

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

和田 剛より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2709 号

学位申請者 : 和 田 たけし  
剛

学位審査論文 : Impacts of surgically performed renal denervation on the cardiovascular and electrophysiological variables in the chronic atrioventricular block dogs: Comparison with those of amiodarone treatment

(慢性房室ブロック犬における外科的腎除神経の心血管系および電気生理学的指標に対する影響 : アミオダロンにおける作用との比較)

著 者 : Takeshi Wada, Hiroshi Ohara, Yuji Nakamura, Hirofumi Yokoyama, Xin Cao, Hiroko Izumi-Nakaseko, Kentaro Ando, Nobuyuki Murakoshi, Akira Sato, Kazutaka Aonuma, Akira Takahara, Yuji Nakazato, Atsushi Sugiyama

公 表 誌 : Circulation Journal 80 (7) : 1556-1563, 2016

論文内容の要旨 :

【背 景】

交感神経系の活性化は、高血圧、心不全および慢性腎不全における病態生理の中心的な役割を担っている。腎交感神経除神経術は、腎臓の求心性知覚神経からのシグナルの減少を介して中枢神経からの遠心性交感神経の発火を減少させることにより、治療抵抗性高血圧の患者における血圧および心拍数を減少させると報告されている。しかし、近年行われた SYMPPLICITY HIN-3 試験において、降圧効果の程度には腎除神経群とシャム手術群との間に有意な差を認めなかった。一方、腎除神経は心室細動の再発を抑制し、さらに腎除神経と肺静脈隔離術の併用療法群は肺静脈隔離術の単独治療群と比較して心房細動の再発を抑制することが 2012-2013 年に報告された。しかし、腎除神経の血圧、心房細動/頻脈性心室不整脈および催不整脈リスクに対する作用は十分に解明されていない。そこで今回我々は、重症高血圧、慢性心不全および不整脈基質の病態生理を有する慢性完全房室ブロック犬を用いて、腎除神経の血行動態、心臓電気生理学的指標および神経体液性因子に対する作用を詳細に評価した。

## 【方法】

体重約 10 kg のビーグル犬の房室結節をカテーテルアブレーション法で焼灼し、完全房室ブロックを作製した。4 週間経過後、腎除神経群 (n=5) とアミオダロン投与群 (n=6) に分け、手術前および投薬前と 4 週間後に評価した。腎除神経群は、外科的に後腹膜側から腎臓に到達し、両側腎門部周囲の目視できる神経をすべて除去した動物とした。アミオダロン投与群では、最初の 1 週間は 200 mg/日を、その後の 3 週間は 100 mg/日を経口投与した。評価は以下のようにして行った。慢性完全房室ブロック犬にペントバルビタールを静脈内に投与し麻酔導入、維持した。血行動態および電気生理学的指標として、大腿動脈圧、体表第 II 誘導心電図から心房拍動数と心室拍動数、右室単相性活動電位 (MAP)、心室有効不応期 (VERP) および心房有効不応期 (AERP) を測定した。MAP 持続時間を Fridericia 式で補正した (MAPc)。再分極終末相持続時間 (TRP) を基本周期長 400 ms における MAP 持続時間から VERP を減じることで算出した。Post-repolarization refractoriness は、VERP から MAP 持続時間を減じることで算出した。動脈血を採取し、アミオダロン、神経体液性因子として血漿レニン活性、カテコラミン、アンジオテンシンおよびアルドステロン濃度、電解質として血漿  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  および  $\text{Cl}^-$  濃度、および  $\text{Cr}$  の濃度を測定した。

## 【結果】

実験中、致死性心室不整脈の発生や血行動態の破綻を認めなかった。腎除神経は、収縮期血圧および心室拍動数の低下、VERP を延長および血漿レニン活性を低下させた。一方で、腎除神経は拡張期血圧、平均血圧および心房拍動数の低下傾向、MAP、AERP および TRP の延長傾向を示したが、有意差を認めなかった。さらに、腎除神経は、アンジオテンシンおよびアルドステロン濃度、血漿  $\text{Na}^+$  の低下傾向、血漿  $\text{K}^+$  の上昇傾向を示したが、有意差を認めなかった。アミオダロンは有意に AERP を延長させた。一方で、アミオダロンは収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、心房拍動数および心室拍動数の低下傾向、MAP、VERP および TRP の延長傾向を示したが、有意差を認めなかった。

## 【考察】

腎除神経は収縮期血圧を低下させたが、拡張期血圧には有意な変化を認めなかった。本実験は完全房室ブロック犬を用いており収縮期血圧は心拍出量と心室固有調律に依存し、心室固有調律が下がると容易に心拍出量が減少することが知られている。そのため、腎除神経による心室固有調律の低下により収縮期血圧が下がったと考えられる。したがって、洞調律患者では降圧効果が少ないと推測された。アミオダロンは VERP を延長しなかったが、腎除神経では有意な VERP の延長を認めた。これは、アミオダロンが内向き電流と外向き電流を同等に遮断したが、腎除神経は内向き電流よりも外向き電流をより選択的に遮断したためと考えられた。腎除神経がブタの心筋梗塞モデルにおいて  $\beta$  遮断薬と同様に心室細動の再発を抑制したという報告がある。したがって、腎除神経時においても  $I_{\text{Ca}}$  および  $I_{\text{K}}$  が遮断されると考えられた。またアミオダロンは AERP を延長したが、腎除神経では AERP の延長を認めなかった。したがって、抗心房細動作用はアミオダロンの方が強力であることが示唆された。一方、腎除神経群では、基本周期長 300-400 ms において post-repolarization refractoriness を増加させる傾向を認めたので、頻脈性心室不整脈の抑制作用を有していると考えられた。また、血漿レニン活性の低下により腎除神経はカテコラミンおよびレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系を軽度抑制することが示唆された。

## 【結語】

腎除神経は心室不整脈に対する抑制作用を有するが、抗心房細動作用および降圧作用は軽度であった。今回の結果は、腎除神経の種々の心血管疾患に対する有効性と限界を理解するための指標になると期待できる。

# 1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2709 号	氏 名	和 田 剛
学位審査担当者	主 査	池 田 隆 徳
	副 査	並 木 温
	副 査	諸 井 雅 男
	副 査	赤 羽 悟 美
	副 査	渡 邊 善 則

## 学位審査論文の審査結果の要旨 :

高血圧、心不全、腎不全の発現には交感神経系の活性化が関与する。腎の交感神経を除去（腎除神経）すると、これらの病態を改善することがよく示されている。同時に、腎除神経は不整脈に対する抑制作用を有することも考えられる。実際に、腎除神経は心室細動の再発を抑制し、また心房細動のカテーテルアブレーションにおいて、肺静脈隔離術と併用することで心房細動の再発を抑制することも報告されている。申請者らはこの点に注目し、重症高血圧、慢性心不全および不整脈基質の病態生理を有する実験モデルにおいて、外科的腎除神経の心血管系および電気生理学的指標に対する影響を、抗不整脈薬であるアミオダロンとの作用と比較検討することで評価した。

実験には、カテーテルアブレーション法で完全房室ブロックを作製したビーグル犬が使用された。その 4 週間経過後に、腎除神経 (n=5) とアミオダロン投与 (n=6) を行い、両群間で下記の指標について比較検討した。血行動態および電気生理学的指標として、大腿動脈圧、体表第 II 誘導心電図から心房拍動数と心室固有調律、右室単相性活動電位 (MAP)、心室有効不応期 (VERP) および心房有効不応期 (AERP) を測定した。神経体液性因子として血漿レニン活性、カテコラミン、アンジオテンシンおよびアルドステロン濃度、電解質として血漿 Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup> および Cl<sup>-</sup> 濃度、および Cr の濃度を測定した。実験中に、致死性心室不整脈の発生や血行動態の破綻は認められなかった。腎除神経群では、収縮期血圧、心室固有調律を低下、VERP を延長および血漿レニン活性の低下が認められたが、その他の指標には有意な変化は認められなかった。一方、アミオダロン群では AERP の延長が認められたが、その他の指標には有意な変化は認められなかった。以上のことから、腎除神経は心室不整脈に対する抑制作用を有するものの、抗心房細動作用および降圧作用は軽度であると考えられた。

平成 28 年 9 月 26 日に開催された学位審査会において、研究要旨をプレゼンテーションした後、内容について活発な質疑応答がなされた。質問として、腎除神経の方法においてカテーテル法でなく外科的手法を選んだのは何故か、研究デザインでコントロール群を設定しなかったのは何故か、心房に対する抗不整脈作用が心室に比べて低かったのはどうしてか、心室自動能が抑制されたメカニズムは何か、カテコラミンなどの液性因子の影響はあったのか、β 遮断薬や RAS 抑制薬の効果との関連性をどう考えるか、今後予定されているカテーテル法による腎除神経術の臨床治験との絡みはどうか、などが主査および副査から申請者に投げかけられた。それらすべての質問事項に対して、申請者は適切かつ論理的に返答した。

以上より、慢性房室ブロック犬において外科的腎除神経の心血管系および電気生理学的指標に対する影響を、抗不整脈薬アミオダロンと比較することで評価した本研究の意義は高く、本論文は学位に値するとの結論に達し、学位審査会を終了した。