

第45回MSG

トピック : catheter-based renal sympathetic denervation
hypertension

発表者 : 須藤 洸司 (研修医)

コメンテーター : 牧野 有高 (循環器内科)

文献 :

Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial

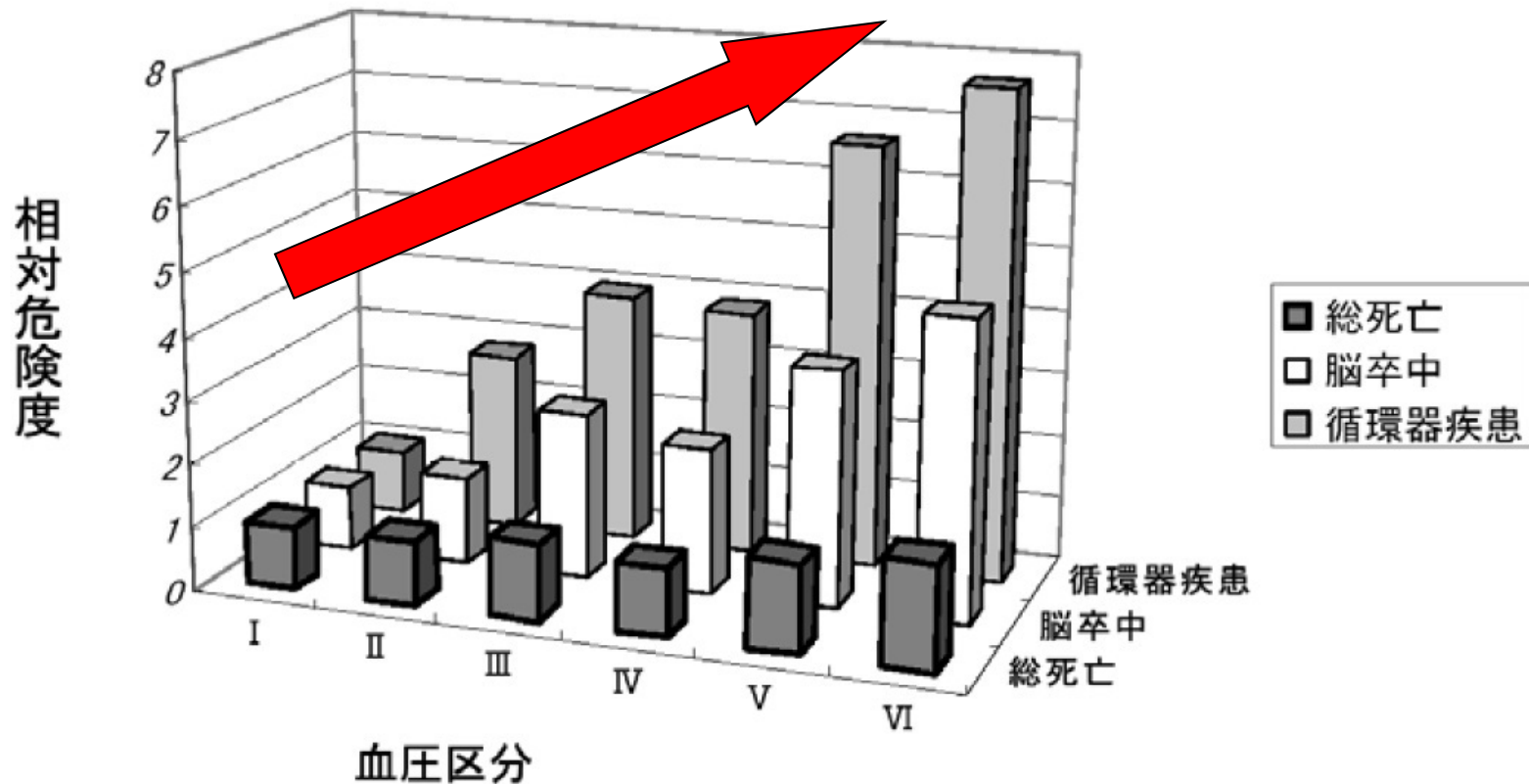
Lancet 2010; 376: 1903-09

2010年 6月28日

導入

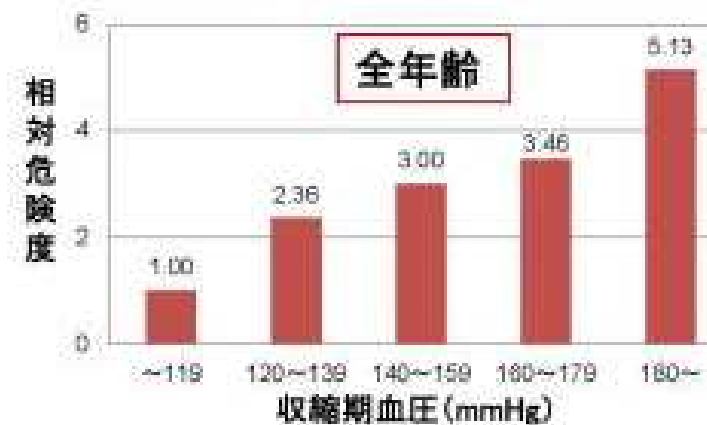
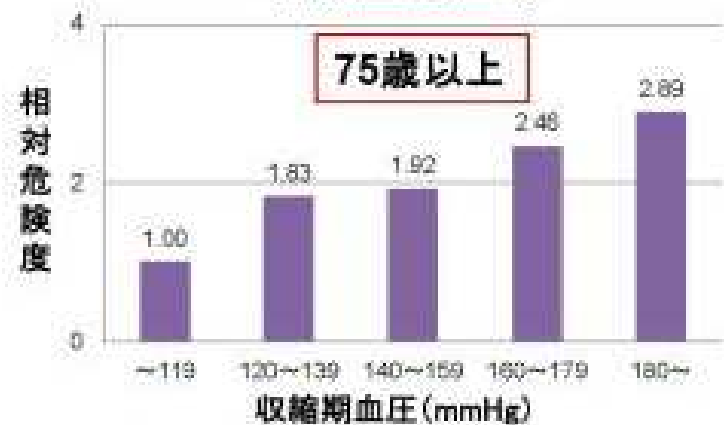
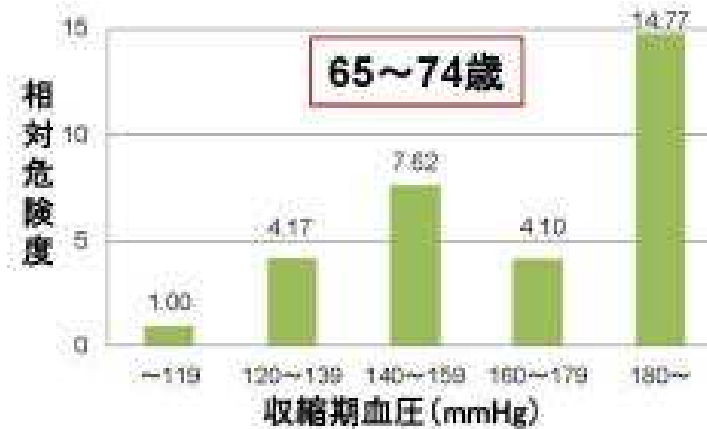
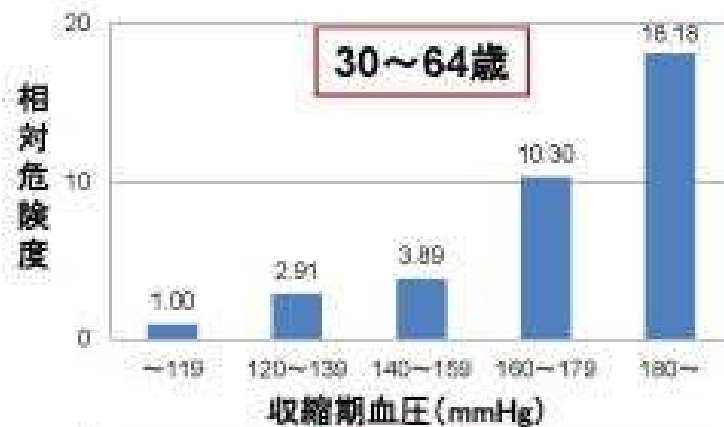
- 高血圧は頻度の高い疾患で、その血管合併症である脳血管障害、心疾患、腎疾患はADL、QOLを著しく損う。高血圧の適正な治療によって心血管病の発症を予防することは、医学的にも社会的にも有益である
- 厚生労働省が3年ごとに実施している「患者調査」の平成20年調査によると、高血圧の総患者数(継続的な治療を受けていると推測される患者数)は、796万7,000人でした。性別にみると、男性334万人、女性464万3,000人で、女性が男性の1.4倍である。山梨県では7万人の患者がいる。
- 平成21年度の国民医療費は36兆67億円(前年度34兆8084億円)で、そのうち高血圧性疾患の医療費は1兆8921億円(前年度1兆8518億円)で、前年度に比べて403億円増加している。

循環器疾患リスク、至適血圧に対する相対危険度 (NIPPON DATA80, 男性, 14 年間の追跡)



I: 至適血圧, 120/80mmHg未満; II: 正常血圧, 130/85mmHg未満; III: 正常高値血圧, 140/90mmHg未満; IV: 軽症高血圧, 160/100mmHg未満; V: 中等症高血圧, 180/110mmHg未満; VI: 重症高血圧, 180/110mmHg以上

血圧区分と循環器疾患死亡の相対危険度 (NIPPON DATA80、男性、19年間の追跡)



相対危険度は年齢、喫煙、飲酒、
随時血糖、血清総コレステロールを調整

Okayama A, et al. *J Hypertens* 2006

血圧測定時の注意

- 運動や精神的な興奮で一過性に血圧が上がるのは生理的な反応であり、これは高血圧の概念とはまた違うものである。
- 測定部位: 上腕が推奨。手首、指血圧計の使用は避ける。
- 朝の場合は、起床後1時間以内、排尿後、服薬前、朝食前の安静時、座位1 - 2分後に測定
- 夜の場合は就床前の安静時、座位1 - 2分後に測定
- 上腕の血圧測定結果で左右の血圧差が生じることがある。血圧差は、上腕動脈或いは鎖骨下動脈の狭窄病変に起因すると考えられ、差が10mmHg以上の患者は心血管疾患による死亡リスクが有意に高い

初診時の高血圧管理計画

判定されたリスクに応じて、初診時の高血圧管理が立案されます。



※正常高値血圧の高リスク群では生活習慣の修正から開始し、目標血圧に達しない場合に降圧薬治療を考慮する。

日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン2009より

成人における血圧値の分類

分類	収縮期血圧		拡張期血圧
至適血圧	< 120	かつ	< 80
正常血圧	< 130	かつ	< 85
正常高値血圧	130~139	または	85~89
I度高血圧	140~159	または	90~99
II度高血圧	160~179	または	100~109
III度高血圧	≥ 180	または	≥ 110
(孤立性)収縮期高血圧	≥ 140	かつ	< 90

日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン2009より

血圧以外のリスク

高齢(65歳以上)

喫煙

脂質異常症

低HDLコレステロール血症(< 40)

高LDLコレステロール血症(> 140)

高トリグリセライド血症(> 150)

肥満(BMI ≥ 25)(特に腹部肥満)

若年(50歳未満)発症の心血管病の家族歴

糖尿病

慢性腎臓病(CKD)

臓器障害/心血管病

メタボリックシンドローム

臓器障害/心血管病

部位	危険因子
脳	<ul style="list-style-type: none">• 脳出血・脳梗塞• 無症候性脳血管障害• 一過性脳虚血発作
心臓	<ul style="list-style-type: none">• 左室肥大(心電図, 心エコー)• 狭心症・心筋梗塞・冠動脈再建• 心不全
腎臓	<ul style="list-style-type: none">• 蛋白尿(尿微量アルブミン排泄を含む)• 低いeGFR *2 (<60mL/分/1.73m²)• 慢性腎臓病(CKD)・確立された腎疾患(糖尿病性腎症・腎不全など)
血管	<ul style="list-style-type: none">• 動脈硬化性プラーク• 頸動脈内膜・中膜壁厚 >1.0mm• 大血管疾患• 閉塞性動脈疾患(低い足関節上腕血圧比:ABI<0.9)
眼底	<ul style="list-style-type: none">• 高血圧性網膜症

*2 eGFR(推算糸球体濾過量)は日本人のための推算式、
 $eGFR = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ (女性は $\times 0.739$) より得る。

日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン2009より

(診察室) 血圧に基づいた脳心血管 リスクの層別化

リスク層 (血圧以外のリスク要因)	正常高値血圧 130-139/ 85-89mmHg	I度高血圧 140-159/ 90-99mmHg	II度高血圧 160-179/ 100-109mmHg	III度高血圧 ≥180/ ≥110mmHg
リスク第一層 (危険因子がない)	付加リスク なし	低リスク	中等リスク	高リスク
リスク第二層 (糖尿病以外の1~2個の危険因子、 メタボリックシンドローム※がある)	中等リスク	中等リスク	高リスク	高リスク
リスク第三層 (糖尿病、CKD、臓器障害/心血管病、 3個以上の危険因子のいずれかがある)	高リスク	高リスク	高リスク	高リスク

日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン2009より

二次性高血圧

- 腎実質性高血圧症 糖尿病性腎症 慢性糸球体腎炎 多発性嚢胞腎:高血圧症患者の2 - 5% 蛋白尿、血尿、尿沈渣異常、クレアチニン高値でスクリーニング
- 腎血管性高血圧症 腎動脈の有意狭窄 腎灌流圧低下 レニン・アンジオテンシン系の活性化 高血圧症患者の0.5 - 1% , 若年者では線維筋性異形成(約38%) , 大動脈炎症候群(約15%) , 中高年では粥状動脈硬化(約38%)が多い 家族歴がない高血圧 , 若年や高齢者で急速に発症した高血圧 , 治療抵抗性高血圧,ACE阻害薬やARB投与で腎機能が悪化した高血圧のときに本疾患を疑う
- 内分泌性高血圧症
 - 下垂体疾患:Cushing病(下垂体ACTH産生腺腫)、先端肥大症
 - 甲状腺疾患:甲状腺機能亢進症 or 甲状腺機能低下症(交感神経の活性化、体液量増加、動脈硬化)
 - 副甲状腺疾患: . 原発性副甲状腺機能亢進症(高Ca血症、レニン・アンジオテンシン系の亢進、二次性の腎症による)
 - 原発性アルドステロン症:アルドステロンが過剰に分泌されるため起こる。アルドステロン、レニン 典型例では、低K血症やそれに伴う症状(多尿、多飲、筋力低下、四肢のしびれ)を認めるが、血清K正常例も多い。
高血圧症の5-15%程
 - Cushing症候群:副腎皮質腫瘍(腺腫、癌腫または両側過形成)下垂体腺腫(ACTH産生腺腫)、異所性ACTH症候群(肺小細胞癌、気管支カルチノイドなど)により、副腎から慢性的にコルチゾールが自律的に過剰産生
クッシング徴候(中心性肥満、満月様顔貌、野牛肩、皮膚の非薄化、腹部赤色皮膚線条など)
高血圧、耐糖能異常、骨粗鬆症などを認める
 - 褐色細胞腫:副腎髄質(褐色細胞腫)や交感・副交感神経節のクロム親和性細胞(傍神経節腫)から発生して、カテコールアミンの過剰産生、持続性や発作性高血圧をきたす。頭痛、動悸、発汗、顔面蒼白なども認める。
 - レニン産生腫瘍:稀な疾患 90例ほどの報告数あり。
- 心・大血管疾患 大動脈弁閉鎖不全症 大動脈管開存症 動静脈瘻 大動脈縮窄症
- 血管炎、膠原病 大動脈炎症候群 結節性多発動脈炎 全身性強皮症 ループス腎炎
- 妊娠高血圧症
- 睡眠時無呼吸症候群
- 薬剤性高血圧症 NSAIDs 甘草 グルココルチコイド カンシニューリン阻害薬(シクロスポリンなど) エリスロポエチン製剤 エストロゲン 交感神経刺激作用のある薬物(MAO阻害薬、抗うつ剤)
- 遺伝子異常が原因と考えられる高血圧症:Liddle症候群 など、低カリウム血症、代謝性アルカローシスを来す常染色体優性の遺伝性高血圧

降圧目標

降圧目標

	診察室血圧	家庭血圧
若年者・中年者	130/85mmHg 未満	125/80mmHg 未満
高齢者	140/90mmHg 未満	135/85mmHg 未満
糖尿病患者 慢性腎臓病 心筋梗塞後患者	130/80mmHg 未満	125/75mmHg 未満
脳血管障害患者	140/90mmHg 未満	135/85mmHg 未満

日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン2009より

主要降圧薬の積極的な適応

C. 主要降圧薬の積極的な適応

	Ca拮抗薬	ARB/ACE 阻害薬	利尿薬	β 遮断薬
左室肥大	●	●		
心不全		●*1	●	●*1
心房細動(予防)		●		
頻脈	●*2			●
狭心症	●			●*3
心筋梗塞後		●		●
蛋白尿		●		
腎不全		●	●*4	
脳血管障害慢性期	●	●	●	
糖尿病/MetS*5		●		
高齢者	●*6	●	●	

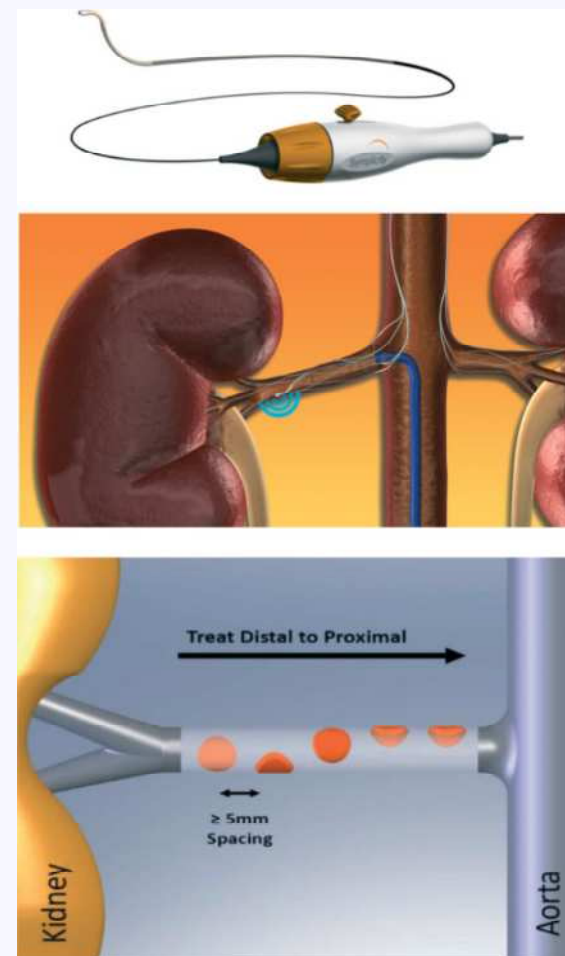
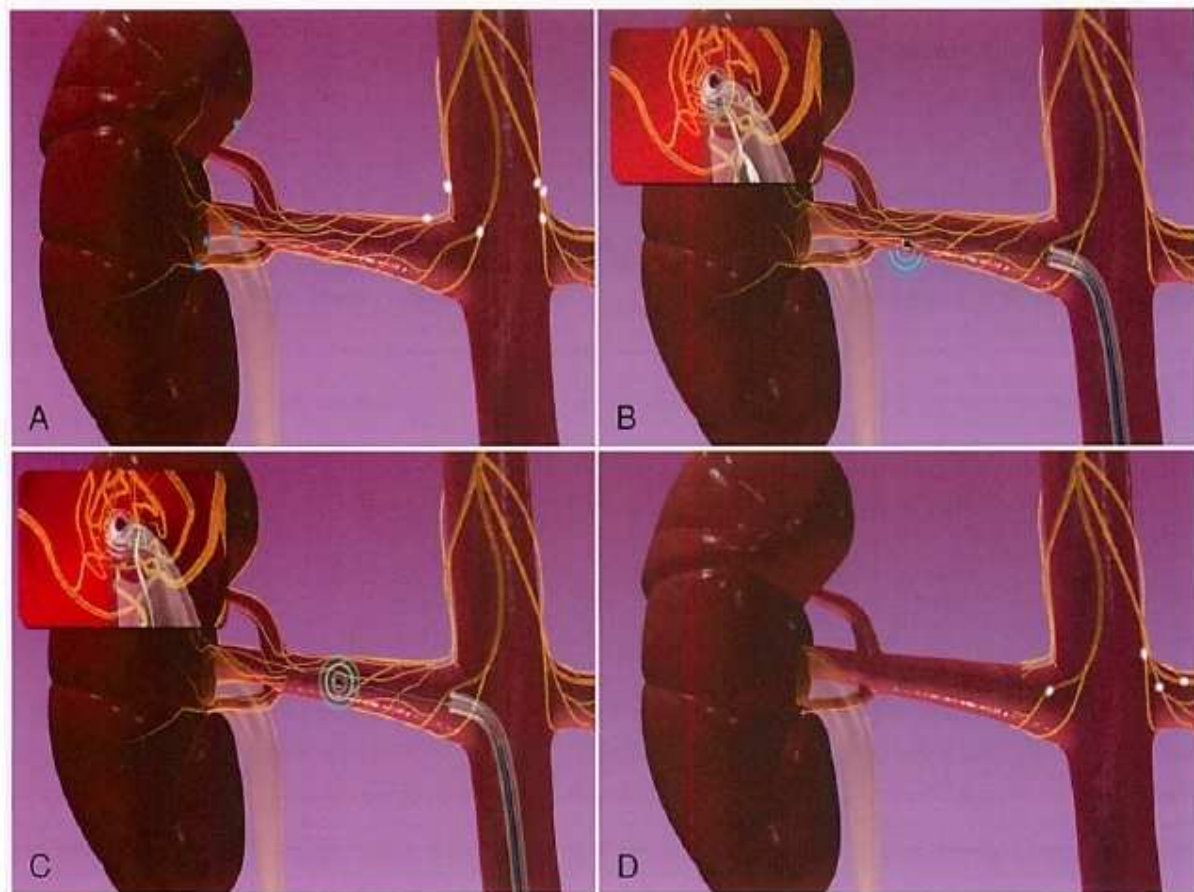
*1少量から開始し、注意深く漸増する *2非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬 *3冠攣縮性狭心症には注意 *4ループ利尿薬 *5メタボリックシンドローム *6ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬

日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン2009より

今後の課題

- 降圧剤の多剤併用にてても、コントロール困難な患者も多い。
- 二次性高血圧の合併の有無は？
 - 内分泌疾患は？
 - 腎血管性高血圧→PTAの適応は？
 - SAS→nasal CPAP、ASVの適応は？
- 日本では、まだ治験段階だが、カテーテルで腎動脈内から腎臓の交感神経を遮断する新しい高血圧治療が、本年8月17日より自治医大付属病院などで始まった。

腎動脈周囲神経アブレーション



2分程度のアブレーションを片側に4 - 5回程度施行し、
両側腎動脈のアブレーションに40分程度の時間がかかる。

Renal sympathetic denervation in patients with
treatment-resistant hypertension (The Symplicity
HTN-2 Trial): a randomised controlled trial



*Symplicity HTN-2 Investigators**

治療抵抗性高血圧患者に対する 腎動脈交感神経アブレーション

2012年10月22日

山梨県立中央病院 循環器内科
須藤 洸司 牧野 有高

背景

高血圧に対する薬物治療は進歩しているにもかかわらず、治療抵抗性高血圧の頻度は少なくない。腎動脈の交感神経の活動も要因の一つに考えられ、腎動脈に対するアブレーションが治療抵抗性の高血圧患者に対して降圧治療の一つにあげられる可能性が示された。

無作為化試験 (2009.6.9～2010.1.15)

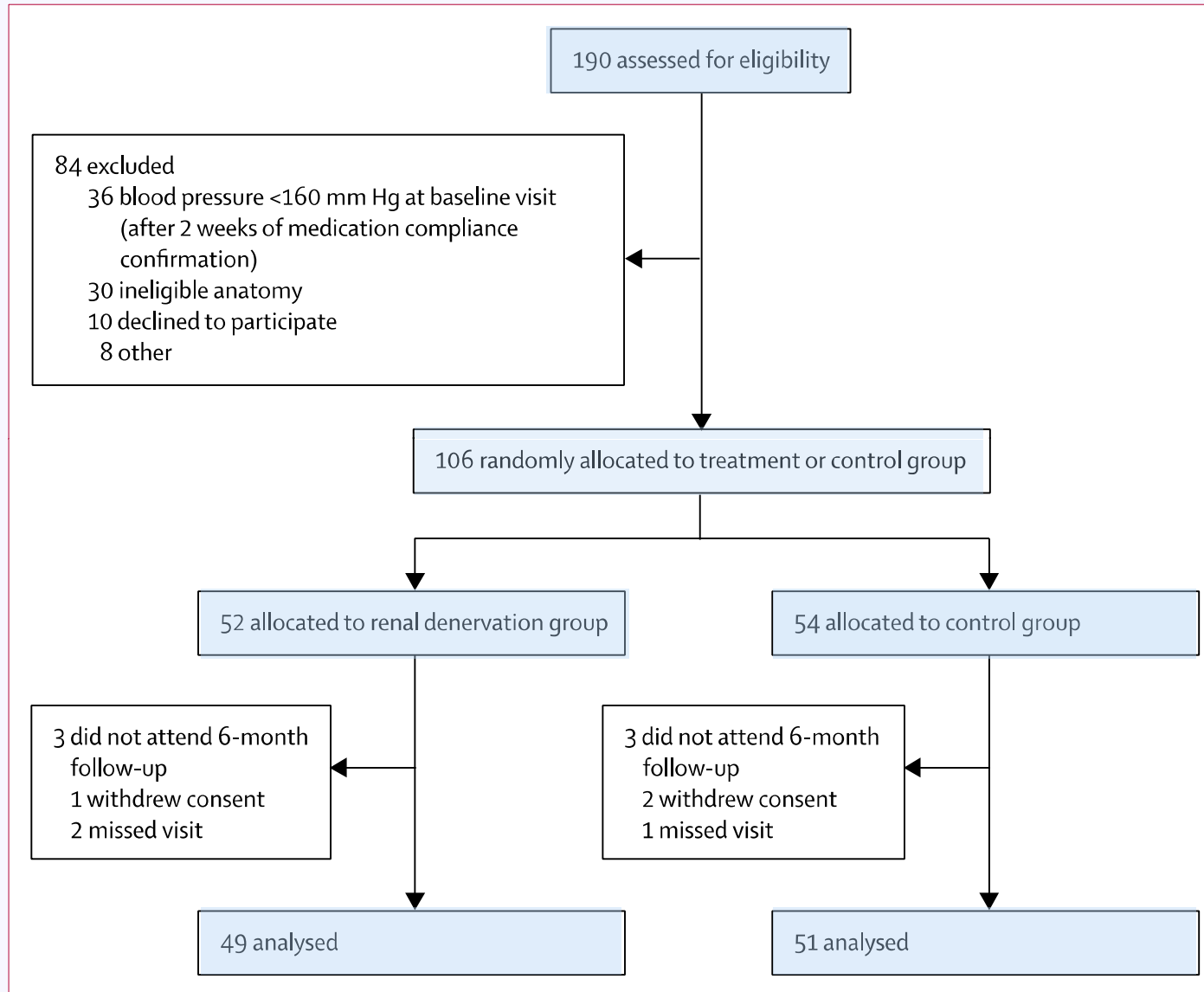


Figure 1: Trial profile

腎動脈交感神経アブレーション群とコントロール群 患者臨床背景、服薬歴

	Renal denervation group (n=52)	Control group (n=54)
Baseline systolic blood pressure (mm Hg)	178 (18)	178 (16)
Baseline diastolic blood pressure (mm Hg)	97 (16)	98 (17)
Age (years)	58 (12)	58 (12)
Sex (female)	18 (35%)	27 (50%)
Race (white)	51 (98%)	52 (96%)
Body-mass index (kg/m ²)	31 (5)	31 (5)
Type 2 diabetes	21 (40%)	15 (28%)
Coronary artery disease	10 (19%)	4 (7%)
Hypercholesterolaemia	27 (52%)	28 (52%)
eGFR* (mL/min per 1.73 m ²)	77 (19)	86 (20)
eGFR* 45–60 mL/min per 1.73 m ²	11 (21%)	6 (11%)
Serum creatinine (μmol/L)	91 (25)	78 (18)
Urine albumin-to-creatinine ratio (mg/g)†	128 (363)	109 (254)
Cystatin C (mg/L)‡	0.9 (0.2)	0.8 (0.2)
Heart rate (bpm)	75 (15)	71 (15)
Number of antihypertension medications	5.2 (1.5)	5.3 (1.8)
Patients on hypertension medication for more than 5 years	37 (71%)	42 (78%)
Patients on five or more medications	35 (67%)	31 (57%)
Patients receiving (drug class)		
ACE inhibitors/ARBs	50 (96%)	51 (94%)
Direct renin inhibitors	8 (15%)	10 (19%)
β blockers	43 (83%)	37 (69%)
Calcium-channel blockers	41 (79%)	45 (83%)
Diuretics	46 (89%)	49 (91%)
Aldosterone antagonist	9 (17%)	9 (17%)
Vasodilators	8 (15%)	9 (17%)
α-1 blockers	17 (33%)	10 (19%)
Centrally acting sympatholytics	27 (52%)	28 (52%)

Data are mean (SD) or number (%). eGFR=estimated glomerular filtration rate. ACE=angiotensin-converting enzyme. ARB=angiotensin-receptor blocker. *Calculated on the basis of Modification of Diet in Renal Disease Study criteria.¹² †42 participants in the renal denervation group and 43 participants in the control group used for between-group comparisons with the Wilcoxon rank-sum test for two independent samples. ‡39 participants in the renal denervation group and 42 participants in the control group had data for cystatin C available at baseline.

Table 1: Baseline clinical characteristics, demographics, and background medications for participants assigned to renal denervation or control groups

ベースラインの血圧：約178/98mmHg

年齢：58歳

性別（女性）：35%/50%

人種（白人）：約98%

BMI：31kg/m²

2型糖尿病：40%/21%

冠動脈疾患：19%/7%

高脂血症：52%

eGFR：77/86ml/min per1.73m²

血清クレアチニン：91/78 μmol/l

尿中Alb/Cr 比：128/109mg/g

シスタチンC：0.9mg/l

心拍数：約75回/分

降圧薬の数：約5.2剤

5剤以上内服：67%/57%

ACE-I/ARB：96%/94%

-blocker：83%/69%

Ca拮抗薬：79%/83%

利尿剤：89%/91%

治療抵抗性高血圧における 腎交感神経アブレーション群の降圧効果

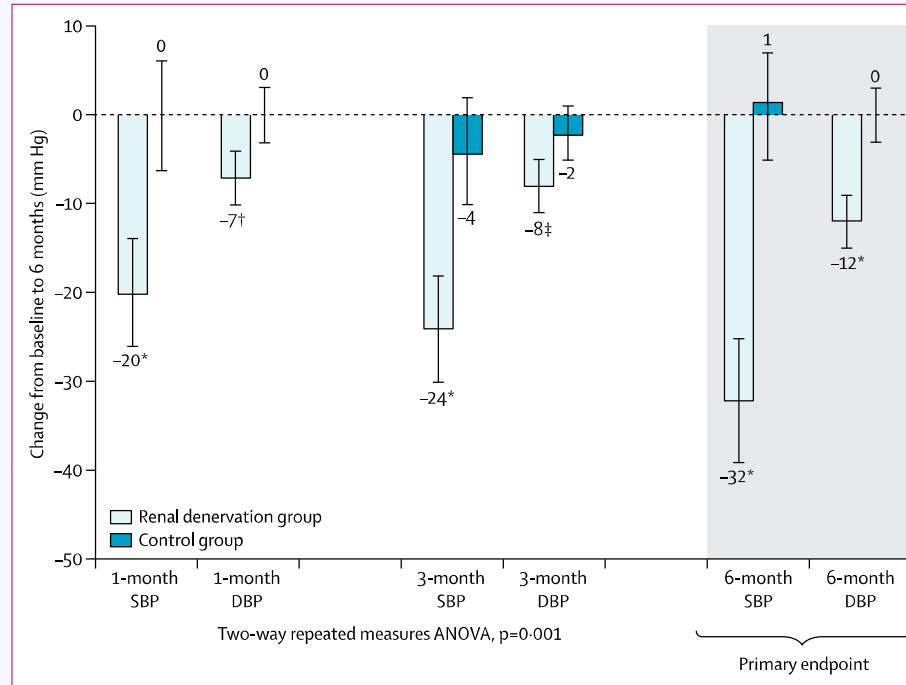


Figure 2: Paired changes in office-based measurements of systolic and diastolic blood pressures at 1 month, 3 months, and 6 months for renal denervation and control groups

Error bars are 95% CI. Multivariable stepwise regression analysis of baseline characteristics, drugs, and treatment assignment was examined for predictors of increased 6-month systolic-blood-pressure response; only variables with $p < 0.15$ on univariate screening were entered into the model with variables with $p < 0.05$ remaining in the final model. Multivariable analysis of baseline characteristics showed that assignment to the renal denervation group ($p < 0.0001$), higher baseline systolic blood pressure ($p < 0.0001$), and slower heart rate ($p < 0.004$) predicted increased 6-month blood-pressure reduction. SBP=systolic blood pressure. DBP=diastolic blood pressure.

* $p < 0.0001$. † $p = 0.002$. ‡ $p = 0.005$.

	腎交感神経アブレーション群	コントロール群
1ヶ月後	平均 -20 / -7mmHg	平均 0 / 0mmHg
2ヶ月後	平均 -24 / -8mmHg	平均 -4 / -2mmHg
6ヶ月後	平均 -32 / -12mmHg	平均 +1 / 0mmHg

腎交感神経アブレーション群とコントロール群の 6ヶ月後の収縮期血圧の降圧効果

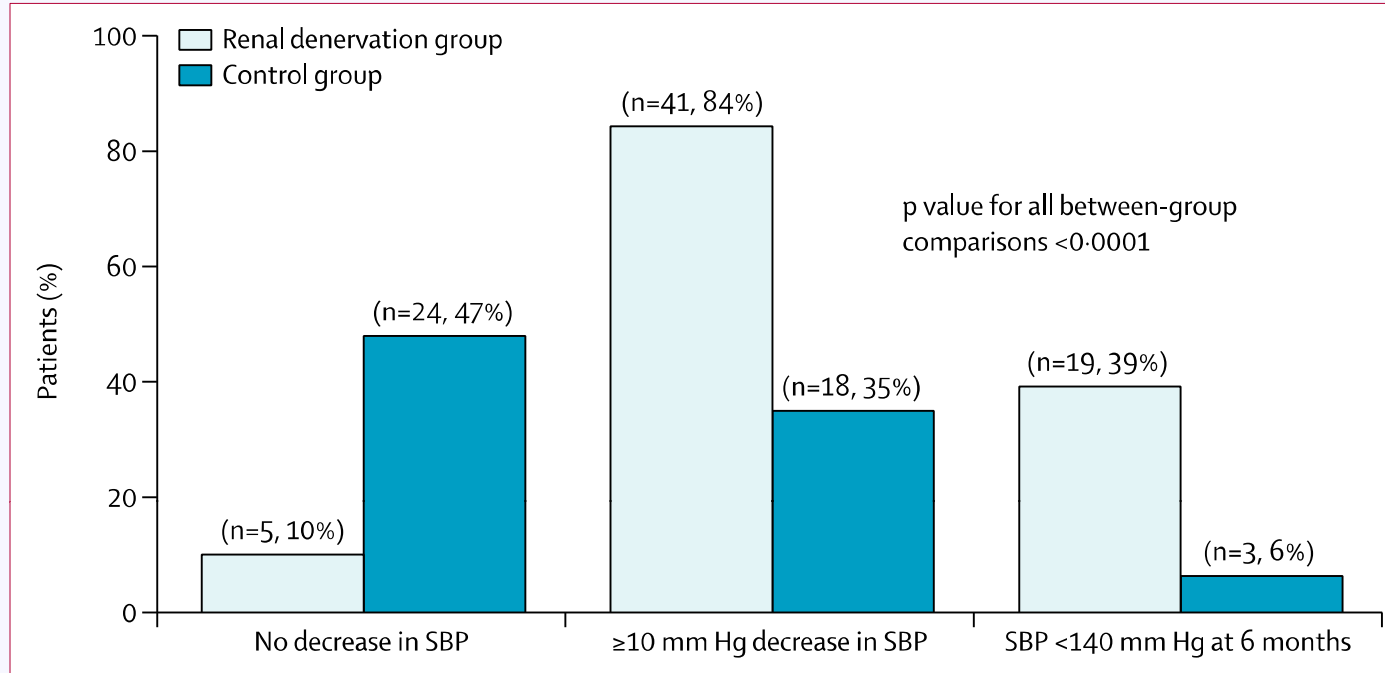


Figure 3: Proportion of patients in the renal denervation and control groups that at 6 months had no decrease in systolic blood pressure, a 10 mm Hg or greater decrease in SBP, or achieved a SBP of less than 140 mm Hg
SBP=systolic blood pressure.

降圧効果なし : アブレーション群 : 10%
 コントロール群 : 47%
 ≥ 10 mmHg 低下 : アブレーション群 : 84%
 コントロール群 : 35%
 ≤ 140 mmHg : アブレーション群 : 39%
 コントロール群 : 6%

腎機能の推移

	Renal denervation group		Control group		Difference in mean change (95% CI)	p value
	Patients (n)	Mean change (SD)	Patients (n)	Mean change (SD)		
eGFR* (mL/min per 1.73 m ²)	49	0.2 (11)	51	0.9 (12)	-0.7 (-5.4 to 3.9)	0.76
Serum creatinine (μmol/L)	49	0.2 (17.6)	51	-1.1 (10.3)	1.3 (-4.5 to 7.0)	0.67
Cystatin C (mg/L)	37	0.1 (0.2)	40	0.0 (0.1)	0.0 (0.0 to 0.1)	0.31

eGFR=estimated glomerular filtration rate. *Calculated on the basis of Modification of Diet in Renal Disease Study criteria.¹²

Table 2: Baseline, change from baseline to 6 months, and difference in change in measured concentrations of eGFR, serum creatinine, and cystatin C for renal denervation and control groups

腎交感神経アブレーション群とコントロール群において腎機能の低下に有意差は認めなかった。

腎交感神経アブレーション群 合併症

各 1 人；大腿動脈仮性動脈瘤、血圧低下、
尿路感染症、感覚異常、背部痛

7 人（13%）；アブレーションの処置中に、
一過性の徐脈が生じ、アトロピン投与が必要
となったが、後遺症は残らなかった。

結論

治療抵抗性高血圧において、腎交感神経アブレーションは安全かつ有効な治療手段となる可能性が示された。今後は長期間における有効性が証明されるような研究が必要である。

まとめ

- ・ The Symplicity HTN-2 Trialは、ランダム化試験である。対象は106例と少ない。盲検試験ではない。追跡期間は6ヵ月と短い。
- ・ 現在、The Symplicity HTN-3 Trialが進行中であり、前向き無作為化、単盲検試験、530例が対象であり、追跡期間は36ヵ月間の予定である。
- ・ 手技自体は、それほど難易度の高いものではなく、今後日本での治験後に、安全性が証明され、保険診療が認められた場合には、降圧剤の多剤併用中の難治性高血圧患者に有効な治療と期待されている。