

表 題 高血圧患者における腎デナベーションの降圧効果：無作為化
シヤム対照比較試験のシステムティックレビューとメタ解析

論文の区分 論文博士

著 者 名 小古山 由佳子

所 属 自治医科大学内科学講座 循環器内科学部門 地域医療循環器
アジア IT ネットワーク研究拠点講座

2023年1月25日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系 専攻 心血管病学
職名・氏名 荻尾 七臣 教授

目次	頁
I. 緒言	2
II. 方法	4
III. 結果	10
IV. 考察	20
V. 研究の限界	26
VI. 結語	27
VII. 補足	28
VIII. 謝辞	35
IX. 参考文献	35

I. 緒言

高血圧は、最も重要な心血管危険因子の一つである^{1, 2}。高血圧の世界的な有病率は1990年から2019年の30年間で約2倍に増え³、2025年には16億人に達すると推定されており⁴、世界的な公衆衛生上の大きな課題となっている。しかしアドヒアランスの不良や経済的理由、薬剤抵抗性、クリニカルイナーシャ等の要因により、目標血圧にコントロールされている人は高血圧患者全体の約3分の1にすぎないという問題がある⁵。これらの問題を解決するための手段の一つとして、薬剤抵抗性による降圧コントロールが不良な治療抵抗性高血圧患者の新たな降圧治療として、腎デナベーション（腎交感神経除神経術）が注目されている。治療抵抗性高血圧患者では交感神経系活性の慢性的な亢進が示唆されており、特に交感神経系のなかで腎交感神経は、求心性には腎実質障害や腎血流低下により中枢性の交感神経系を活性化させ、心拍出量の増大や血管収縮による血圧上昇を担う。遠心性にはレニン分泌を促進し、腎血流量や尿中ナトリウム排泄の調整を担っている。腎デナベーションとは、腎動脈周囲に存在する遠心性および求心性の交感神経を部分的に焼灼遮断することで交感神経活性の過剰な亢進を抑制し、降圧を行う新たな治療である（図1）。

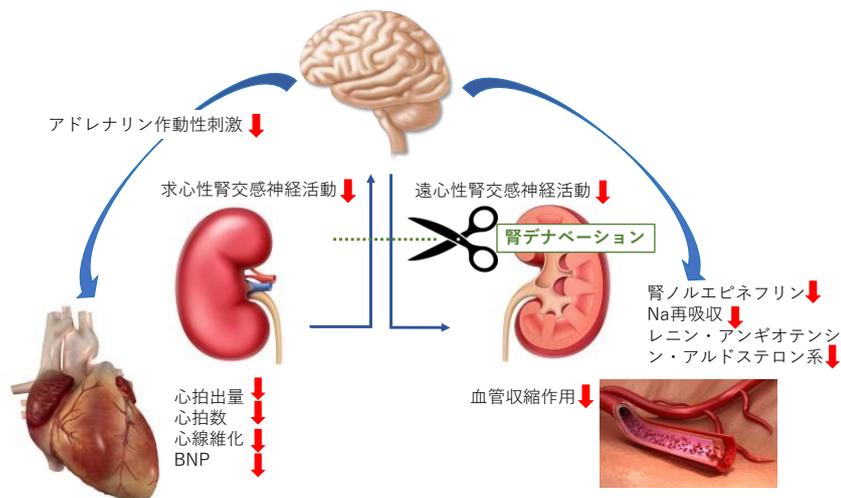


図1. 腎デナベーションによる腎臓と中枢神経系、心臓、血管系への影響（赤矢印）

交感神経系と高血圧の関係は、動物実験で広く実証されている⁶⁻⁸。過去には高血圧の治療のために外科的に胸腹部の内臓神経切除術が行われた事もあるが、合併症や周術期死亡率が高いため、現在では行われていない^{9, 10}。その後侵襲度の低い経皮的アプローチ法による腎デナベーションが開発された。経皮的ラジオ波腎デナベーションデバイスは2007年初めてヒトに使用され¹¹、それ以降多くの臨床試験が開始された。初期の概念実証試験では、腎デナベーション後の血圧の有意な低下が報告されたが¹¹⁻¹³、シャム群を用いた最初の無作為化比較試験(Symplicity HTN-3)では、これらの初期の知見を確認することができなかった¹⁴。その後、Symplicity HTN-3試験の否定的な結果の要因として、アブレーションポイントの数、術者の経験不足による不完全な腎デナベーション手技、降圧薬のばらつき、患者特性などが指摘され、新たな試験デザインでの臨床試験やデバイスの改良が実施されている。またもう一つのデバイスとして経皮的超音波腎デナベーションデバイスは2012年にヒトに対して初めて使用され¹⁵、最近新しい臨床試験の成績も発表されている^{16, 17}。

当初は治療抵抗性高血圧患者を対象として開始された腎デナベーションの臨床試験ではあるが、最近では対象集団を未治療高血圧患者や降圧薬1~2剤の内服でコントロール不良の高血圧患者に広げた臨床試験が行われている。一方で、腎デナベーションの有効性に一貫性が認められておらず¹⁸、その理由として腎デナベーションのデバイス(ラジオ波と超音波)による違い、試験自体の世代間(焼灼部位の変更や回数、プロトコル等)で違い、降圧薬の内服の有無で違いによるものが考えられる。自分自身が実際に臨床試験に携わる課程において、これらを明らかにする事により、今後の腎デナベーションの方向性が決定できるのではないかと考えた。そこで最新の臨床試験を含むシャム対照比較試験のシステマティックレビューとメタ解析を行い、腎デナベーションの降圧効果と安全性

を検討することとした。診察室血圧と比較して診察室外血圧での血圧評価は、心血管イベント予後予測能に優れている¹⁹。今回の研究では、各臨床試験の主要評価項目とされた自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring: ABPM）の血圧指標の中で24時間収縮期血圧を主要評価項目とした。もう一つの診察室外血圧評価法である家庭血圧測定は、現在の高血圧診療において中心的な役割を果たしている。しかしながら、これまで腎デナベーションの家庭血圧に対する効果を検討したメタ解析は行われていない。従って、家庭血圧に対する腎デナベーションの降圧効果も含め検討することとした。

II. 方法

1. デバイスの特徴と当科で経験した症例

現在世界で臨床試験が進行している主な腎デナベーション手技としては、主にラジオ波アブレーション、超音波アブレーション、アルコールを用いたケミカルアブレーションがあり、いずれも腎動脈内腔より経カテーテル的に除神経術を行う事が出来る。ラジオ波による腎デナベーションは2011年から全世界の限られた施設で臨床試験として開始され、日本ではHTN-Jpapan研究として2012年に日本で第一例目が自治医科大学附属病院で行われた。残念ながらHTN-3の結果を受けて登録途中で中止を余儀なくされ、予定数100例中41例にとどまったため、コントロール群に比べ腎デナベーション群で24時間血圧の降圧を認める傾向はあったが、統計学的パワー不足により有意にはならなかった²⁰。当院で現在までに合計29症例に腎デナベーションを実施し、その内、著者は15例を実際に手技を実施した（表1）。著者はメドトロニックのラジオ波腎デナベーションデバイス（Spyral）4例、大塚の超音波腎デナベーションデバイス（Paradise）6例、テルモのラジオ波腎デナベーションデバイス（Iberis）5例に習熟し、日

本で使用可能な3つのデバイス全てを経験した唯一の術者である。図2に各種デバイスの特徴概要を示す(図2)。

表1. 当院で著者が実際に手技を施行した症例一覧

症例	年齢(代)	性	試験	RDN		焼灼部位	Baseline ABP (mmHg)	Baseline OBP (mmHg)	BMI (kg/m ²)	eGFR60(mL/min/1.73m ²)	HbA1C (%)	降圧薬数
				デバイス	ソース							
1	40	男	OFF MED	シャム群		—	143/98	153/97	29.5	64	5.8	0
2	60	男	OFF MED	Spyral	ラジオ波	主幹+分枝	160/104	164/102	25.8	66	5.4	0
3	30	男	OFF MED	シャム群		—	155/111	170/110	22.1	99	5.7	0
4	50	男	OFF MED	Spyral	ラジオ波	主幹+分枝	150/102	171/103	25.7	61	5.2	0
5	60	女	REQUIRE	シャム群		—	183/97	188/100	26.7	61	6.1	6
6	60	女	REQUIRE	Paradise	超音波	主幹	164/95	156/105	32.8	84	6.0	3
7	30	男	REQUIRE	Paradise	超音波	主幹	191/113	165/112	29.4	84	6.1	3
8	30	女	REQUIRE	Paradise	超音波	主幹	168/106	199/128	25.8	54	5.3	3
9	50	男	†	Iberis	ラジオ波	主幹+分枝	145/90	140/90	36.3	48	6.0	3
10	50	男	†	Iberis	ラジオ波	主幹+分枝	155/98	151/101	27.8	53	6.0	3
11	50	男	†	Iberis	ラジオ波	主幹+分枝	158/78	153/82	28.7	67	5.3	3
12	40	男	†	Iberis	ラジオ波	主幹+分枝	174/102	139/91	31.0	67	8.1	3
13	50	男	†	Iberis	ラジオ波	主幹+分枝	140/79	149/88	24.6	71	6.5	3
14	50	男	REQUIRE	シャム群		—	183/103	171/105	34.8	59	5.7	3
15	50	男	REQUIRE	Paradise	超音波	主幹	165/93	172/103	35.7	60	5.8	3

†:探索試験のため試験名なし。

HTN-J: SYMPLICITY HTN-Japan, OFF MED: SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal

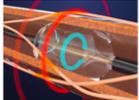
	Flex	Spyral	Paradise	Iberis
デバイス				
持ち込み方法	direct	0.014" GW(rapid exchange)	0.014" GW(OTW)	0.014" GW(OTW)
焼灼数/回	1	4	1	4
ソース	ラジオ波	ラジオ波	超音波	ラジオ波
焼灼深達度	3.0mm	3.0mm	6.0mm	3.0mm
標的血管	主幹動脈のみ	主幹動脈+分枝	主幹動脈のみ	主幹動脈+分枝
ガイドイング	6 Fr	6 Fr	8Fr	(6)7 Fr
血管径	4 ~ 8 mm	3 ~ 8 mm	4~ 8 mm	3~ 8 mm
焼灼時間	120 秒	60 秒	7 秒	60 秒
アプローチ部位	大腿動脈	大腿動脈	大腿動脈	大腿動脈
ウォールコンタクト	×	△	○	○

図2. 日本で今まで使用された腎デナベーションデバイス概要

当初はメドトロニック社製のラジオ波の単一電極の Flex カテーテルが用いられたが、現在では電極 4 つを有するらせん状の 6Fr 対応の Spyral カテーテルが使用されている。4 つの電極は、らせん状にカテーテルに配置されているため、それぞれの電極は血管の断面の左右上下に配置され、均等に焼灼ができるようになっている。また焼灼を行う電極は個々に選択でき、1 回あたりの焼灼時間は 60 秒で、すべての電極でインピーダンス・インピーダンス変化率・平均温度・焼灼時間がジェネレーターに表示される。本邦では、テルモ社が同様のラジオ波を用いた 4 極の Iberis というカテーテルの開発と臨床研究を行っている。超音波腎デナベーションとして開発された Paradise は、カテーテル先端に超音波素子とバルーンを有しており、バルーンを開大することでエネルギーの発生源を血管中心に位置させ、超音波エネルギーを 7 秒間円周状 360 度に発生させることで一度に血管周囲の除神経を行う。このデバイスは血管内膜損傷を防ぐ目的でバルーン内に冷却水を灌流させており、8Fr 対応となっている。現在使用可能なデバイスはすべて大腿動脈アプローチであり、橈骨動脈アプローチは対応していない。

2. 実際の手技

実際の手技としては、大腿動脈に 6~8Fr シースを挿入し Pig tail カテーテルを用いて大動脈造影を行い、両側の腎動脈や腎副動脈の確認を行う。解剖学的に適していれば、それぞれのデバイスを用いて腎デナベーションを行う (図 3)。ラジオ波の Spyral カテーテルを用いた治験では腎動脈の交感神経が確実に行われるように主たる腎動脈の直径が $>3\text{mm}$ (超音波は 4mm)、 $<8\text{mm}$ かつ 4 箇所同時に 4 分円上に焼灼が可能である、もしくは分枝で 4 箇所同時に焼灼可能な必要がある。超音波では適応血管径は $4\sim 8\text{mm}$ 、主幹のみの焼灼で最低 2 箇所以上 4

箇所以下と決められている。いずれも 0.014 ガイドワイヤーを腎動脈に挿入し、ガイドワイヤーに沿わせてデバイスを持ち込み規定時間の焼灼を行う。手技中はヘパリンを投与し Activated Clotting Time (ACT) を 250 秒以上とし、痛みを伴うため鎮痛剤や鎮静剤を投与する。手技後には解離や攣縮等の問題がないか確認し、対側の腎動脈アブレーションを同様に行い手技は終了となる。

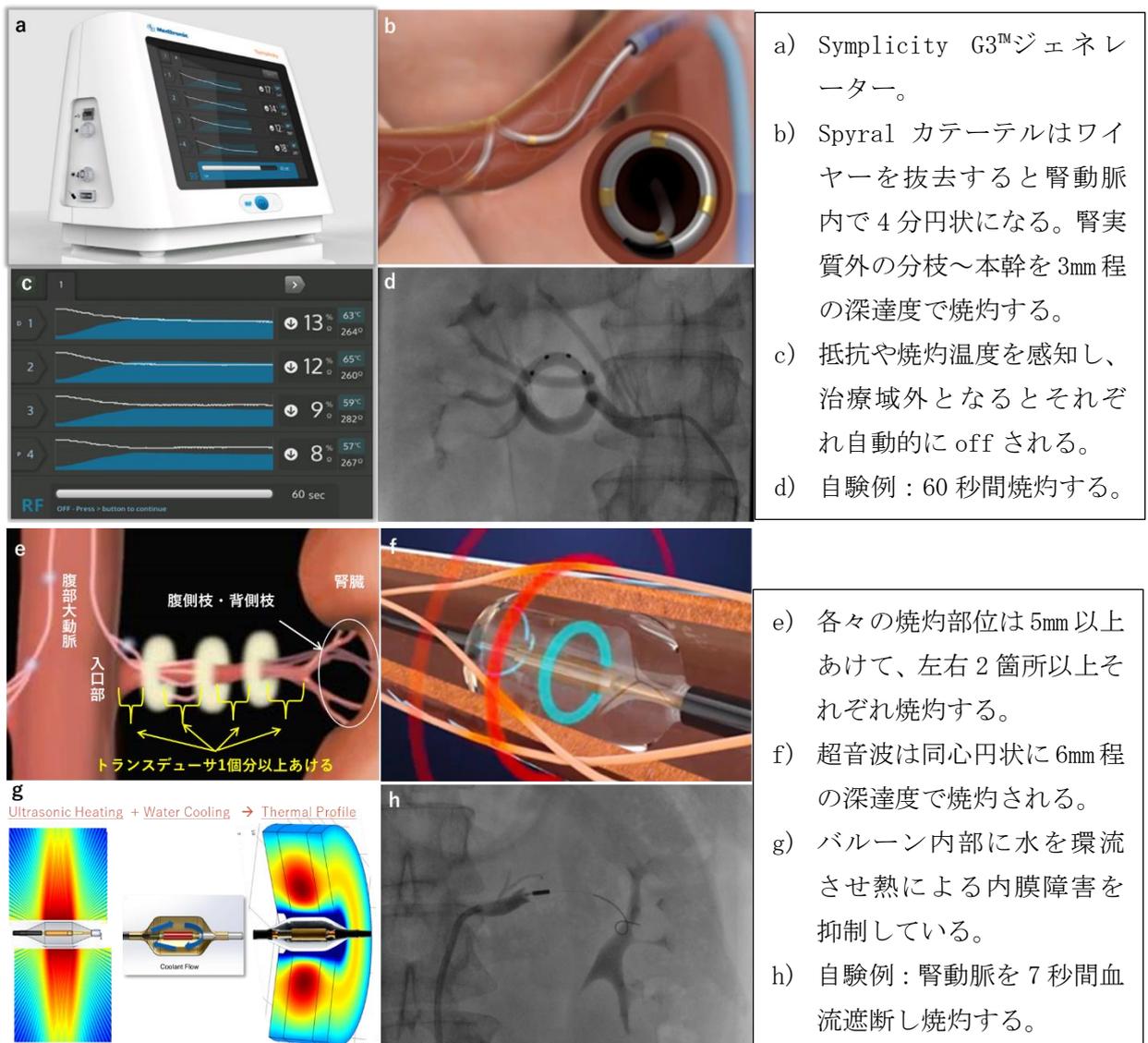


図3. 当科自験例：ラジオ波腎デナベーション (a~d)、超音波腎デナベーション (e~h)

3. 文献検索方法

本研究は Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) 声明²¹に従って、PROSPERO (登録番号 ID:CRD42021242923) に登録した。MEDLINE、Cochrane Library の検索エンジンを用いて、2021 年 5 月 25 日までに発表された高血圧患者に対する腎デナベーションの無作為化シヤム対照比較試験を検索した。言語の制限はなく、検索方法は補足表 1 にまとめた。関連するレビュー、メタ解析についても手作業で検索し、追加すべき研究がないか検討した。さらに新たに発表された研究を、最近の学会抄録や臨床試験登録を検索した。高血圧患者に対する腎デナベーションの無作為化シヤム対照比較試験で、ベースラインからの 24 時間 ABPM 血圧変化が報告されているものすべてを対象とし、無作為割り付けやシヤム群のない試験は除外した。また経皮的カテーテルデバイスを用いずに腎デナベーションの効果を検討した試験は除外した。

4. スクリーニングとデータ抽出

2 名の研究者が独立して文献のスクリーニングとデータの抽出を行い、意見の相違があった場合には、議論し合意を得た。タイトルと抄録が適切かどうかを検討し、必要に応じて全文の論文を検索した研究に関する情報が含まれている可能性のある研究やレビューを最初に抽出し、関連する可能性のある論文はすべて全文で評価した。1 つの研究が複数の論文を有している場合は、最も完全なデータセットを有する論文のみを対象とし、以下①から③のデータを対象となったすべての論文から抽出した。

- ① 研究の特徴 (研究デザイン、患者の登録基準、除外基準、追跡期間、患者数、および腎デナベーションデバイスとエンドポイント)

② ベースラインの特徴（年齢、性別、居住国、BMI、抵抗性高血圧の有無、降圧薬数、および併存疾患）

③ アウトカム

REQUIRE 試験¹⁷のデータは、発表前に試験担当者から提供された。バイアスのリスクと研究の質は、Cochrane risk of bias tool のバージョン 2 を用いて評価した²²。

5. アウトカムの評価

主要評価項目は腎デナベーション群とシャムコントロール群の 24 時間収縮期血圧の平均値の差 (mmHg) とした。副次評価項目は、24 時間拡張期血圧の変化、日中および夜間収縮期血圧、日中および夜間拡張期血圧の変化、診察室収縮期および拡張期血圧の変化、家庭収縮期および拡張期血圧の変化とした。すべての治療効果は、無作為化群間のベースラインからの変化量の平均差 (mmHg) として記述した。安全性については、腎デナベーション手技の合併症および重篤な有害事象を評価した。各エンドポイントについては、intention-to-treat 解析で得られたデータを用いた。

6. 統計解析

無作為化群間のベースラインからフォローアップまでの血圧の変化量の絶対差を各試験で求め、ランダム効果モデルを用いてプールした。試験間の異質性は I^2 統計を用いて評価した。出版バイアスの可能性を評価するためにファンネルプロットを用いた。サブグループ間の治療効果の異質性（降圧薬の使用 (on-med 群) と不使用 (off-med 群)、第一世代腎デナベーション試験と第二世代腎デナベーション試験、ラジオ波腎デナベーションデバイスと超音波腎デナベ

ンデバイスの違い) についてランダム効果メタ回帰分析を用いて検証した。

Symlicity HTN-3 試験前後で、手技や対象者が大きく変化したことから、本研究では、Symlicity HTN-3 前に行われた臨床試験を、第一世代腎デナベーション試験と定義し、Symlicity HTN-3 後に行われた臨床試験を第二世代腎デナベーション試験と定義した。第一世代腎デナベーション試験は、単極誘導の Symlicity Flex を用いて、分枝焼灼は施行せず、主腎動脈の焼灼のみを行っている。第二世代腎デナベーション試験は多極の Symlicity Spyrax を用いたことに加え、主腎動脈に加えて腎動脈分枝血管にまでアブレーション範囲を拡大し、プロクター制度を導入して施設間の手技におけるバイアスを最小化している。対象患者としては、第一世代と比較し孤立性収縮期高血圧患者を除外している。また超音波腎デナベーションによる新しい除神経技術も含まれる。

REINFORCE 試験²³は、バルーンを使用した多極のラジオ波の Vessix システムではあるものの、分枝焼灼を行っていないため、世代間のサブグループ解析からは除外した。統計解析には STATA release 14 (STATA Corp, College Station, TX) を使用し、両側の有意水準 p 値 < 0.05 を有意差ありとした。

III. 結果

1. 検索結果

最初の検索で合計 568 件の論文が検索され、重複論文 134 件を除外し、434 件の論文をスクリーニングした。これらの論文の大部分は、最初のスクリーニング後に除外され、残りの 163 件の論文をレビューの対象とし、154 件の論文は 2 回目のスクリーニングで除外した (補足図 1)。最終的に 9 試験 1555 人の患者が解析対象となり、ラジオ波腎デナベーション (6 試験) または超音波腎デナベーション (3 試験) であった。885 人の患者が腎デナベーション群に、670 人がシャ

ム群に無作為に割り付けられた (表 2) ^{14, 16, 17, 23-28}。ほとんどの研究では、シャム手技は腎血管造影であった。ベースライン時の平均 24 時間収縮期血圧は 140-162mmHg、ベースライン時の平均診察室収縮期血圧は 154-180mmHg であった。平均的なフォローアップ期間は 2~6 ヶ月で、患者の平均年齢は 53~61 歳、平均肥満度は 29~34kg/m² であった。男性被験者の割合は 42~84%、被験者の糖尿病の有病率は 5~45%、降圧薬の平均使用回数は 0~5.1 回であった (表 1)。すべての試験の全体的なバイアスのリスクは低いと考えられた (補足表 2)。

表 2. 対象となった試験の特徴

試験	年	国	RDN		焼灼部位	患者数		Baseline ABP (mmHg)		Baseline OBP (mmHg)		追跡期間 (月)	平均年齢 (歳)	男性 (%)	平均 BMI (kg/m ²)	DM (%)	降圧薬数	腎機能に関する除外規定
			デバイス	ソース		RDN	シャム	RDN	シャム	RDN	シャム							
Symplicity HTN-3 (第一世代)	2014	USA	Symplicity Flex catheter	ラジオ波	主幹	364	171	159/88 (13/14)	160/91 (15/14)	180/97 (16/17)	180/99 (17/16)	6	57	61	34	45	5.1	eGFR<45mL/分/1.73m ²
Symplicity FLEX (第一世代)	2015	Germany	Symplicity Flex catheter	ラジオ波	主幹	35	36	140/78 (5/7)	140/81 (6/7)	NR	NR	6	61	73	32	45	4.3	eGFR<45mL/分/1.73m ²
ReSET (第一世代)	2016	Denmark	Symplicity Flex catheter	ラジオ波	主幹	36	33	152/91 (12/9)	153/89 (13/11)	160/95 (20/15)	166/90 (19/17)	6	56	74	29	32	4.1	eGFR<30mL/分/1.73m ²
SPYRAL HTN-ON MED (第二世代)	2018	USA, UK Germany Japan Australia Austria Greece	Symplicity Spyrax and G3	ラジオ波	主幹+分枝	38	42	152/97 (7/7)	151/98 (7/8)	165/100 (7/7)	164/103 (8/8)	6	53	84	32	16	2.3	eGFR<45mL/分/1.73m ²
RADIANCE-HTN SOLO (第二世代)	2018	USA, UK France Germany Netherlands Belgium	Paradise system	超音波	主幹	74	72	143/87 (8/5)	144/89 (10/6)	155/100 (12/8)	154/99 (16/9)	2	54	42	30	5	0	eGFR<40mL/分/1.73m ²
SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal (第二世代)	2020	Australia Austria Canada Germany Greece Ireland Japan UK, USA	Symplicity Spyrax and G3	ラジオ波	主幹+分枝	166	165	151/98 (8/8)	151/99 (8/7)	163/101 (8/7)	163/102 (8/7)	3	53	66	31	5	0	eGFR<45mL/分/1.73m ²
REDUCE HTN: REINFORCE	2020	USA	Vessix system	ラジオ波	主幹	34	17	148/86 (11/9)	149/86 (7/10)	166/95 (9/12)	166/95 (9/11)	2	58	61	NR	16	0	eGFR<40mL/分/1.73m ²
RADIANCE-HTN TRIO (第二世代)	2021	USA, UK France German Poland Belgium Netherlands	Paradise system	超音波	主幹	69	67	144/89 (13/8)	145/90 (14/10)	156/101 (17/12)	155/99 (17/11)	2	53	80	33	28	4.0	eGFR<40mL/分/1.73m ²
REQUIRE (第二世代)	2021	Japan South Korea	Paradise system	超音波	主幹	69	67	162/95 (13/9)	162/93 (13/9)	158/98 (20/17)	160/95 (15/14)	3	53	74	29	33	4.0	eGFR<40mL/分/1.73m ²

血圧の数値は平均値（標準偏差）で示している。

ABP, ambulatory blood pressure; NR, not reported; OBP, office blood pressure.

第一世代は単極の Symplicity Flex を用いて腎動脈の主幹のみを焼灼している試験を定義した。

第二世代は多極の Symplicity Spyrax を用いたことに加え、主腎動脈に加えて腎動脈分枝血管にまでアブレーション範囲を拡大し、プロクター制度を導入して施設間の手技におけるバイアスを最小化している。対象患者としては、第一世代と比較し孤立性収縮期高血圧患者を除外している。また超音波腎デナベーションによる新しい除神経技術も含まれる。

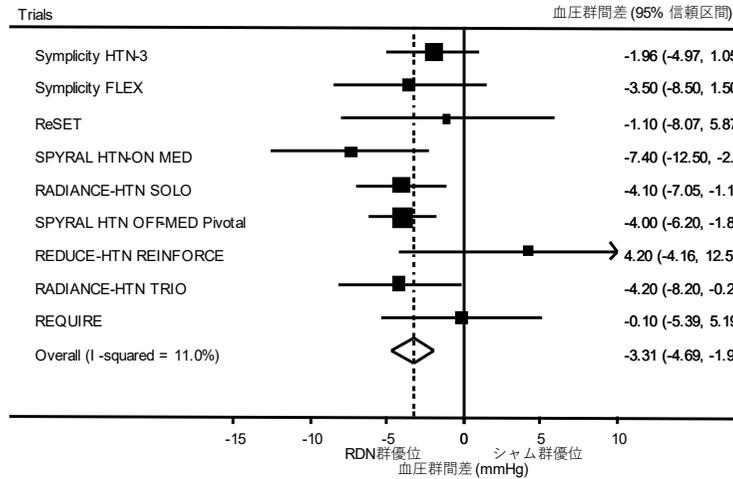
2. 24 時間血圧

全 9 試験のデータによると、腎デナベーション群はシャム群と比較して、24 時間収縮期血圧 (-3.31mmHg, 95%信頼区間 -4.69, -1.94; $p < 0.001$) および 24 時間拡張期血圧 (-1.68mmHg, 95%信頼区間 -2.59, -0.78; $p < 0.001$) を有意に減少させた (図 4 (a), (b))。有意な異質性 (24 時間収縮期血圧では $I^2=11.0\%$ 、24 時間拡張期血圧では $I^2=23.7\%$) や明らかな出版バイアスの証拠は見られなかった (補足図 2)。

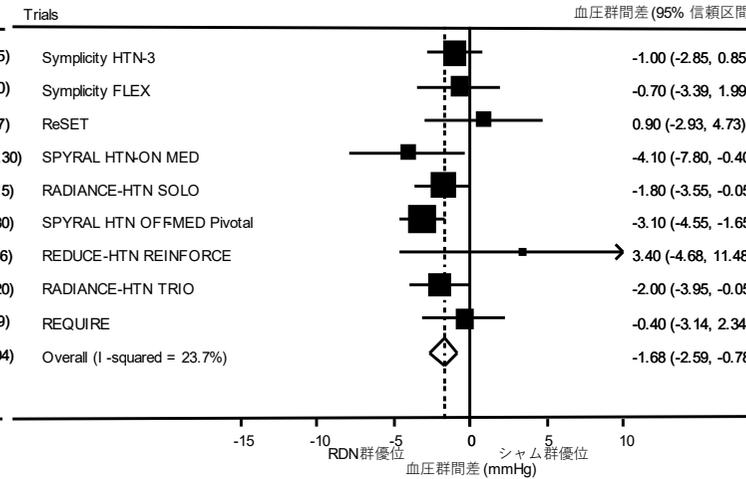
3. 診察室血圧

9 つの試験から得られたデータに基づき、腎デナベーション群はシャム群と比較して診察室収縮期血圧 (-5.25mmHg, 95%信頼区間 -7.09, -3.40; $p < 0.001$) および診察室拡張期血圧 (-3.24mmHg, 95%信頼区間 -4.46, -2.03; $p < 0.001$) を有意に低下させた (図 4 (c), (d))。有意な異質性 (診察室収縮期血圧では $I^2=0.0\%$ 、診察室拡張期血圧では $I^2=9.7\%$) や出版バイアスの明確な証拠はなかった (補足図 2)。

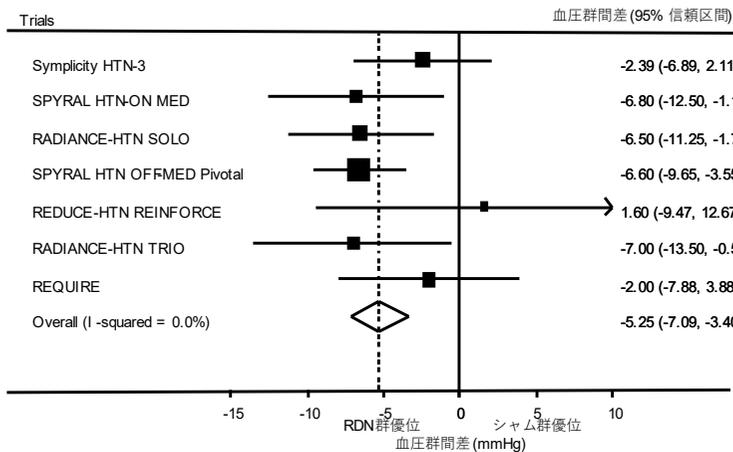
(a) 24時間収縮期血圧



(b) 24時間拡張期血圧



(c) 診察室収縮期血圧



(d) 診察室拡張期血圧

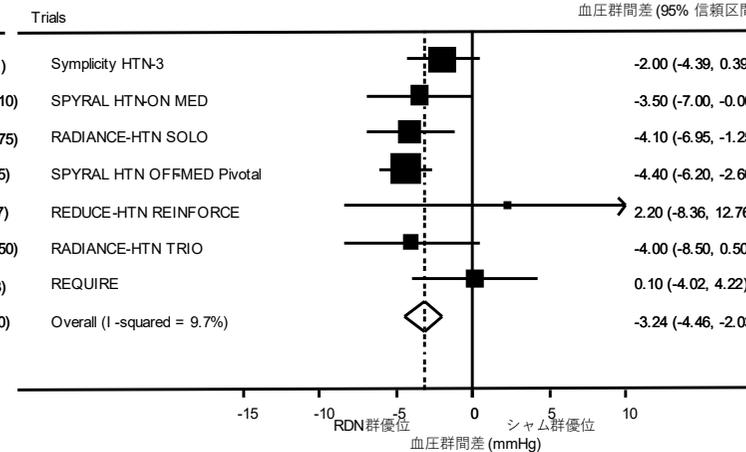
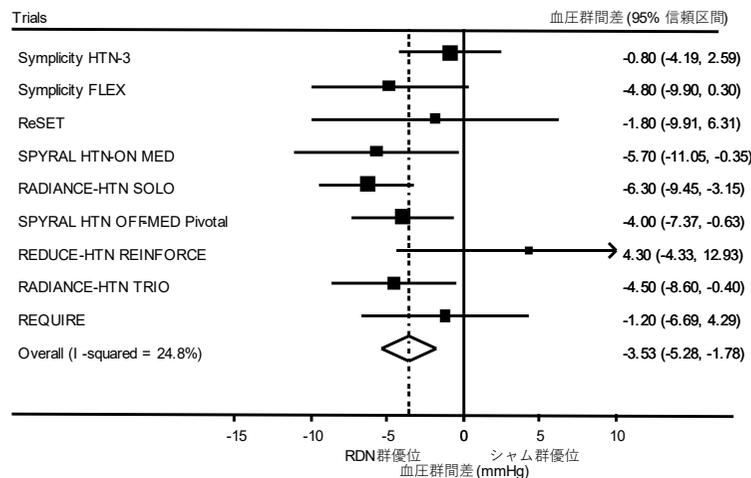
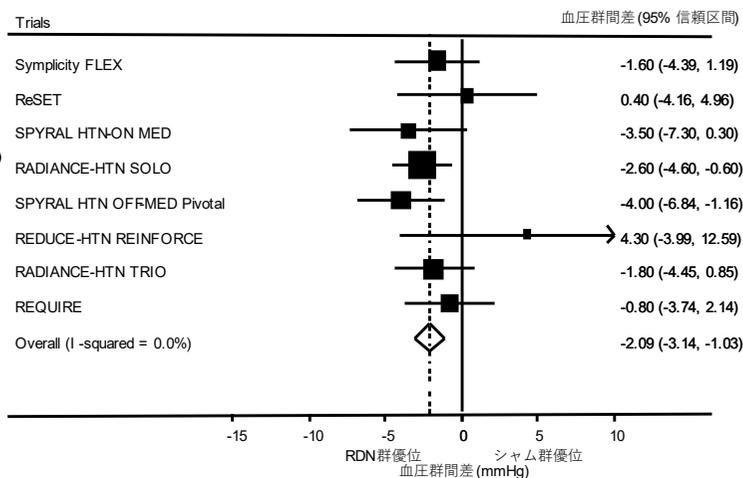


図4. 腎デナベーションが24時間血圧および診察室血圧に及ぼす影響 a 24時間収縮期血圧; b 24時間拡張期血圧; c 診察室収縮期血圧; d 診察室拡張期血圧。横線は95%信頼区間を示し、点推定値は対応する箱の中心にある。各サブプロット内のボックスは、各研究のサンプルサイズに比例している。菱形はプールされた推定値を中心とした要約データを表し、その幅は対応する95%信頼区間を表している。

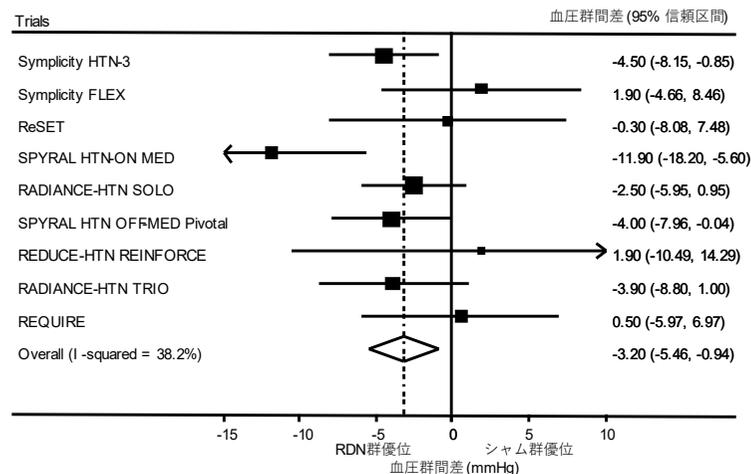
(a) 日中収縮期血圧



(b) 日中拡張期血圧



(c) 夜間収縮期血圧



(d) 夜間拡張期血圧

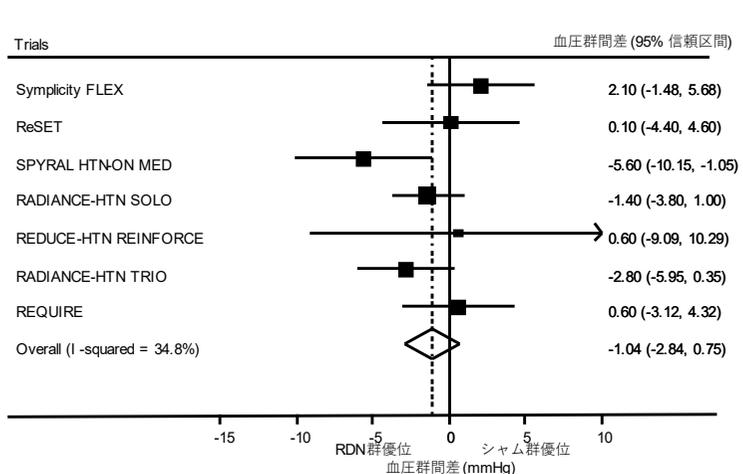


図5. 腎デナベーションが日中および夜間血圧に及ぼす影響 a 日中収縮期血圧; b 日中拡張期血圧; c 夜間収縮期血圧; d 夜間拡張期血圧。横線は95%信頼区間を示し、点推定値は対応する箱の中心にある。各サブプロット内のボックスは、各研究のサンプルサイズに比例している。菱形はプールされた推定値を中心とした要約データを表し、その幅は対応する95%信頼区間を表している。

4. 日中と夜間血圧

24 時間自由行動下血圧測定における日中と夜間血圧の定義は研究によって異なり、詳細は補足表 3 に示した。腎デナベーション群はシヤム群と比較して、日中収縮期血圧 (-3.53mmHg, 95%信頼区間 -5.28, -1.78; $p < 0.001$) および日中拡張期血圧 (-2.09mmHg, 95%信頼区間 -3.14, -1.03; $p < 0.001$) を有意に減少させた (図 5 (a), (b))。また腎デナベーションは夜間収縮期血圧を有意に低下させたが (-3.20mmHg, 95%信頼区間 -5.46, -0.94; $p=0.006$)、夜間拡張期血圧 (-1.04mmHg, 95%信頼区間 -2.84, 0.75; $p=0.255$) には有意な影響を及ぼさなかった (図 5 (c), (d))。有意な異質性 (日中収縮期血圧 $I^2=24.8\%$ 、日中拡張期血圧 $I^2=0.0\%$ 、夜間収縮期血圧 $I^2=38.2\%$ 、夜間拡張期血圧 $I^2=34.8\%$) や出版バイアスの明確な証拠はなかった (補足図 2)。

5. 家庭血圧

4 つの試験で家庭血圧のデータが報告された。家庭収縮期血圧は腎デナベーション群とシヤム群で有意に大きく減少したが (-3.69mmHg, 95%信頼区間 -6.54, -0.83; $p=0.011$)、家庭拡張期血圧のベースラインからの変化 (-1.64mmHg, 95%信頼区間 -3.66, 0.38; $p=0.113$) には有意な群間差はなかった (補足図 3)。他のすべての血圧パラメータについても、有意な異質性 ($I^2=55.8\%$: 24 時間収縮期血圧, 66.7% 24 時間拡張期血圧) や明らかな出版バイアスの証拠は認められなかった (補足図 2)。

6. 安全性

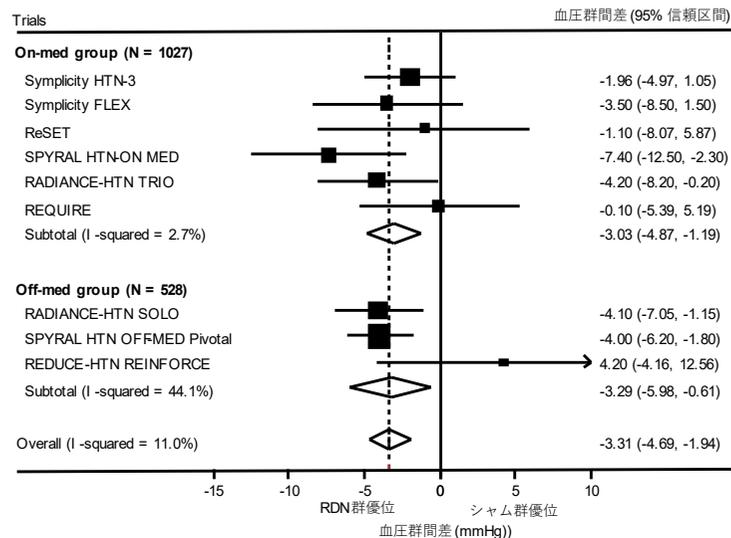
腎デナベーションに関連する有害事象の割合は低く、両群間に差は認められなかった。各試験における合併症および有害事象を試験別にまとめたものを補

足表 4 に示す。腎動脈狭窄は RADIANCE-HTN SOLO の腎デナベーション群で 1.4%、Symplivity HTN-3 の腎デナベーション群で 0.3%認められた。また治療を要する血管合併症は RADIANCE-HTN TRIO の腎デナベーション群で 1.4%、REQUIRE の腎デナベーション群で 1.4%認められた。合併症の詳細は報告されていないが、可能性としては超音波デバイスの方がラジオ波よりシース径が 8Fr と大口径のため、それによる穿刺部合併症が多くみられた可能性が考えられた。高血圧緊急症は初期の試験で 2.6~6.1%認められ、シャム群に多い傾向がみられたが、最近の試験ではほぼみられていない。

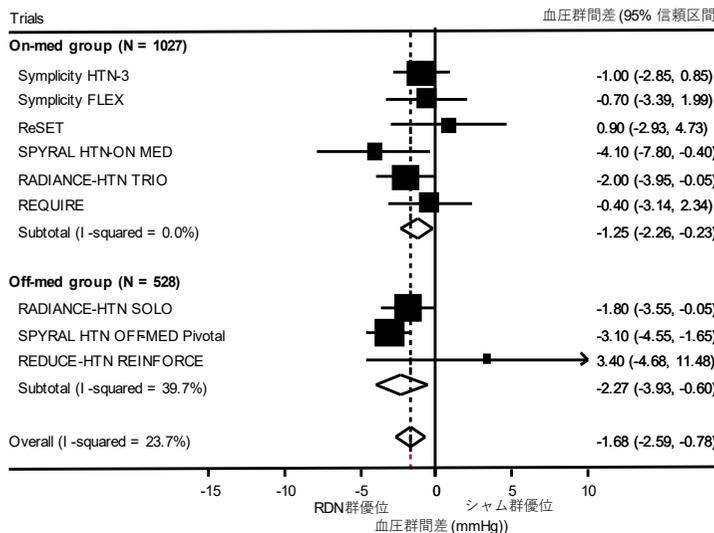
7. サブグループ解析

24 時間収縮期血圧、24 時間拡張期血圧、診察室収縮期血圧、診察室拡張期血圧に対する腎デナベーションの効果は、降圧剤を服用している患者と服用していない患者で一貫して有意差を認めなかった ($p=0.093$) (図 6(a)~(d))。また、ラジオ波腎デナベーションと超音波腎デナベーションのデバイス間でも有意差は認めなかった ($p=0.80$) (図 7(a)~(d))。24 時間収縮期血圧、24 時間拡張期血圧、診察室収縮期血圧、診察室拡張期血圧の低下は、第二世代腎デナベーション試験の方が大きい傾向はみられたが、その差は統計的有意差には至らなかった ($p=0.052$) (図 8(a)~(d))。

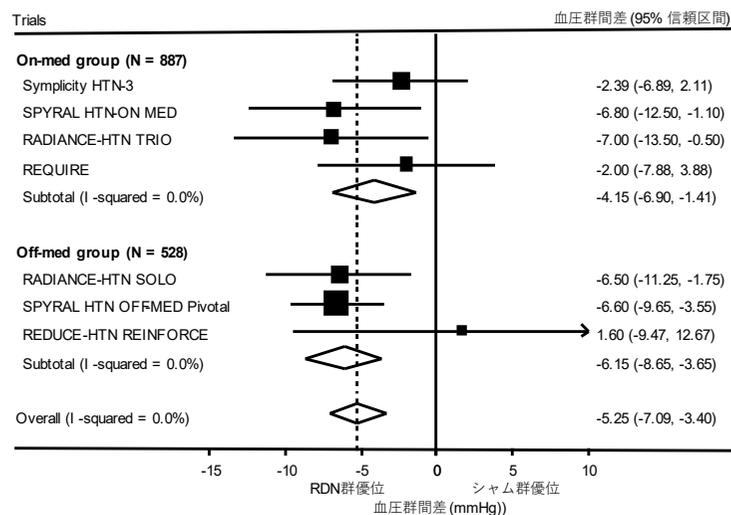
(a) 24時間収縮期血圧



(b) 24時間拡張期血圧



(c) 診察室収縮期血圧



(d) 診察室拡張期血圧

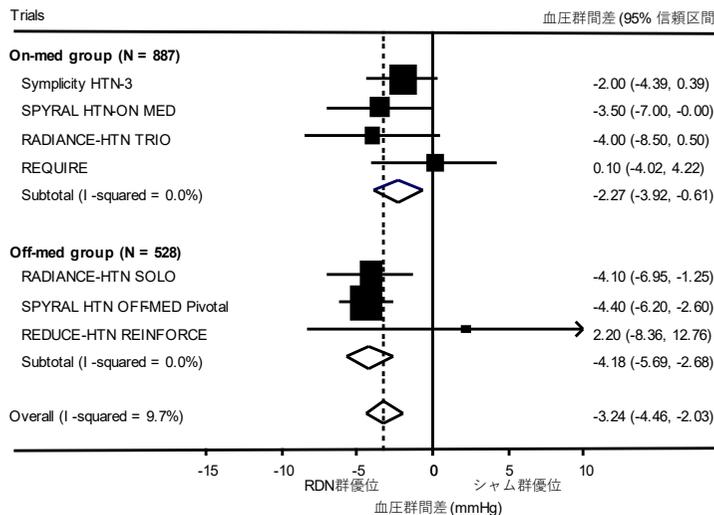
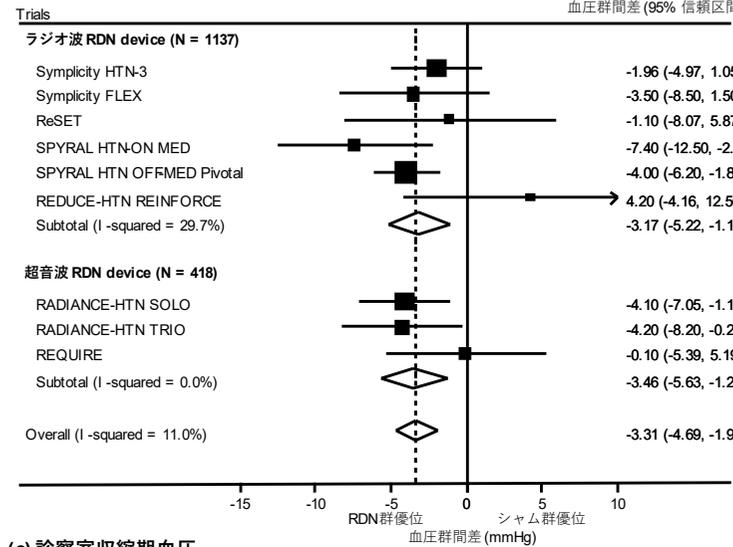
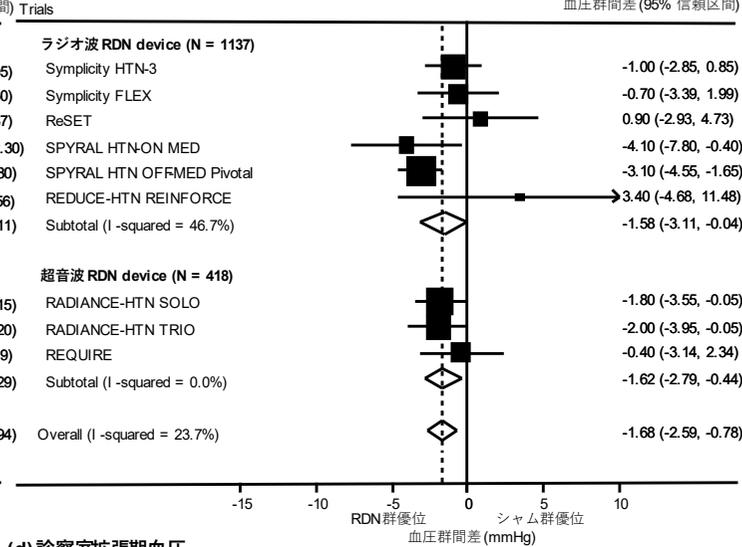


図 6. 降圧剤を服用している患者と服用していない患者におけるサブグループ解析 a 24 時間収縮期血圧 ; b 24 時間拡張期血圧 ; c 診察室収縮期血圧 ; d 診察室拡張期血圧。横線は 95%信頼区間を示し、点推定値は対応する箱の中心にある。各サブプロット内のボックスは、各研究のサンプルサイズに比例している。菱形はプールされた推定値を中心とした要約データを表し、その幅は対応する 95%信頼区間を表している。p 値は 0.604 (24 時間収縮期血圧), 0.114 (24 時間拡張期血圧), 0.290 (診察室収縮期血圧)、0.093 (診察室拡張期血圧)。

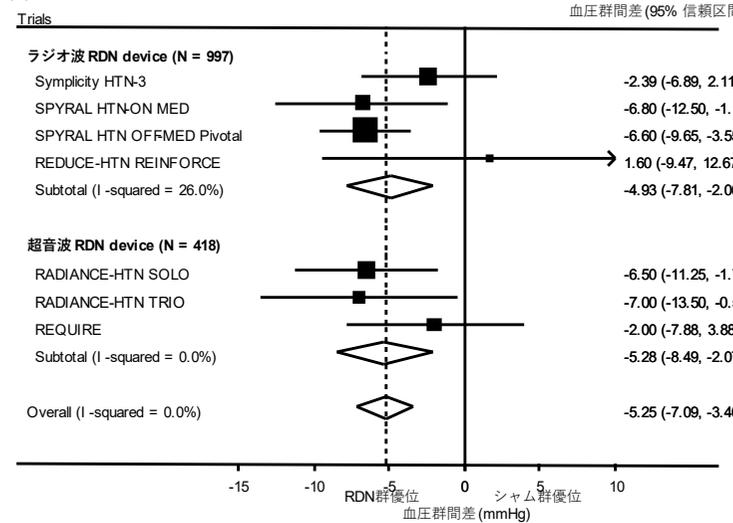
(a) 24時間収縮期血圧



(b) 24時間拡張期血圧



(c) 診察室収縮期血圧



(d) 診察室拡張期血圧

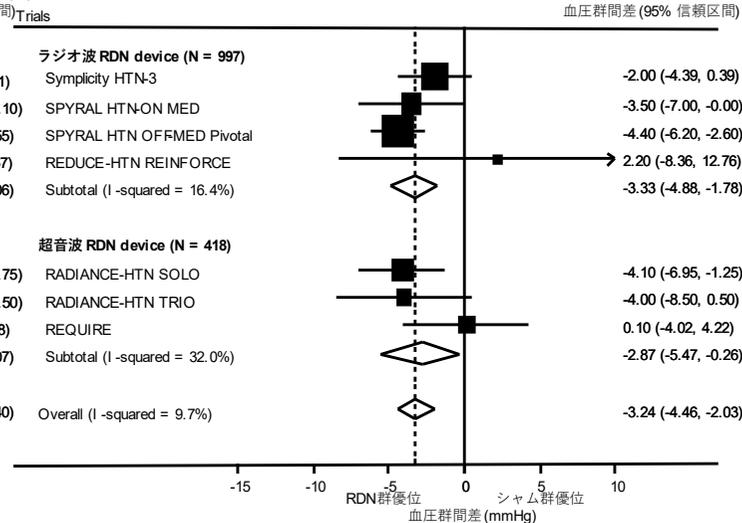
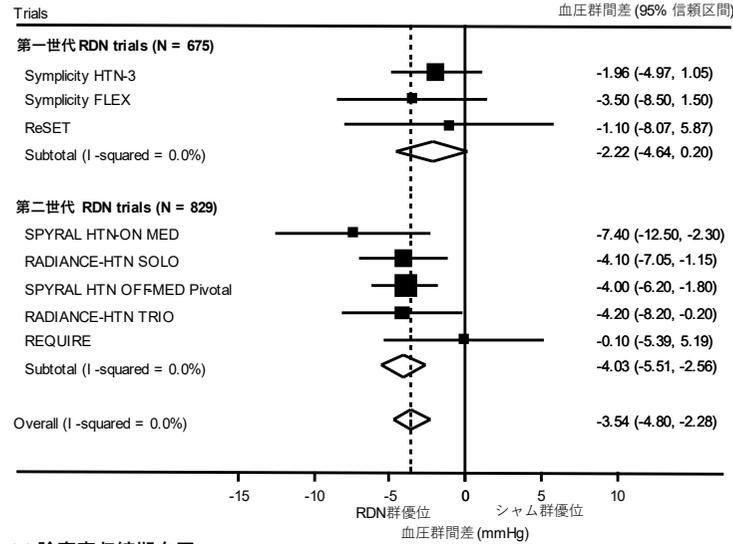
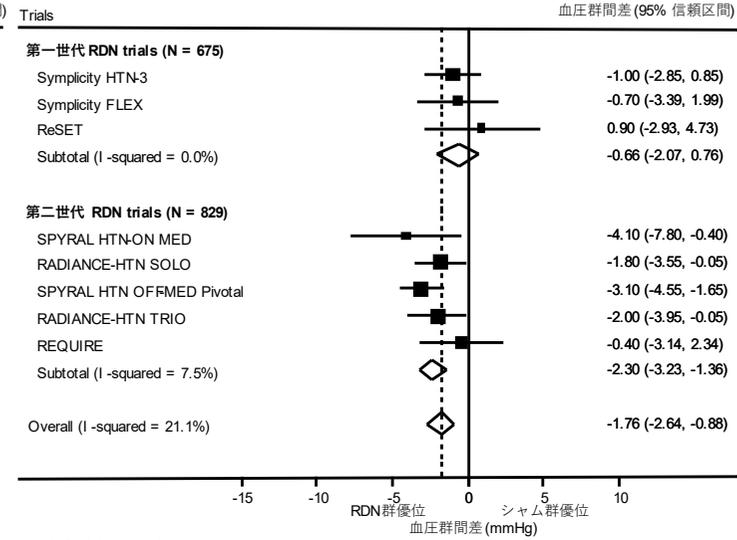


図7. 腎デナベーションデバイスの種類 (ラジオ波と超音波) におけるサブグループ解析 a 24時間収縮期血圧; b 24時間拡張期血圧; c 診察室収縮期血圧; d 診察室拡張期血圧。横線は95%信頼区間を示し、点推定値は対応する箱の中心にある。各サブプロット内のボックスは、各研究のサンプルサイズに比例している。菱形はプールされた推定値を中心とした要約データを表し、その幅は対応する95%信頼区間を表している。p値は0.920 (24時間収縮期血圧)、0.837 (24時間拡張期血圧)、0.947 (診察室収縮期血圧)、0.801 (診察室拡張期血圧)。

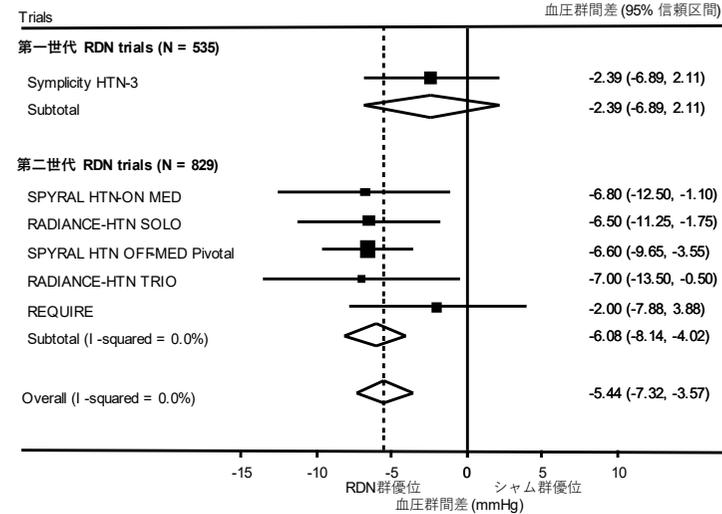
(a) 24時間収縮期血圧



(b) 24時間拡張期血圧



(c) 診察室収縮期血圧



(d) 診察室拡張期血圧

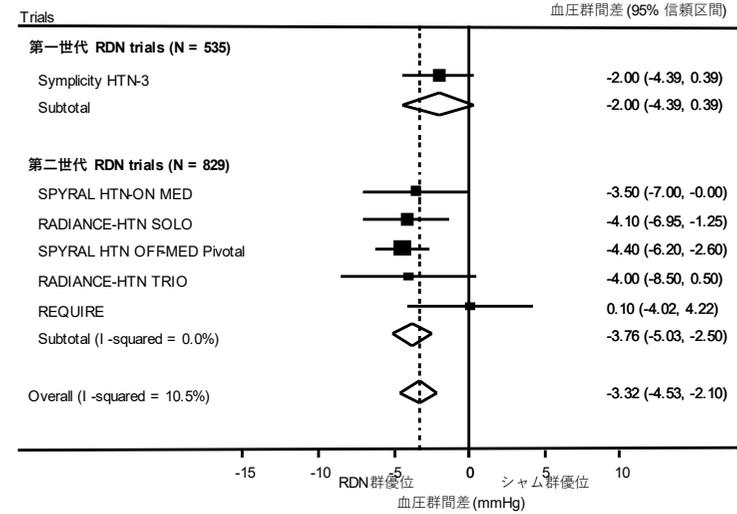


図 8. 腎デナベーションの第一世代、第二世代試験におけるサブグループ解析 a 24 時間収縮期血圧 ; b 24 時間拡張期血圧 ; c 診察室収縮期血圧 ; d 診察室拡張期血圧。横線は 95%信頼区間を示し、点推定値は対応する箱の中心にある。各サブプロット内のボックスは、各研究のサンプルサイズに比例している。菱形はプールされた推定値を中心とした要約データを表し、その幅は対応する 95%信頼区間を表している。p 値は 0.209 (24 時間収縮期血圧)、0.052 (24 時間拡張期血圧)、0.144 (診察室収縮期血圧)、0.201 (診察室拡張期血圧)。

IV. 考察

今回のメタ解析では、2つの新しい研究を含む9つの無作為化シヤム対照試験(計1555人)のデータを用いて、腎デナビーションを受けた治療抵抗性高血圧、コントロール不良高血圧または未治療高血圧患者において、シヤム群と比較して、すべてのABPM及び診察室血圧の血圧パラメータが統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある低下が示された。これらの低下は、腎デナビーションデバイスの違いや降圧剤の使用の有無にかかわらず、また第一世代と第二世代両方の試験で腎デナビーション群はシヤム群と比較して有意な低下であり一貫して有意な低下を認めた(図9)。今回の結果は、我々の知る限り最新の無作為化シヤム対照比較試験結果を含むup-to-dateかつ、腎デナビーションにおける無作為化シヤム対照試験の最大のメタ解析であり、今後の高血圧治療における腎デナビーションの効果について最新の知見を提供するものである。重要な点として、ほとんどのアウトカムについて異質性や出版バイアスがなく、すべての試験でバイアスのリスクが低かった。したがって、プール推定値の信頼性は高いと考えられる。

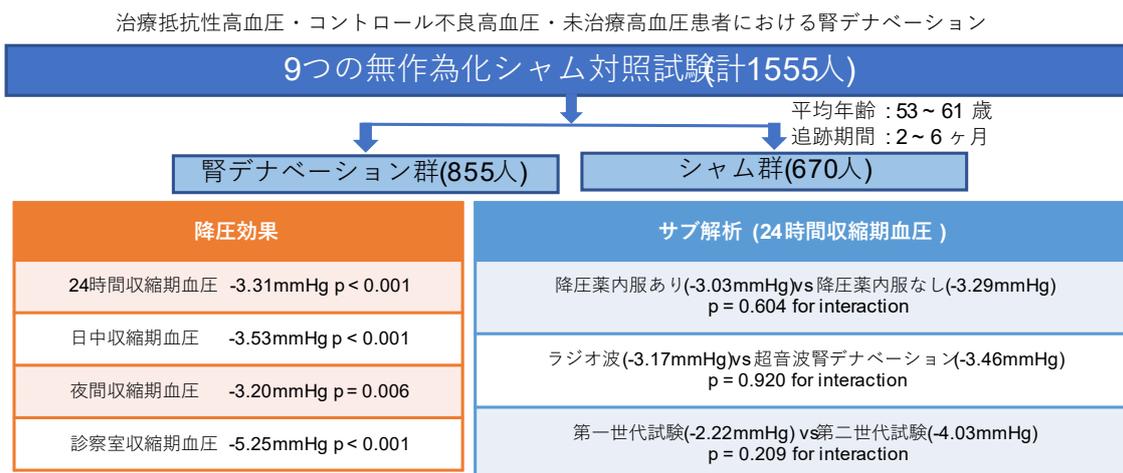


図9. 本研究の結果のまとめ

腎デナベーションの ABPM における降圧効果

本研究では腎デナベーションは、シャムを含む今回のメタ解析で 24 時間収縮期血圧を 3.31mmHg 有意に低下させることを示した。これまで ABPM で評価した血圧値を目標にして降圧薬を調整し心血管イベントの抑制効果を検討した介入研究はないが、疫学・観察研究では ABPM で評価された血圧値は診察室血圧値よりも心血管疾患リスクの予測能に優れることが広く報告されている^{19, 29-32}。また腎デナベーションは、夜間収縮期血圧をベースラインから 3.20mmHg 有意に減少させた。これまでもシャムを含む腎デナベーションの試験において、腎デナベーション後の夜間収縮期血圧の有意な降圧が示されているが^{26, 28, 33, 34}、本解析は、メタ解析で夜間収縮期血圧の有意な減少を示した最初の報告である³⁵⁻³⁷。以前のメタ解析でも腎デナベーション後の夜間収縮期血圧の減少が報告されていたが、被験者数が少なくばらつきが大きかったため、統計的に有意差はみられなかった。Yang らは、24 時間収縮期血圧と夜間収縮期血圧が心血管アウトカムを推定するための ABPM で得られる最適な血圧パラメータであると報告しており¹⁹、他の研究においても夜間高血圧は心不全を含む心血管疾患リスクと強く関連することが示されている³⁸⁻⁴¹。

降圧薬の内服治療では、1 日の中で降圧薬のトラフとピークが存在するため、24 時間血圧コントロールを良好に保つ事が難しい。これらの薬物治療の限界を考慮すると、メタ解析で夜間収縮期血圧の低下が示されたことは、高血圧患者の心血管イベントリスクの低減のために腎デナベーションの臨床的意義が高いことを示唆している。SPYRAL ON-MED 試験の post-hoc 解析において、Kario らは腎デナベーションが朝の血圧サージを抑制することを報告し⁴²、Persu らは腎デナベーションが血圧変動の低減に有効であることを報告した⁴³。朝の血圧サージや血圧変動の増大は心血管イベントリスクになることが報告されている^{44,45}。従

って腎デナベーションは、特に夜間高血圧や早朝高血圧の患者において、心血管イベントの減少に寄与する可能性がある。

腎デナベーションの診察室血圧における降圧効果

我々のメタ解析では、腎デナベーションはベースラインから診察室収縮期血圧を 5.25mmHg 減少させたが、その臨床的意義について考える。まず腎デナベーションの降圧効果と安全性は最大 3 年間持続することが報告されているが⁴⁶⁻⁴⁹、心血管イベント抑制に対する腎デナベーションの有効性はいまだ確立されていない。123 件の降圧薬の介入試験（613,815 人が解析対象）のメタ解析では、心血管イベントの相対なリスク低下は、ベースラインの血圧や併存疾患にかかわらず、治療によって達成された血圧低下の大きさに比例することが示された⁵⁰。診察室収縮期血圧の 10mmHg 低下は、主要な心血管イベントのリスクが 20%、脳卒中が 27%、心不全が 27%、全死亡が 13%有意に減少したと報告されている⁵⁰。アジアで（60 歳～80 歳 9624 人を対象）無作為化を行い降圧強化療法による心血管イベントの違いを検討した Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension (STEP) 研究では、診察室収縮期血圧 110～130mmHg にコントロールした厳格治療群は 130～150mmHg でコントロールされた標準治療群と比較して診察室収縮期血圧を 9.3mmHg 低下させ、有意に心血管イベントリスクを 26%減少したと報告されている⁵¹。このデータを用いて、Kario らは診察室収縮期血圧が 5.0mmHg 低下すれば心血管イベントは 18%減少することを推定している⁵²。さらに 2021 年に発表された降圧薬の大規模臨床試験のメタ解析（344,716 人が解析対象）では、心血管疾患の診断の有無にかかわらず、また収縮期血圧が正常（120mmHg 未満）または高正常値（120mmHg～129mmHg）であっても、診察室収縮期血圧を 5mmHg 下げることで主要な心血管イベントのり

スクが約 10%減少することが報告された⁵³。さらに Sakima らは 55,529 人の高血圧患者を対象にしたメタ解析で、心血管イベントリスク低減には診察室血圧を 130/80mmHg 未満に下げることが最適であると報告しており⁵⁴、70 歳以上の患者では収縮期血圧を 140mmHg 未満にコントロールすることで全死亡リスクが 24% 減少するという⁵⁵。本研究では、腎デナベーションはベースラインから診察室収縮期血圧を 5.25mmHg 減少させたが、この低下は前述のメタ解析⁵³でイベントリスクの低減に有効とされた血圧低下と同等である。したがって、腎デナベーションは臨床的に意義がある降圧をもたらすといえる。ヨーロッパ高血圧学会のコンセンサス勧告においても、腎デナベーションは臨床的に有用であるとされている⁵⁶。

腎デナベーションの降圧効果と薬物治療との関連性

サブ解析では、腎デナベーションの 24 時間血圧および診察室血圧低下効果は、降圧剤治療を受けている患者（治療群：on-med 群）と受けていない患者（未治療群：off-med 群）で一貫していた。未治療群での試験は、患者の安全性を考慮して患者が降圧剤を使用していない期間は最小限にする必要がある。このため SPYRAL OFF-MED 試験では 3 ヶ月で主要評価を行い、RADIANCE-HTN SOLO 試験と REINFORCE 試験では 2 ヶ月で主要評価が行われた。特に REINFORCE 試験は、目標対象症例の 50%に達した時点で中間解析が行われ、主要評価項目（8 週間後の 24 時間収縮期血圧）で腎デナベーション群の有意性が示せず、途中で登録が中止されている。このため評価に必要な症例数にはおよばず、他の試験と比較しても症例数が少なく、その結果の判断には注意が必要である。またこれまでの腎デナベーションの臨床試験では、手技後 3 ヶ月から 6 ヶ月の間に降圧効果が高まることが示唆されており^{23, 26}、2~3 ヶ月での効果判定は治療効果の過小評価に繋が

った可能性がある。腎デナベーションが未治療群でも降圧効果を示したことは²⁸、⁵⁷、服薬アドヒアランスの問題を排除し腎デナベーション単独の降圧効果をより明確に示した事になる。

薬物療法の課題としてアドヒアランスの問題がある。降圧開始後 1 年以内に約 50%の患者がアドヒアランス不良になると報告されており⁵⁸、アドヒアランス不良患者では良好な患者と比べて心血管死亡リスクが 1.6 倍以上高くなる⁵⁹。一方腎デナベーションは最大 3 年間にわたって持続的な降圧効果があることが報告されている^{46-49, 60-62}。したがってアドヒアランスに左右される降圧効果とは独立した腎デナベーションの持続した降圧効果は、薬物療法と併用した場合においても、長期的にも心血管保護効果をもたらすものと考えられる。

臨床試験の世代間による降圧効果の違い

第一世代と第二世代の試験では、腎デナベーションの降圧効果に統計学的な有意差は認められなかったが、第二世代の腎デナベーション試験の方がより降圧効果が高い傾向がみられた。この違いは次に示す理由が考えられる。1) デバイスの改良（単極焼灼から多極焼灼へ）、2) 焼灼部位の変更（デバイスの焼灼深達度により主腎動脈だけでなく遠位腎動脈分枝にまで焼灼範囲を拡大する）、3) 経験豊富なオペレーターによる施術、4) 超音波腎デナベーションなどの新しいデバイス使用、5) 内科的治療法の変更、6) 孤立性収縮期高血圧の参加者の除外などである。内科的治療法の変更については、降圧薬の配合剤を使用する事によりアドヒアランスの低下を防いだ。また孤立性収縮期高血圧患者は、交感神経亢進以外の動脈硬化自体を成因とする高血圧と考えられ、除外された⁶³。第二世代ではこれらの工夫がなされており、第一世代よりも降圧効果が高い傾向にあったと考えられる。

分枝焼灼の意義については、Mahfoud らが前臨床でブタの主腎動脈とその分枝を焼灼することで、主腎動脈のみを焼灼するよりも腎ノルエピネフリン濃度と腎交感神経の軸索密度が減少すること報告し、主腎動脈と分枝焼灼の腎デナベーションの有効性を高めることを実験的に確認している⁶⁴。また、Pekarskiy らは分枝単独のラジオ波腎デナベーションが主腎動脈単独よりも降圧効果が有意に高いと報告している⁶⁵。これは腎交感神経が主幹部に比較して分枝では腎動脈内腔からより近い位置に分布している解剖学的分布⁶⁶に起因しており、超音波と比較してラジオ波のような深達度の浅いデバイスでは分枝の焼灼が必要であると思われる。現在分枝のみの焼灼効果に関しては、欧米でラジオ波の Spyral カテーテルを用いた SPYRAL DYSRAL Study の試験が進行中であり、その結果が待たれる。

腎デナベーションデバイスによる降圧効果の違い

今回のメタ解析では超音波腎デナベーションによる最新の無作為化シヤム対照試験を加えたラジオ波 (n=1137) と超音波 (n=418) による腎デナベーションの降圧効果の違いについて初めてのサブ解析を行ったが、両者に有意な差は認められなかった。無作為化試験である RADIOSOUND-HTN 試験において、Fengler らは、主腎動脈単独のラジオ波腎デナベーションと主腎動脈+分枝腎動脈のラジオ波、主腎動脈単独の超音波腎デナベーションの 3 群を比較し、主腎動脈のみのラジオ波腎デナベーションより主腎動脈の超音波腎デナベーションは有意に降圧効果があることを示したが、主腎動脈+分枝腎動脈のラジオ波腎デナベーションと超音波腎デナベーションでは超音波の方がより降圧効果が高い傾向にあるものの有意差は認めなかったと報告している⁶⁷。これらの結果は、主腎動脈と分枝動脈の焼灼を行うラジオ波腎デナベーションと、主腎動脈のみの焼灼

を行う超音波腎デナベーションは同等の効果を持つことを示唆している。有効性については、腎動脈周囲の交感神経の分布とデバイスの焼灼深達度によるところが大きいと思われる。深達度が高い超音波デバイスで分枝まで焼灼すればより有効性が高い可能性があるが、分枝ではおよそ3~4本程の分枝血管が蛇行し複雑に腎実質へ向かっており、焼灼深達度が深すぎると近隣の分枝と被って過剰に焼灼してしまうリスクがある。また分枝は血管径が細く、閉塞させるのに本幹と合わせて数本のデバイスを必要とするコストの面も考えなければならない。一方で Sakakura らは超音波デバイスは超音波の出力と時間を変えることでアブレーションの総面積と深さを変更できると報告しており⁶⁸、もし分枝で安全に焼灼できる出力と時間が調整できれば、より多くの降圧効果を得られる可能性はある。また手技時間や造影剤量に関しては、分枝焼灼まで行うラジオ波腎デナベーションは超音波腎デナベーションと比較し有意に手技時間は長く、造影剤使用量も多かった。これらはデバイス選択時の一考となるだろう。

腎デナベーションの効果予測について

腎デナベーションの降圧効果が一定しない理由の一つとして、レスポonder、ノンレスポonderが存在する可能性があるという問題がある。本研究ではサブ解析で有意差がみられず、予測因子を指摘できなかった。今までの研究では、ベースラインの血圧高値、若年、eGFRが高い、脈拍が高い、アルドステロン拮抗薬の使用等がレスポonderの指標として上げられている⁶⁹⁻⁷¹。また、腎デナベーションが有効である高血圧の特徴の一つとして起立性高血圧が重要な可能性がある。SPYRAL OFF-MED試験では、起立性高血圧患者では、腎デナベーション群がシャム群と比較して、24時間収縮期血圧が有意に低下したと報告されており、起立性高血圧がラジオ波腎デナベーションに対する反応の予測因子であること

が指摘されている⁷²。また RADIANCE-HTN SOLO 試験の post-hoc 解析でも起立性高血圧が予測因子である傾向がみられた⁷³。起立性高血圧は高血圧患者の起立時の収縮期血圧が少なくとも臥床時（座位）より 20mmHg 以上上昇するか、140mmHg を超えると定義されているが⁷⁴、RADIANCE-HTN SOLO 試験では拡張期血圧 10mmHg 以上の上昇も起立性高血圧と定義されている。当教室では、以前より起立性高血圧に関する研究を進めており、起立性高血圧患者では安静時の心拍出量や脈拍、尿中ノルエピネフリン濃度が高く、ベースラインの交感神経活性の亢進が示唆され⁷⁵、交感神経系を介した動脈の血管収縮の増強が関与していた⁷⁶。また、高血圧患者に α 交感神経遮断薬を投与したところ、Head-up-tilt 試験で評価した起立時血圧変動において起立性正常血圧の高血圧患者では起立時血圧と臥位血圧が同程度に低下し、起立性血圧変動には有意な変化は認めなかったが、起立性高血圧群では起立性血圧上昇のみが特異的に抑制していた⁷⁷。さらに、能動的な起立時血圧変動の評価として、家庭血圧を用いた場合でも同様の結果を示した⁷⁸。いまだ起立性高血圧の詳細な病態生理は特定されていないが、交感神経機能亢進を示唆する高血圧の表現型である可能性が高く、腎デナビーションの予測因子となりうるかもしれない。

腎デナビーションの安全性について

このメタ解析に含まれる研究は最長で 6 ヶ月と短いですが、腎デナビーションに関連する問題となる有害事象はほぼみられなかった。ラジオ波腎デナビーションのレジストリーデータを用いた有害事象の長期観察を検討した 50 試験のメタ解析（5769 人が解析対象でデバイスは Symplicity Flex または Spyral）での腎動脈の有害事象については、狭窄や解離が年間約 0.45%、ステント留置術が年間発生率は 0.2% と極めてまれであった。このステント留置の割合は、以前に高血

圧症の集団で報告された自然発生率よりも低いとされている⁷⁹。2022年にSPYRAL ON-MED試験とSymplicity HTN-3試験の3年追跡結果がそれぞれ報告されたが、いずれも腎デナベーション群とシャム群で有害事象に有意差は認めず、腎デナベーション手技自体の安全性が示されている^{49, 61}。また腎デナベーション後の推定糸球体濾過量 (eGFR) についてもメタ解析で変化は認めないとされている⁸⁰。したがって腎デナベーションは忍容性の高いデバイス治療であると考えられる。超音波腎デナベーションの臨床試験のデータ数はラジオ波腎デナベーションの臨床試験と比較して少ないことから、症例を蓄積した検討が必要である。

V. 研究の限界

本研究の限界は、第一に最新の無作為化シャム対照試験 2 件を含む今までで最大の無作為化シャム対照試験のメタ解析ではあるが、サブグループ解析の対象患者数が比較的少ないため、これらの知見の解釈には注意が必要である。第二に、対象となった試験の追跡期間が2~6カ月と短かったため、本研究からは長期的な効果を判断できないことである。第三に、今回のメタ解析では、尿中・血中で降圧薬の薬物濃度を測定していない研究も含まれており、降圧薬のアドヒアランスの影響は詳細に検討できていない。

VI. 結語

本研究は超音波腎デナベーションの最新の無作為化シャム対照試験 2 件を含む 9 つの無作為化シャム対照試験のメタ解析であり、腎デナベーションは治療抵抗性高血圧患者、コントロール不良高血圧、未治療高血圧患者において短期ではあるが、24 時間血圧、診察室血圧、家庭血圧すべての血圧パラメータで有意

に低下させることが示された。一方で第一世代と第二世代の試験の世代間（焼灼部位や回数、デバイスの開発、術者限定やプロトコルの工夫等）、異なるデバイス（ラジオ波と超音波）、降圧薬内服の有無による降圧効果の違いはみられなかった。腎デナベーションの長期安全性は明確に示されたが、その有効性を示すためには、何より交感神経活動の活性化により血圧上昇をきたしている高血圧患者に対して手技を行うこと、すなわちレスポンドを同定する必要がある。また手技の終了目安（エンドポイント）となる指標を同定することができれば、手技中に焼灼の追加や終了を判断することが可能となるであろう。今後は、より病態の異なる対象集団へ広げ、より長期に追跡する臨床試験と実臨床でのエビデンスに基づく適切な臨床導入が必要である。

VII. 補足

補足表 1. 検索データベースと文献検索方法

#	検索条件	検索結果
Ovid MEDLINE®		
1	renal denervation\$.tw.	2386
2	renal sympathetic denervation\$.tw.	540
3	sympathetic renal denervation\$.tw.	31
4	catheter based renal denervation\$.tw.	236
5	catheter based renal arter\$ denervation\$.tw.	14
6	percutaneous renal denervation\$.tw.	50
7	renal arter\$ denervation\$.tw.	101
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	2738
9	exp Clinical Trial/	893544
10	exp Random Allocation/	105362
11	exp single-blind method/	30215
12	exp Double-Blind Method/	164476
13	(random\$ adj6 trial\$).tw.	425549
14	(random\$ adj6 allocation\$).tw.	5129
15	(blind\$ adj6 method\$).tw.	34306
16	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	1235248
17	8 and 16	326
EBM Reviews-Cochrane Central Register of Controlled Trials		
1	renal denervation\$.tw.	492
2	renal sympathetic denervation\$.tw.	148
3	sympathetic renal denervation\$.tw.	21
4	catheter based renal denervation\$.tw.	54
5	catheter based renal arter\$ denervation\$.tw.	15
6	percutaneous renal denervation\$.tw.	11
7	renal arter\$ denervation\$.tw.	65
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	595
9	exp Clinical Trial/	163
10	exp Random Allocation/	20664
11	exp single-blind method/	21698
12	exp Double-Blind Method/	141326
13	(random\$ adj6 trial\$).tw.	485382
14	(random\$ adj6 allocation\$).tw.	9276
15	(blind\$ adj6 method\$).tw.	64992
16	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	622049
17	8 and 16	240

補足表 2. 対象試験におけるバイアスリスク評価の概要

試験	年	バイアスのリスク					
		R	D	Mi	Me	S	O
Symplicity HTN-3	2014	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Symplicity FLEX	2015	Low	Low	Low	Low	Low	Low
ReSET	2016	Low	Low	Low	Low	Low	Low
SPYRAL HTN-ON MED	2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low
RADIANCE-HTN SOLO	2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low
SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal	2020	Low	Low	Low	Low	Low	Low
REDUCE HTN: REINFORCE	2020	Low	Low	Low	Low	Low	Low
RADIANCE-HTN TRIO	2021	Low	Low	Low	Low	Low	Low
REQUIRE	2021	Low	Low	Low	Low	Low	Low

R, bias arising from the randomization process (ランダム化のプロセスによるバイアス); D, bias due to deviations from intended interventions (意図された介入からの逸脱によるバイアス); Mi, bias due to missing outcome data (アウトカムの欠測データによるバイアス); Me, bias in the measurement of the outcome (アウトカムの計測によるバイアス); S, bias in the selection of the reported result (結果の報告における選択によるバイアス); O, overall risk of bias (全体的なバイアスのリスク).

補足表 3. 24 時間血圧測定方法と日中と夜間の定義

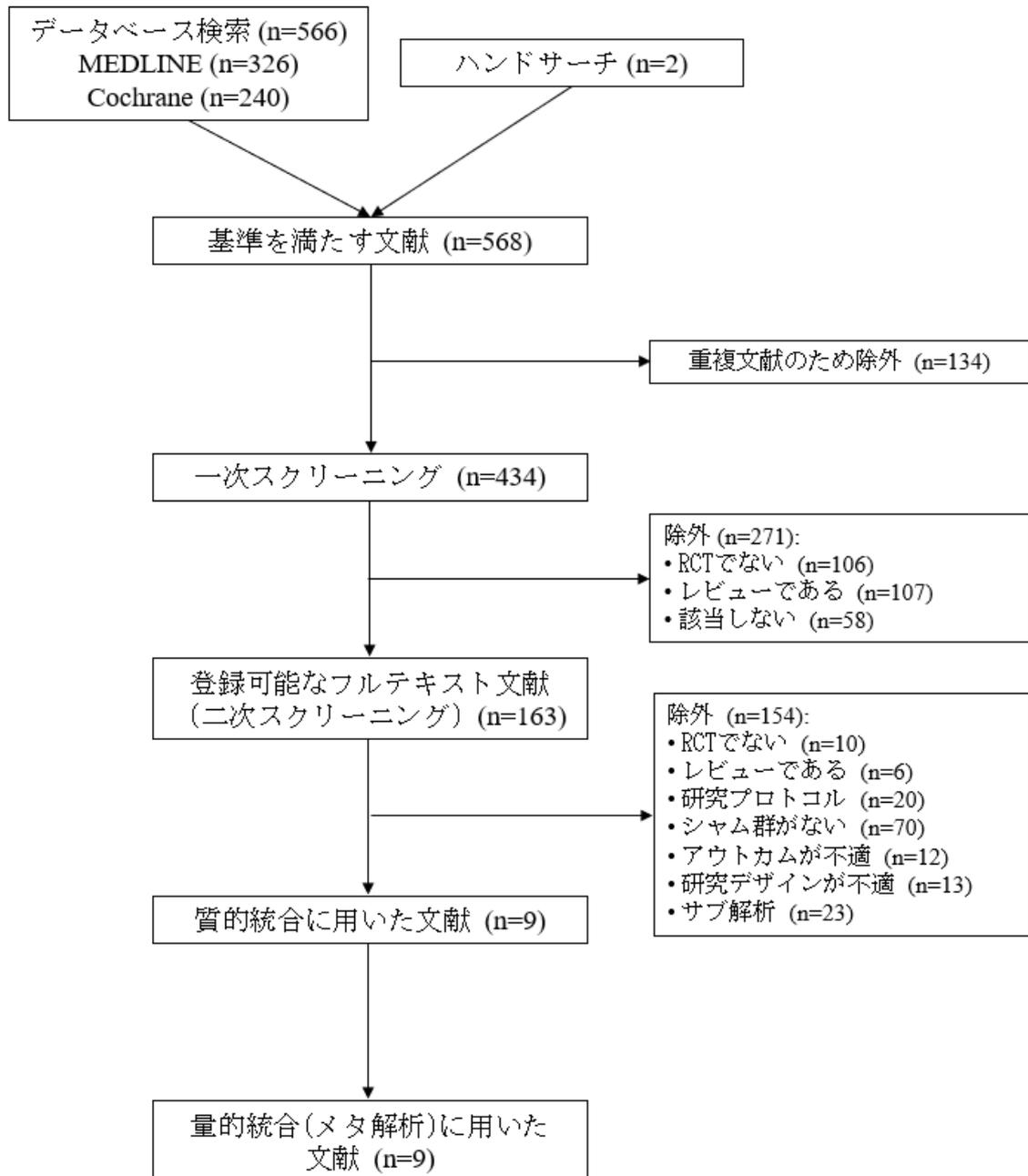
試験	ABPM 機器	測定間隔	日中の定義	夜間の定義
Symplicity HTN-3	Spacelabs	30 分毎	7:00-21:59	22:00-6:59
Symplicity FLEX	Spacelabs 90207	30 分毎	7:00-22:00	22:00-7:00
ReSET	SpaceLabs 90207 or 90217	20 分毎	9:00-21:00	1:00-6:00
SPYRAL HTN- ON MED	Mobil-O-Graph (I.E.M GmbH)	30 分毎	7:00-21:59	22:00-6:59
RADIANCE-HTN SOLO	Microlife WatchBP	日中: 20 分毎 夜間: 30 分毎	7:00-22:00	22:00-7:00
SPYRAL HTN- OFF MED Pivotal	NA	1 時間毎	7:00-22:00	22:00-7:00
REDUCE HTN: REINFORCE	NA	NA	NA	NA
RADIANCE-HTN TRIO	Microlife WatchBP	日中: 20 分毎 夜間: 30 分毎	7:00-22:00	22:00-7:00
REQUIRE	TM-243 series (A&D Co.)	30 分毎	起床～就寝まで	就寝～起床まで

NA, not available (使用不可能)

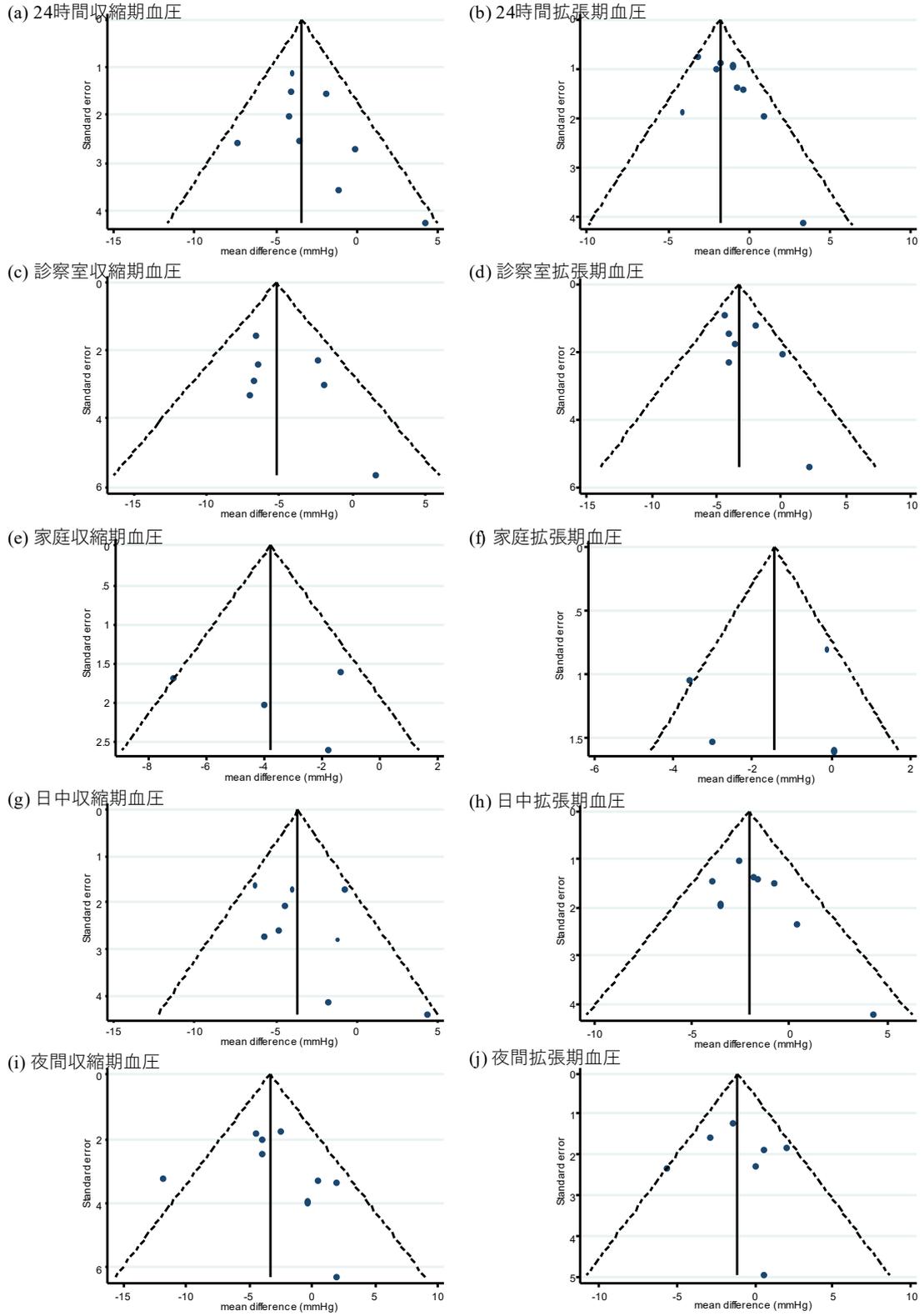
補足表 4. 個々の試験で報告された有害事象

有害事象, (%)	Syplicity HTN-3		Syplicity FLEX		ReSET		SPYRAL HTN-ON MED		RADIANCE- HTN SOLO		SPYRAL HTN- OFF MED Pivotal		REDUCE HTN: REINFORCE		RADIANCE- HTN TRIO		REQUIRE	
	RDN	Sham	RDN	Sham	RDN	Sham	RDN	Sham	RDN	Sham	RDN	Sham	RDN	Sham	RDN	Sham	RDN	Sham
	n=364	n=171	n=35	n=36	n=36	n=33	n=38	n=42	n=74	n=72	n=165	n=165	n=34	n=17	n=69	n=67	n=72	n=71
腎動脈狭窄	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
治療を要する血管合併症	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	1.4	0.0
臓器障害を伴う塞栓症	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
高血圧緊急症	2.6	5.3	0.0	0.0	2.8	6.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
新規の維持透析	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
急性腎障害	1.4	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0
脳卒中/一過性脳虚血発作	1.1	1.2	0.0	0.0	0.0	3.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
冠動脈疾患	1.7	1.8	0.0	0.0	0.0	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	1.5	1.4	0.0
心不全	2.6	1.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の心血管疾患	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
心房細動	1.4	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
死亡	0.6	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0

RDN, 腎デナベーション群; Sham, シヤム群

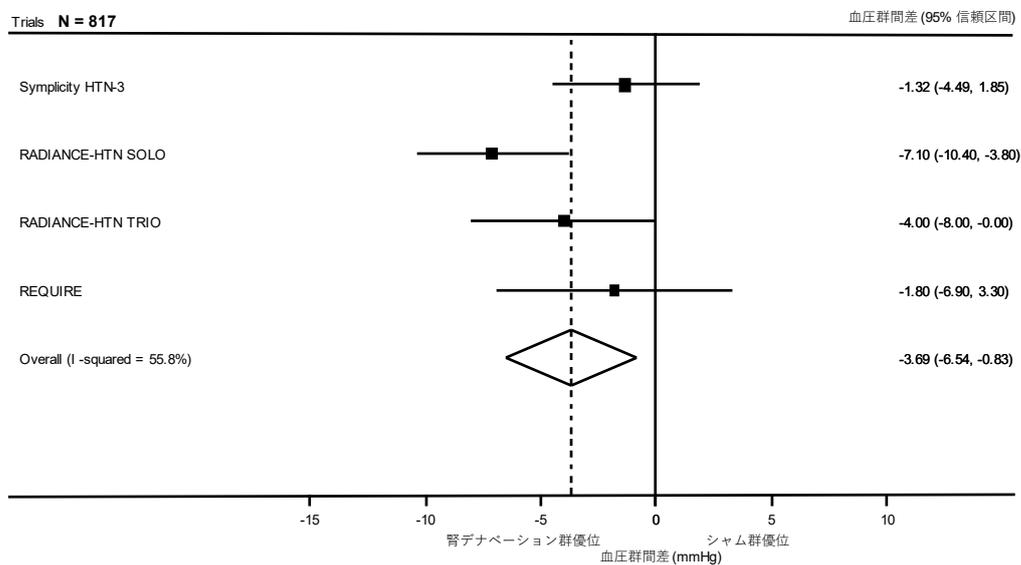


補足図 1. 無作為化シャム対照比較試験を抽出するフローシート

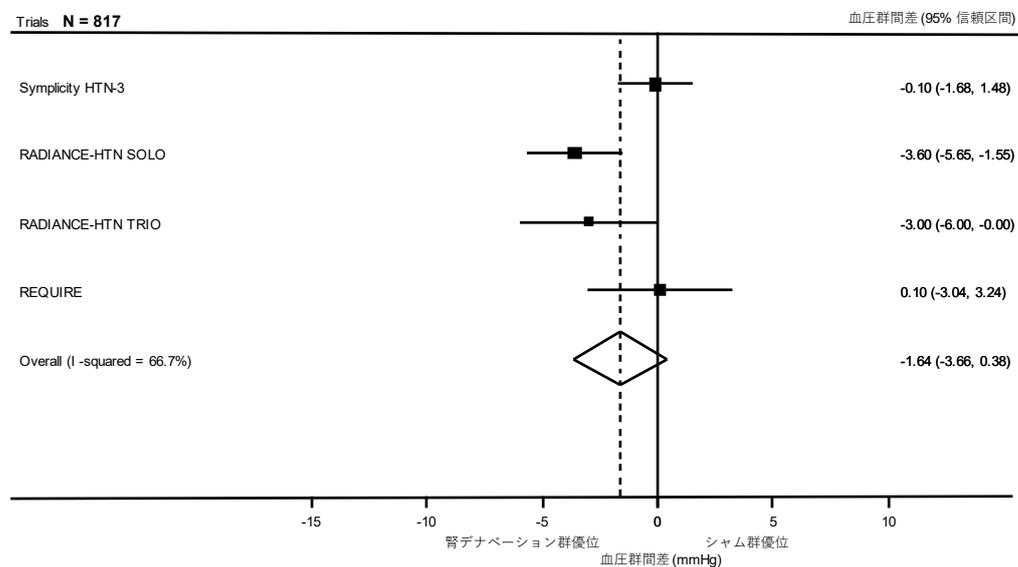


補足図 2. 各アウトカムについて、出版バイアスの有無を評価するファンネルプロット

(a) 家庭収縮期血圧



(b) 家庭拡張期血圧



補足図 3. 腎デナベーションの家庭血圧に対する効果

横線は 95%信頼区間値を示し、対応する箱の中心が点推定値である。各サブプロット内のボックスは、各研究のサンプルサイズに比例している。菱形はプールされた推定値を中心とした要約データを表し、その幅は対応する 95%信頼区間に及ぶ。

VIII. 謝辞

本研究においてご指導をいただきました自治医科大学循環器内科学部門の苅尾七臣教授、福岡大学医学部衛生・公衆衛生学の有馬久富教授に深謝いたします。また第一共著者として実際の研究において計画から解析までご指導、ご協力いただきました福岡大学医学部医学科腎臓・膠原病内科兼衛生・公衆衛生学の多田和弘先生をはじめ、福岡大学医学部衛生・公衆衛生学の阿部真紀子先生に心より感謝いたします。また、その他ご指導いただきました西宮市立中央病院循環器内科の南都伸介先生、大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座の柴田洋考教授、熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科学の向山政志教授、久留米大学医療センター循環器内科の甲斐久史先生に感謝いたします。最後に自治医科大学循環器内科学部門の星出聡教授に感謝いたします。

IX. 参考文献

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-1913
2. Collaboration NCDRF. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: A pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389:37-55
3. Collaboration NCDRF. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: A pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398:957-980
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-223
5. Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, Horio T, Hoshida S, Ikeda S, Ishimitsu T, Ito M, Ito S, Iwashima Y, Kai H, Kamide K, Kanno Y, Kashihara N, Kawano Y, Kikuchi T, Kitamura K, Kitazono T, Kohara K, Kudo M, Kumagai H, Matsumura K, Matsuura H, Miura K, Mukoyama M, Nakamura S, Ohkubo T, Ohya Y, Okura T, Rakugi H, Saitoh S, Shibata H, Shimosawa T, Suzuki H, Takahashi S, Tamura K, Tomiyama H,

- Tsuchihashi T, Ueda S, Uehara Y, Urata H, Hirawa N. The Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res.* 2019;42:1235-1481
6. Katsurada K, Ogoyama Y, Imai Y, Patel KP, Kario K. Renal denervation based on experimental rationale. *Hypertens Res.* 2021;44:1385-1394
 7. Nishi EE, Lopes NR, Gomes GN, Perry JC, Sato AYS, Naffah-Mazzacoratti MG, Bergamaschi CT, Campos RR. Renal denervation reduces sympathetic overactivation, brain oxidative stress, and renal injury in rats with renovascular hypertension independent of its effects on reducing blood pressure. *Hypertens Res.* 2019;42:628-640
 8. Morisawa N, Kitada K, Fujisawa Y, Nakano D, Yamazaki D, Kobuchi S, Li L, Zhang Y, Morikawa T, Konishi Y, Yokoo T, Luft FC, Titze J, Nishiyama A. Renal sympathetic nerve activity regulates cardiovascular energy expenditure in rats fed high salt. *Hypertens Res.* 2020;43:482-491
 9. Page IH, Heuer GJ. The effect of renal denervation on the level of arterial blood pressure and renal function in essential hypertension. *J Clin Invest.* 1935;14:27-30
 10. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc.* 1953;152:1501-1504
 11. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: A multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373:1275-1281
 12. Symplicity HTN1, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 trial): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:1903-1909
 13. Sievert H, Schofer J, Ormiston J, Hoppe UC, Meredith IT, Walters DL, Azizi M, Diaz-Cartelle J, Cohen-Mazor M. Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter in patients with resistant hypertension: 6-month results from the reduce-htn clinical study. *EuroIntervention.* 2015;10:1213-1220
 14. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL, Investigators SH-. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014;370:1393-1401
 15. Mabin T, Sapoval M, Cabane V, Stemmett J, Iyer M. First experience with endovascular ultrasound renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *EuroIntervention.* 2012;8:57-61
 16. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, Gosse P, Reilly JP, Levy T, Rump LC, Persu A, Basile J,

- Bloch MJ, Daemen J, Lobo MD, Mahfoud F, Schmieder RE, Sharp ASP, Weber MA, Sapoval M, Fong P, Pathak A, Lantelme P, Hsi D, Bangalore S, Witkowski A, Weil J, Kably B, Barman NC, Reeve-Stoffer H, Coleman L, McClure CK, Kirtane AJ, investigators R-H. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (radiance-htn trio): A randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet*. 2021;397:2476-2486
17. Kario K, Yokoi Y, Okamura K, Fujihara M, Ogoyama Y, Yamamoto E, Urata H, Cho JM, Kim CJ, Choi SH, Shinohara K, Mukai Y, Ikemoto T, Nakamura M, Seki S, Matoba S, Shibata Y, Sugawara S, Yumoto K, Tamura K, Yoshihara F, Nakamura S, Kang WC, Shibasaki T, Dote K, Yokoi H, Matsuo A, Fujita H, Takahashi T, Kang HJ, Sakata Y, Horie K, Inoue N, Sasaki KI, Ueno T, Tomita H, Morino Y, Nojima Y, Kim CJ, Matsumoto T, Kai H, Nanto S. Catheter-based ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension: The randomized, controlled require trial. *Hypertens Res*. 2022;45:221-231
 18. Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, Azizi M, Bohm M, Dimitriadis K, Kario K, Kroon AA, M DL, Ott C, Pathak A, Persu A, Scalise F, Schlaich M, Kreutz R, Tsioufis C, members of the ESHWGoD-BToH. European society of hypertension position paper on renal denervation 2021. *J Hypertens*. 2021;39:1733-1741
 19. Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, Zhang ZY, Boggia J, Wei FF, Hansen TW, Asayama K, Ohkubo T, Jeppesen J, Dolan E, Stolarz-Skrzypek K, Malyutina S, Casiglia E, Lind L, Filipovsky J, Maestre GE, Li Y, Wang JG, Imai Y, Kawecka-Jaszcz K, Sandoya E, Narkiewicz K, O'Brien E, Verhamme P, Staessen JA, International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes I. Association of office and ambulatory blood pressure with mortality and cardiovascular outcomes. *JAMA*. 2019;322:409-420
 20. Kario K, Ogawa H, Okumura K, Okura T, Saito S, Ueno T, Haskin R, Negoita M, Shimada K, Investigators SH-J. Symplicity htn-japan - first randomized controlled trial of catheter-based renal denervation in asian patients. *Circ J*. 2015;79:1222-1229
 21. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hrobjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, McKenzie JE. Prisma 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160
 22. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernan MA, Hopewell S, Hrobjartsson A, Junqueira DR, Juni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd

- S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. Rob 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898
23. Weber MA, Kirtane AJ, Weir MR, Radhakrishnan J, Das T, Berk M, Mendelsohn F, Bouchard A, Larrain G, Haase M, Diaz-Cartelle J, Leon MB. The reduce htn: Reinforce: Randomized, sham-controlled trial of bipolar radiofrequency renal denervation for the treatment of hypertension. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:461-470
 24. Desch S, Okon T, Heinemann D, Kulle K, Rohnert K, Sonnabend M, Petzold M, Muller U, Schuler G, Eitel I, Thiele H, Lurz P. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension*. 2015;65:1202-1208
 25. Mathiassen ON, Vase H, Bech JN, Christensen KL, Buus NH, Schroeder AP, Lederballe O, Rickers H, Kampmann U, Poulsen PL, Hansen KW, Btker HE, Peters CD, Engholm M, Bertelsen JB, Lassen JF, Langfeldt S, Andersen G, Pedersen EB, Kaltoft A. Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension. A randomized, sham-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial. *J Hypertens*. 2016;34:1639-1647
 26. Kandzari DE, Bohm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, Tsioufis K, Tousoulis D, Choi JW, East C, Brar S, Cohen SA, Fahy M, Pilcher G, Kario K, Investigators SH-OMT. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the spyral htn-on med proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391:2346-2355
 27. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, Basile J, Kirtane AJ, Wang Y, Lobo MD, Saxena M, Feyz L, Rader F, Lurz P, Sayer J, Sapoval M, Levy T, Sanghvi K, Abraham J, Sharp ASP, Fisher NDL, Bloch MJ, Reeve-Stoffer H, Coleman L, Mullin C, Mauri L, Investigators R-H. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (radiance-htn solo): A multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:2335-2345
 28. Bohm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, Tsioufis K, Pocock S, Konstantinidis D, Choi JW, East C, Lee DP, Ma A, Ewen S, Cohen DL, Wilensky R, Devireddy CM, Lea J, Schmid A, Weil J, Agdirlioglu T, Reedus D, Jefferson BK, Reyes D, D'Souza R, Sharp ASP, Sharif F, Fahy M, DeBruin V, Cohen SA, Brar S, Townsend RR, Investigators SH-OMP. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (spyral htn-off med pivotal): A multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2020;395:1444-1451
 29. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E, Office versus

- Ambulatory Pressure Study I. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med.* 2003;348:2407-2415
30. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: The dublin outcome study. *Hypertension.* 2005;46:156-161
 31. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: Follow-up results from the pressioni arteriose monitorate e loro associazioni (pamela) study. *Circulation.* 2005;111:1777-1783
 32. Soranna D, Zambon A, Corrao G, Zanchetti A, Parati G, Mancia G. Different effects of antihypertensive treatment on office and ambulatory blood pressure: A meta-analysis. *J Hypertens.* 2019;37:467-475
 33. Kario K, Weber MA, Mahfoud F, Kandzari DE, Schmieder RE, Kirtane AJ, Bohm M, Hettrick DA, Townsend RR, Tsioufis KP. Changes in 24-hour patterns of blood pressure in hypertension following renal denervation therapy. *Hypertension.* 2019;74:HYPERTENSIONAHA11913081
 34. Kario K, Bohm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Patel M, Tyson CC, Weil J, Agdirlioglu T, Cohen SA, Fahy M, Kandzari DE. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure reduction patterns after renal denervation in the spiryal htn-off med trial. *Circulation.* 2018;138:1602-1604
 35. Sardar P, Bhatt DL, Kirtane AJ, Kennedy KF, Chatterjee S, Giri J, Soukas PA, White WB, Parikh SA, Aronow HD. Sham-controlled randomized trials of catheter-based renal denervation in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1633-1642
 36. Stavropoulos K, Patoulias D, Imprialos K, Doumas M, Katsimardou A, Dimitriadis K, Tsioufis C, Papademetriou V. Efficacy and safety of renal denervation for the management of arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized, sham-controlled, catheter-based trials. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22:572-584
 37. Dahal K, Khan M, Siddiqui N, Mina G, Katikaneni P, Modi K, Azrin M, Lee J. Renal denervation in the management of hypertension: A meta-analysis of sham-controlled trials. *Cardiovasc Revasc Med.* 2020;21:532-537
 38. Kario K, Hoshide S, Mizuno H, Kabutoya T, Nishizawa M, Yoshida T, Abe H, Katsuya T, Fujita Y, Okazaki O, Yano Y, Tomitani N, Kanegae H, Group JS. Nighttime blood pressure phenotype and cardiovascular prognosis: Practitioner-based nationwide jump study. *Circulation.* 2020;142:1810-1820
 39. Fujiwara T, Hoshide S, Kanegae H, Kario K. Cardiovascular event risks associated with

- masked nocturnal hypertension defined by home blood pressure monitoring in the j-hop nocturnal blood pressure study. *Hypertension*. 2020;76:259-266
40. Hoshida S, Kanegae H, Kario K. Nighttime home blood pressure as a mediator of n-terminal pro-brain natriuretic peptide in cardiovascular events. *Hypertens Res*. 2021;44:1138-1146
 41. Kario K, Williams B. Nocturnal hypertension and heart failure: Mechanisms, evidence, and new treatments. *Hypertension*. 2021;78:564-577
 42. Kario K, Weber MA, Bohm M, Townsend RR, Mahfoud F, Schmieder RE, Tsioufis K, Cohen SA, Fahy M, Kandzari DE. Effect of renal denervation in attenuating the stress of morning surge in blood pressure: Post-hoc analysis from the spiryal htn-on med trial. *Clin Res Cardiol*. 2021;110:725-731
 43. Persu A, Gordin D, Jacobs L, Thijs L, Bots ML, Spiering W, Miroslawska A, Spaak J, Rosa J, de Jong MR, Berra E, Fadl Elmula FEM, Wuerzner G, Taylor AHM, Olszanecka A, Czarnecka D, Mark PB, Burnier M, Renkin J, Kjeldsen SE, Widimsky J, Elvan A, Kahan T, Steigen TK, Blankestijn PJ, Tikkanen I, Staessen JA, European Network CroRD. Blood pressure response to renal denervation is correlated with baseline blood pressure variability: A patient-level meta-analysis. *J Hypertens*. 2018;36:221-229
 44. Kario K, Saito I, Kushiro T, Teramukai S, Tomono Y, Okuda Y, Shimada K. Morning home blood pressure is a strong predictor of coronary artery disease: The honest study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1519-1527
 45. Kario K, Saito I, Kushiro T, Teramukai S, Ishikawa Y, Mori Y, Kobayashi F, Shimada K. Home blood pressure and cardiovascular outcomes in patients during antihypertensive therapy: Primary results of honest, a large-scale prospective, real-world observational study. *Hypertension*. 2014;64:989-996
 46. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Bohm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, Katholi R, Esler MD. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: Final 3-year report of the simplicity htn-1 study. *Lancet*. 2014;383:622-629
 47. Mahfoud F, Bohm M, Schmieder R, Narkiewicz K, Ewen S, Ruilope L, Schlaich M, Williams B, Fahy M, Mancia G. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the global simplicity registry. *Eur Heart J*. 2019;40:3474-3482
 48. Denegri A, Naduvathumuriyil T, Luscher TF, Sudano I. Renal nerve ablation reduces blood pressure in resistant hypertension: Long-term clinical outcomes in a single-center experience. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20:627-633
 49. Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, Leon MB, Rocha-Singh K, Townsend RR, Katzen BT, Oparil S, Brar S, DeBruin V, Fahy M, Bakris GL, Investigators SH-SC. Long-

- term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: Final follow-up of the randomised simplicity htn-3 trial. *Lancet*. 2022;400:1405-1416
50. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957-967
 51. Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, Yang J, Jiang Y, Xu X, Wang TD, Chen Y, Li Y, Yao L, Li D, Wang L, Shen X, Yin X, Liu W, Zhou X, Zhu B, Guo Z, Liu H, Chen X, Feng Y, Tian G, Gao X, Kario K, Cai J, Group SS. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med*. 2021;385:1268-1279
 52. Kario K, Mogi M, Hoshida S. Latest hypertension research to inform clinical practice in asia. *Hypertens Res*. 2022;45:555-572
 53. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: An individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021;397:1625-1636
 54. Sakima A, Satonaka H, Nishida N, Yatsu K, Arima H. Optimal blood pressure targets for patients with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. 2019;42:483-495
 55. Takami Y, Yamamoto K, Arima H, Sakima A. Target blood pressure level for the treatment of elderly hypertensive patients: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Hypertens Res*. 2019;42:660-668
 56. Mahfoud F, Schmieder RE, Azizi M, Pathak A, Sievert H, Tsioufis C, Zeller T, Bertog S, Blankestijn PJ, Bohm M, Burnier M, Chatellier G, Durand Zaleski I, Ewen S, Grassi G, Joner M, Kjeldsen SE, Lobo MD, Lotan C, Luscher TF, Parati G, Rossignol P, Ruilope L, Sharif F, van Leeuwen E, Volpe M, Windecker S, Witkowski A, Wijns W. Proceedings from the 2nd european clinical consensus conference for device-based therapies for hypertension: State of the art and considerations for the future. *Eur Heart J*. 2017;38:3272-3281
 57. Azizi M, Daemen J, Lobo MD, Mahfoud F, Sharp ASP, Schmieder RE, Wang Y, Saxena M, Lurz P, Sayer J, Bloch MJ, Basile J, Weber MA, Rump LC, Levy T, Sapoval M, Sanghvi K, Rader F, Fisher NDL, Gosse P, Abraham J, Claude L, Barman NC, McClure CK, Liu Y, Kirtane AJ, Investigators R-H. 12-month results from the unblinded phase of the radiance-htn solo trial of ultrasound renal denervation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:2922-2933
 58. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, Toennes SW. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens*.

2013;31:766-774

59. Kim S, Shin DW, Yun JM, Hwang Y, Park SK, Ko YJ, Cho B. Medication adherence and the risk of cardiovascular mortality and hospitalization among patients with newly prescribed antihypertensive medications. *Hypertension*. 2016;67:506-512
60. Kario K, Yamamoto E, Tomita H, Okura T, Saito S, Ueno T, Yasuhara D, Shimada K, Investigators SH-J. Sufficient and persistent blood pressure reduction in the final long-term results from simplicity htn-japan - safety and efficacy of renal denervation at 3 years. *Circ J*. 2019;83:622-629
61. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Townsend RR, Weber MA, Schmieder RE, Tsioufis K, Pocock S, Dimitriadis K, Choi JW, East C, D'Souza R, Sharp ASP, Ewen S, Walton A, Hopper I, Brar S, McKenna P, Fahy M, Bohm M. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (sphyral htn-on med): A randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2022;399:1401-1410
62. Kim BK, Kim HS, Park SJ, Park CG, Seung KB, Gwon HC, Choi DJ, Ahn TH, Kim CJ, Kwon HM, Shen C, Jang Y. Long-term outcomes after renal denervation in an asian population: Results from the global simplicity registry in south korea (gsr korea). *Hypertens Res*. 2021;44:1099-1104
63. Mahfoud F, Bakris G, Bhatt DL, Esler M, Ewen S, Fahy M, Kandzari D, Kario K, Mancia G, Weber M, Bohm M. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: Data from simplicity htn-3 and the global simplicity registry. *Eur Heart J*. 2017;38:93-100
64. Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, Cremers B, Ruwart J, Schulz-Jander D, Linz D, Davies J, Kandzari DE, Whitbourn R, Bohm M, Melder RJ. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1766-1775
65. Pekarskiy SE, Baev AE, Mordovin VF, Semke GV, Ripp TM, Falkovskaya AU, Lichikaki VA, Sitkova ES, Zubanova IV, Popov SV. Denervation of the distal renal arterial branches vs. Conventional main renal artery treatment: A randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension. *J Hypertens*. 2017;35:369-375
66. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, Otsuka F, Yahagi K, Fowler DR, Kolodgie FD, Virmani R, Joner M. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:635-643
67. Fengler K, Rommel KP, Blazek S, Besler C, Hartung P, von Roeder M, Petzold M, Winkler S, Hollriegel R, Desch S, Thiele H, Lurz P. A three-arm randomized trial of different renal denervation devices and techniques in patients with resistant hypertension (radiosound-htn). *Circulation*. 2019;139:590-600

68. Sakakura K, Roth A, Ladich E, Shen K, Coleman L, Joner M, Virmani R. Controlled circumferential renal sympathetic denervation with preservation of the renal arterial wall using intraluminal ultrasound: A next-generation approach for treating sympathetic overactivity. *EuroIntervention*. 2015;10:1230-1238
69. Fengler K, Rommel KP, Stephan B, von Roeder M, Besler C, Hartung P, Desch S, Thiele H, Lurz P. Predictors for profound blood pressure response in patients undergoing renal sympathetic denervation. *J Hypertens*. 2018
70. Gosse P, Cremer A, Pereira H, Bobrie G, Chatellier G, Chamontin B, Courand PY, Delsart P, Denolle T, Dourmap C, Ferrari E, Girerd X, Michel Halimi J, Herpin D, Lantelme P, Monge M, Mounier-Vehier C, Mourad JJ, Ormezzano O, Ribstein J, Rossignol P, Sapoval M, Vaisse B, Zannad F, Azizi M. Twenty-four-hour blood pressure monitoring to predict and assess impact of renal denervation: The denerhtn study (renal denervation for hypertension). *Hypertension*. 2017;69:494-500
71. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, Devireddy CM, Esler M, Fahy M, Flack JM, Katzen BT, Lea J, Lee DP, Leon MB, Ma A, Massaro J, Mauri L, Oparil S, O'Neill WW, Patel MR, Rocha-Singh K, Sobotka PA, Svetkey L, Townsend RR, Bakris GL. Predictors of blood pressure response in the simplicity htn-3 trial. *Eur Heart J*. 2015;36:219-227
72. Kario K. Abstract 13787: Blood pressure reduction in patients with orthostatic hypertension in the spiryal htn-off med trial. *Circulation*. . 2019;140:A13787
73. Saxena M, Schmieder RE, Kirtane AJ, Mahfoud F, Daemen J, Basile J, Lurz P, Gosse P, Sanghvi K, Fisher NDL, Rump LC, Pathak A, Blankestijn PJ, Mathur A, Wang Y, Weber MA, Sharp ASP, Bloch MJ, Barman NC, Claude L, Song Y, Azizi M, Lobo MD. Predictors of blood pressure response to ultrasound renal denervation in the radiance-htn solo study. *J Hum Hypertens*. 2022;36:629-639
74. Jordan J, Biaggioni I, Kotsis V, Nilsson P, Grassi G, Fedorowski A, Kario K. Consensus statement on the definition of orthostatic hypertension endorsed by the american autonomic society and the japanese society of hypertension. *Hypertens Res*. 2023;46:291-294
75. Kario K. Orthostatic hypertension-a new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:726-738
76. Kario K, Eguchi K, Nakagawa Y, Motai K, Shimada K. Relationship between extreme dippers and orthostatic hypertension in elderly hypertensive patients. *Hypertension*. 1998;31:77-82
77. Kario K, Eguchi K, Hoshide S, Hoshide Y, Umeda Y, Mitsuhashi T, Shimada K. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: Orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. *J*

Am Coll Cardiol. 2002;40:133-141

78. Hoshide S, Matsui Y, Shibasaki S, Eguchi K, Ishikawa J, Ishikawa S, Kabutoya T, Schwartz JE, Pickering TG, Shimada K, Kario K, Japan Morning Surge-1 Study G. Orthostatic hypertension detected by self-measured home blood pressure monitoring: A new cardiovascular risk factor for elderly hypertensives. *Hypertens Res.* 2008;31:1509-1516
79. Townsend RR, Walton A, Hettrick DA, Hickey GL, Weil J, Sharp ASP, Blankestijn PJ, Bohm M, Mancia G. Review and meta-analysis of renal artery damage following percutaneous renal denervation with radiofrequency renal artery ablation. *EuroIntervention.* 2020;16:89-96
80. Sanders MF, Reitsma JB, Morpey M, Gremmels H, Bots ML, Pisano A, Bolignano D, Zoccali C, Blankestijn PJ. Renal safety of catheter-based renal denervation: Systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:1440-1447