腎臓からの虚血, AngII, 酸化ストレスなどの情報が求心性腎神経の電気活動を亢進させ、その情報が脊髄後索を上行して視床下部の電気活動を亢進させる。これにより延髄交感神経中枢(RVLM)のニューロンの電気活動が亢進し、全身への遠心性交感神経活動が亢進して血圧が上昇する。臨床的にはこれがノルエピネフリン・スピルオーバーの増加としてとらえられる。ADMA, asymmetric dimethyl arginine. NO合成を阻害する。

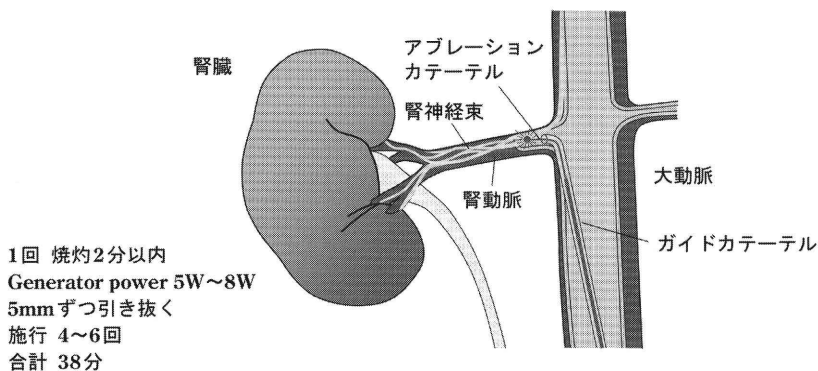


図3 腎神経アブレーションの模式図(文献11~15をもとに熊谷作成)
両側腎神経束を、腎動脈内のカテーテルからアブレーションする。

と高い治療抵抗性高血圧患者 45 人に対して、図3のような経皮的・経腎動脈的にアクセスする電气的アブレーション (low-power radio-frequency treatment) によって腎神経を焼灼する治療を考案した¹¹⁾。これは大腿動脈から腎動脈に入れたカテーテルによる電气的アブレーションによって両側腎神経を傷害するものである。ジェネレータは5~8ワットと、心房などに対するアブレーションと比較して低パワーであり、1回の焼灼は2分以内、6回以内の焼灼とし、平均38分間で終了する。少数の症例では、治療中は腹部の痛みが続いた。

カテーテルが入っている腎動脈の内皮細胞は傷害されないが、外膜に侵入する腎神経束は有効に焼灼できる点が興味深い。内皮細胞は37°Cという

患者の血液で冷やされているので傷害されないのだろうと考えられる。

図4のようにこのアブレーション治療の結果、血圧は徐々に低下し、9ヵ月に24/11mmHgと著明な血圧低下が続いていた^{11~14)}。家庭血圧も6ヵ月後に20/12mmHg低下した¹⁴⁾。別の患者群153人においては1回のアブレーションで、血圧が平均176/98mmHgから32/14mmHgの低下という効果が2年間も持続した¹⁵⁾。CTアンギオやMRIによる定期的なフォローアップで、腎動脈狭窄や仮性動脈瘤はなかった。血清クレアチニンの増加や推算糸球体ろ過量(eGFR)の悪化もなかった。アブレーション前のeGFRが45~60ml/min/1.73m²という慢性腎臓病ステージ3の患者群においても、eGFRの

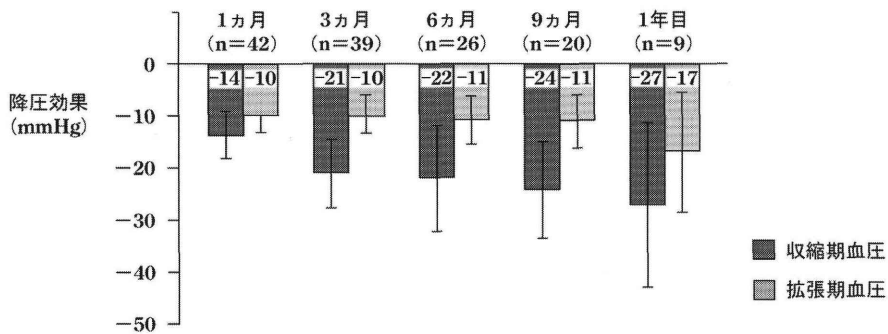


図4 本態性高血圧患者における、腎神経アブレーション後の血圧の変化(文献11を引用)

45人の患者の平均血圧は治療前に177/101mmHgであったが、治療から6ヵ月後に血圧は22/11mmHg低下し、9ヵ月後には24/11mmHg低下した。

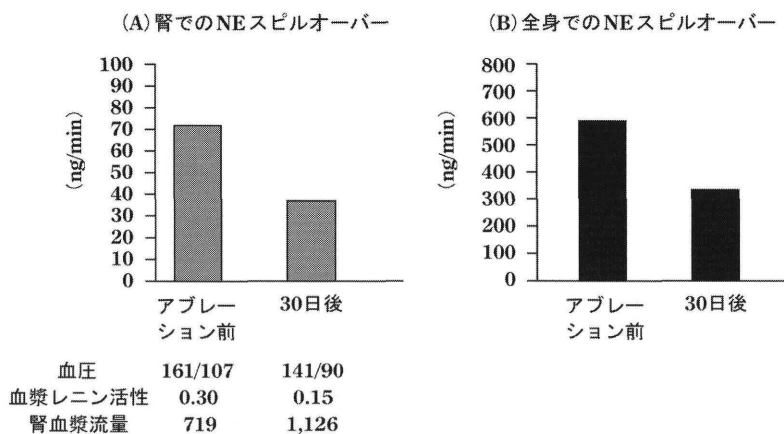


図5 59歳高血圧患者の腎神経アブレーションから1ヵ月後の腎臓(A)および全身(B)の遠心性交感神経活動の低下(文献12を改変)

治療前に7種類の降圧薬を用いても血圧が161/107mmHgであったが、腎神経アブレーションから12ヵ月後には5種類の降圧薬にて127/81mmHgへ低下した。直接傷害されていない全身のNEスピルオーバーも約50%に減少した(B)。

増悪を認めなかった¹⁴⁾。内服する降圧薬をへらすことができ血圧が低下したので、安全に施行できるならば極めて有用な新しい治療法となろう。

その1例として、59歳患者は7種類の降圧薬を用いても血圧が161/107mmHgであったが、腎神経アブレーションにより1ヵ月後に141/90mmHg、12ヵ月後には5種類の降圧薬にて127/81mmHgへ低下した¹²⁾。図5のように、遠心性腎交感神経活動を表わす腎でのNEスピルオーバー(NEの実質的な放出量)は当然著明に減少した。30日後に血漿レニン活性は低下し、腎血漿流量は増加した。

予想に反して、直接傷害されていない全身のNEスピルオーバーも約50%に減少した(図5)。さらに電極を刺して直接測定した下腿の筋交感神経活動

も低下した(図6)。これらの結果は、アブレーションで両側の腎神経だけを傷害したはずなのに、全身への遠心性交感神経活動も低下したことを意味する。

B. 腎神経のみをアブレーションしたのに、なぜ全身の遠心性交感神経活動が低下したのか

アブレーションにより遠心性の腎交感神経のみが傷害されたとすると、全身のNEスピルオーバーや下腿の筋交感神経活動の低下、すなわち全身の遠心性交感神経活動も低下した理由が説明できない。これについては次の3つのように考えると理解できる(図1, 2)。

(a)単純に腎臓への遠心性交感神経が遮断されたので、腎血管の収縮が緩和され、腎臓近位尿細管でのNa再吸収が減少してNa利尿が増えることに

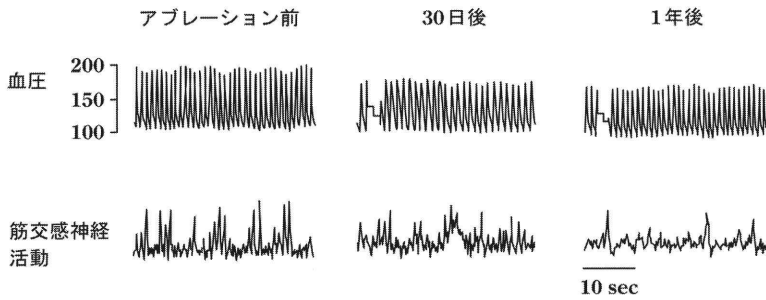


図6 腎神経アブレーションから30日後および1年後の遠心性筋交感神経活動の低下(文献12を引用)
 図5と同一の本態性高血圧患者の1例.

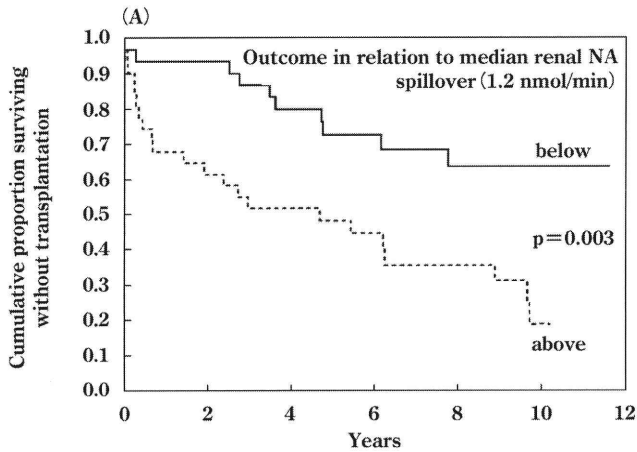


図7 腎交感神経活動が亢進している心不全患者と亢進していない患者の、心予後の比較(文献17を引用)
 NEスピルオーバーの高い心不全患者は、心予後が悪い。

より、全身血圧が低下した。

(b)アブレーションにより腎遠心性交感神経を傷害したためにレニン分泌、AngII産生が低下し、私どもが示してきたように、AngIIによる延髄の交感神経中枢(RVLM)ニューロンに対する刺激作用が低下して、全身への遠心性交感神経活動が低下した。また、AngIIによる脳弓下器官→室傍核の電気活動亢進を介する遠心性交感神経活動が低下したことも考えられる。

(c)アブレーションによって、中枢神経に向かう求心性腎神経(図2)も傷害され、視床下部や脳幹を介する全身への遠心性交感神経活動も低下した^{1,16)}。このアブレーション治療の効果から言えるのは、遠心性の腎交感神経を傷害したから全身の血圧が下がったわけではないということである。求心性腎神経の亢進が中枢神経系を刺激するので、アブレーションによりむしろ求心性腎神経を傷害する

ことにより、「室傍核などの中枢神経系→交感神経中枢RVLM→脊髄→遠心性交感神経活動の亢進という伝達路が抑制されたこと」が血圧低下の機序であると言える。

C. 交感神経活動が亢進している心不全患者は予後不良である

ノルエピネフリン(NE)スピルオーバーという試験法は、こちらもEslerが発明した方法であるが、血漿NE濃度よりも正確に各臓器の交感神経活動を定量的に反映する指標である。本態性高血圧患者の腎臓でのNEスピルオーバーは正常血圧者より亢進している。

Peterssonら¹⁷⁾は61人の中等度から高度の心不全患者の予後を平均5.5年間追跡した。追跡前の腎のNEスピルオーバー値が高かった患者(1.2nmol/分以上)は、低かった患者と比較して有意に生命予後(すべての原因による死亡)が不良であった(図7)。

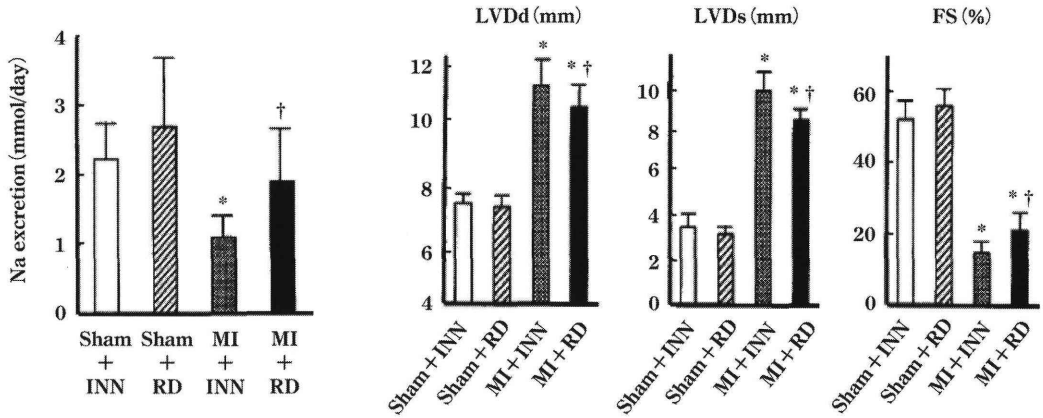


図8 腎神経切除による心不全ラットの心機能の改善(文献18を引用)

あらかじめラットの両側腎神経を切除(RD)しておき、2日後に心筋梗塞によるうっ血性心不全モデルを作成した。腎神経を切除しておいたラットは、正常腎神経(INN)のラットと比較して4週間後の心機能が改善した。LVDD; diastolic left ventricular diameter, LVDs; systolic left ventricular diameter, FS; fractional shortening.

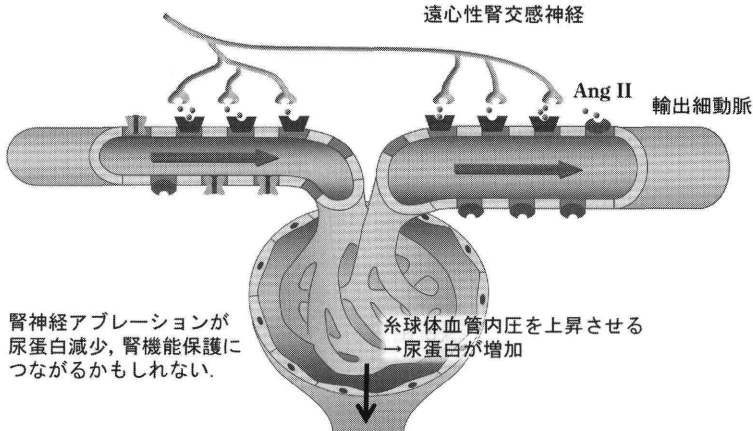


図9 腎交感神経の分布と尿蛋白の出現の関係を推測した模式図(熊谷作成)

腎交感神経は輸入細動脈よりも輸出細動脈に多く分布し、血管を収縮させる。それにより糸球体血管の内圧が上昇して、糖尿病や慢性腎炎などにおいて尿蛋白が出現し、腎機能障害を悪化させる。したがって糖尿病性腎症患者などにおいて腎神経アブレーションが尿蛋白減少、腎機能保護につながる可能性がある。

何らかの原因で低下した心機能を、交感神経亢進により代償的に補おうとするが、交感神経亢進が持続すると代償が破綻してさらに心機能が悪化するものとする。Petterssonら¹⁷⁾は、腎交感神経活動が亢進すると、心臓仕事量の増加、レニン-アンジオテンシン系の亢進、尿細管でのNa再吸収亢進、腎機能低下、という4つの因子が心機能を悪化させると考察している。

D. 腎神経を切除しておいた心不全ラットは心機能が改善した
以上のことから心不全ラットの交感神経束を切

っておくと心機能が改善することが予想される。富山大学の麻野井のグループ¹⁸⁾は2002年に既にこのことに気づいていた。ラットの腎神経の束をあらかじめ切っておき、そのあと冠動脈ligationによって慢性心不全モデルを作成する。図8に示すように、腎神経を切っておいたラット(RD)は、偽切除群と比較して、左室拡張末期径が小さくなり、またfractional shorteningが改善した。腎神経切除により尿中ナトリウム排泄も増加した。これらの結果から、交感神経活動が亢進しているうっ血性心不全患者に対しても腎神経アブレーションを行

うと心機能が改善して予後が良くなることが期待される。

E. 腎神経アブレーションは蛋白尿をへらす可能性がある

Dahl 食塩感受性高血圧ラットの片腎を摘出しておくと、残った腎臓の NADPH oxidase の活性が亢進し、アルブミン尿が出て腎機能が悪化する。このラットの両側腎神経を切除しておいたところ、アルブミン尿が減少し腎機能障害の進展が抑えられた¹⁹⁾。

図9のように、腎交感神経は輸入細動脈よりも輸出細動脈に多く分布し、血管を収縮させる。それにより糸球体血管の内圧が上昇して、糖尿病や慢性腎炎などにおいて尿蛋白が出現し、腎機能障害を悪化させる。したがって糖尿病性腎症患者などにおいて腎神経アブレーションを行うことにより尿蛋白減少、腎機能保護につながると期待される。

今後の展望

以上述べたように、腎神経アブレーションは高血圧のほか、うっ血性心不全、糖尿病性腎症、インスリン抵抗性、睡眠時無呼吸などに対する治療としても用いることが可能になるかもしれない¹⁾。現在名古屋市立大学の木村玄次郎教授が中心となり、日本不整脈学会、インターベンション治療学会、高血圧学会の3学会合同委員会が発足し、我が国でもこの治療法が安全に行われるよう、またどのような因子を持った患者に降圧がもたらされるかという予測因子の決定などを議論している。例えば全身の交感神経活動の指標として、アイソトープを用いるので我が国では施行がむずかしい NE スピルオーバー検査の代わりに、心拍変動のスペクトル解析で得られる「低周波数成分/高周波数成分の比」を用いることが良いと思われる。

文 献

- 1) Kumagai H, Oshima N, Saruta T, et al: Importance of rostral ventrolateral medulla neurons in determining efferent sympathetic nerve activity and blood pressure. *Hypertens Res* 2012; 35: in press.
- 2) Kumagai H, Sakata K, Matsuura T, et al: Whole-Cell Patch-Clamp and Optical Imaging of Neurons in the RVLM, the CVLM, and the Caudal End of VLM. In: Kubo T, Kuwaki T, editors. *Central Mechanisms of Car-*

diovascular Regulation 2007. India: Transworld Research Network; 2007. p.83-106.

- 3) 熊谷裕生, 大波敏子, 滝本千恵, 他: 交感神経系と高血圧. *Cardiovascular Frontier* 2010; 1: 317-27.
- 4) 熊谷裕生, 尾田高志, 大島直紀, 他: 腎臓による交感神経調節. *Heart View* 2010; 14: 874-82.
- 5) Iigaya K, Kumagai H, Onimaru H, et al: Novel axonal projection from the caudal end of the ventrolateral medulla to the intermediolateral cell column. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: R927-36.
- 6) Matsuura T, Kumagai H, Saruta T, et al: Rostral ventrolateral medulla neurons of neonatal Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2002; 40: 560-5.
- 7) Sakata K, Kumagai H, Osaka M, et al: Potentiated sympathetic nervous and renin-angiotensin systems reduce nonlinear correlation between sympathetic activity and blood pressure in conscious spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 2002; 106: 620-5.
- 8) Ye S, Ozgur B, Campese VM, et al: Renal afferent impulses, the posterior hypothalamus, and hypertension in rats with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 722-7.
- 9) Campese VM, Ye S, Zhong H: Downregulation of neuronal nitric oxide synthase and interleukin-1 β mediates angiotensin-II dependent stimulation of sympathetic nerve activity. *Hypertension* 2002; 39[part 2]: 519-24.
- 10) Tatematsu S, Wakino S, Hayashi K, et al: Role of nitric oxide-producing and -degrading pathways in coronary endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 741-9.
- 11) Krum H, Schlaich M, Esler M, et al: Catheter-basal renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275-81.
- 12) Schlaich MP, Krum H, Esler MD, et al: Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361: 932-4.
- 13) Schlaich MP, Sobotka PA, Esler MD, et al: Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension* 2009; 54: 1195-201.
- 14) Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al: Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903-9.
- 15) Symplicity HTN-1 Investigators: Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57: 911-7.
- 16) 熊谷裕生, 大島直紀, 佐方克史: 腎神経アブレーション

による降圧で示唆される交感神経系の重要性. 医学のあゆみ 2010; 233: 211-6.

- 17) Petersson M, Friberg P, Eisenhofer G, et al: Long-term outcome in relation to renal sympathetic activity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 906-13.
- 18) Nozawa T, Asanoi H, Inoue H, et al: Effects of long-term

renal sympathetic denervation on heart failure after myocardial infarction in rats. *Heart Vessels* 2002; 16: 51-6.

- 19) Nagasu H, Satoh M, Kashihara N, et al: Renal denervation reduces glomerular injury by suppressing NAD(P)H oxidase activity in Dahl salt-sensitive rats *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2889-98.