

氏 名	おごやま ゆかこ 小古山 由佳子
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	乙第 853 号
学位授与年月日	令和 5 年 8 月 17 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	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
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教 授 長 田 太 助 (委 員) 教 授 藤 田 英 雄 准教授 岩 津 好 隆 (学外委員) 教 授 野 出 孝 一

論文内容の要旨

1 研究目的

高血圧は最も重要な心血管危険因子の一つである。2025 年には 16 億人に達すると推定されており、世界的な公衆衛生上の大きな課題となっているにもかかわらず、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、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。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へ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。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改善し、降圧を行う新たな治療である。初期の臨床試験では、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、シャム群（偽手術群）を用いた最初の無作為化シャム対照比較試験（Symplcity 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。その後 Symplcity 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部位や数、術者の経験不足による不完全な手技、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行われてきた。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。これらの臨床試験の全てで腎デナベーションの降圧効果が認められてはおらず、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）での違い、降圧薬の内服の有無による差ではないかと考えられる。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。

2 研究方法

高血圧患者において腎デナベーションが血圧におよぼす影響を検討した経皮的カテーテルを用いた無作為化シャム対照比較試験について、MEDLINE、Cochrane Library の検索エンジンを用いて文献検索を行った。

用いて、2021 年 5 月 25 日までに発表された試験を検索した。臨床試験登録およびレビュー論文、メタ解析についても手作業で検索した。その後、2 名の循環器・腎臓専門医が独立して文献の質を評価し、システマティックレビューおよびメタ解析を実施した。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 時間自由行動下血圧測定 (ambulatory blood pressure monitoring: ABPM) の中で 24 時間収縮期血圧の平均値の差とした。副次評価項目は、24 時間拡張期血圧、日中および夜間収縮期・拡張期血圧、診察室収縮期・拡張期血圧、家庭収縮期・拡張期血圧の平均値の差とした。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。

3 研究成果

568 論文のシステマティックレビューを行い、9 試験をメタ解析に採用した。全対象者数は 1555 名 (腎デナベーション群 885 名、シャム群 670 名) であった。治療後 2~6 ヶ月後の 24 時間収縮期血圧は、腎デナベーション群においてシャム群よりも 3.31 mmHg (95% 信頼区間 -4.69, -1.94; $p < 0.001$) 有意に低下していた。また腎デナベーション群では、日中収縮期血圧が 3.53 mmHg (95%信頼区間 -5.28, -1.78, $p < 0.001$)、夜間収縮期血圧が 3.20 mmHg (95%信頼区間 -5.46, -0.94, $p = 0.006$)、診察室収縮期血圧が 5.25mmHg (95%信頼区間 -7.09, -3.40; $p < 0.001$)、家庭収縮期血圧が 3.69 mmHg (95%信頼区間 -6.54, -0.83; $p = 0.011$) シャム群に比べて有意に低下していた。サブグループ解析では、降圧薬の内服の有無、デバイス間 (ラジオ波 対 超音波) で有意差は認めなかった。24 時間収縮期・拡張期血圧、診察室収縮期・拡張期血圧の低下は第一世代と比較し第二世代腎デナベーション試験の方が降圧効果が大きい傾向はみられたが、統計学的有意差には至らず、試験世代間による血圧低下の違いはなかった ($p = 0.052$)。また安全性に関しては腎デナベーション群に関連する有意な有害事象はみられなかった。

4 研究考察

最新の研究を含む 9 件の無作為化シャム対照比較試験のメタ解析では、治療抵抗性高血圧患者またはコントロール不良高血圧、未治療高血圧患者において腎デナベーション群でシャム群と比較してすべての血圧パラメータで臨床的に意義のある降圧効果が示された。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、心血管イベント抑制に対する有効性は未だ確立されていない。2021 年に報告された降圧薬による介入試験のメタ解析 (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、また血圧が正常または正常高値であっても、診察室収縮期血圧を 5mmHg 下げると、主要な心血管イベントのリスクを約 10% 有意に減少させることが報告された。本研究では診察室収縮期血圧をベースラインから 5.25mmHg 減少させたが、この低下はメタ解析でイベント低減に有効とされた血圧と同等であり、ヨーロッパ高血圧学会のコンセンサス勧告では臨床的に意義があるとされている。また夜間収縮期血圧の低下は、診察室血圧の低下よりも心血管疾患リスクの低減と強く関連している。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、本研究結果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低減のための腎デナベーションの臨床的意義が高いことをさらに裏付ける。またサブ解析で内服の有無にかかわらず降圧効果が示

せたことは、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。一方、第二世代の方が第一世代の試験より降圧効果が高い傾向がみられたことは、デバイスの改良や焼灼部位の変更、手技の習熟、新しい超音波腎デナベーションデバイスの使用、内服治療の変更、孤立性収縮期血圧の参加者の除外等の、より腎デナベーションが有効な条件が確立されてきた結果と考えられる。

5 結論

本研究は最新の無作為化シヤム対照試験 2 件を含む 9 件の無作為化シヤム対照比較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、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最も重要なことは、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nderを同定することである。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。

論文審査の結果の要旨

概要

高血圧は、最も重要な心血管危険因子の一つであることはよく知られている。そ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、2025 年には 16 億人に達すると推定されており、世界的な公衆衛生上の課題となっている。一方降圧薬の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。これらの問題を解決するための手段の一つとして、腎デナベーション（腎交感神経除神経術）が注目されてきており、それが本論文のテーマとなっている。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。治療抵抗性高血圧を治療するための究極の方法として以前から注目されていた。

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、それ以降多くの臨床試験が開始された。初期には、腎デナベーション後の血圧の有意な低下効果が報告されたが、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。その後、新たなデバイスの改良等が実施され、経皮的超音波腎デナベーションデバイスは 2012 年に初めて使用され、最近新しい臨床試験の成績も発表された。

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だが、最近対象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、その理由として腎デナベーションのデバイスによる違い、試験自体の世代間で違い、降圧薬の内服の有無で違いによるものが考えられるが、これらを解析することにより、申請者は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。最新の臨床試験を含むシャ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を行い、腎デナベーションの降圧効果と安全性を検討した。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。ま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高血圧診療において中心的な役割を果たしているので、家庭血圧に対する腎デナベーションの降圧効果も含めて検討した。

方法

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。

結果

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。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。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。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。また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。

24 時間自由行動下血圧測定では、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。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。

4 つの試験で家庭血圧のデータが報告され、家庭収縮期血圧は腎デナベーション群とシャ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。

腎デナベーションに関連する有害事象の割合は低く、群間に差は認められなかった。腎動脈狭窄は RADIANCE-HTN SOLO の腎デナベーション群で 1.4%、Symplcity 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。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あったが最近の試験ではほぼみられない。

サブグループ解析として、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 ($p=0.093$)。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 ($p=0.80$)。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 ($p=0.052$)。

総括

今回のメタ解析では、2 つの新しい研究を含む 9 つの無作為化シャム対照試験のデータを用いて、腎デナベ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、シャム群と比較して、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、腎デナベ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ベーション群はシャ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ることが明示された。

これらの結果は、最新の無作為化シャム対照比較試験結果を含む up-to-date かつ、腎デナベーションにおける無作為化シャ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ベ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。

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nderを同定する必要がある。また手技の終了目安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が、今回の研究はその基盤としての役割を果たすと考えられる。

これらの結果を踏まえ、申請者の研究への関与に関しても明示され、研究の質もさらに向上したと審査員全員が判断したので合格とした。

試問の結果の要旨

申請者から、今回のメタ解析で2つの新しい研究を含む9つの無作為化シャム対照試験のデータを用いて、腎デナベ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ャム群と比較した以下のようなメタ解析の結果について発表された。

- 腎デナベーションの ABPM における降圧効果

本研究における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。

- 腎デナベーションの診察室血圧における降圧効果

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。

- 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と受けていない患者で一貫していた。

- 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。

- 腎デナベーションデバイスによる降圧効果の違い

超音波腎デナベーションによる最新の無作為化シャ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。

- 腎デナベーションの安全性について

今回扱った研究は最長で 6 ヶ月と短い、腎デナベ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。

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とされた。

審査員からは以下のような質問、コメントがあり、申請者からはそれに続く回答があったのでそれを列記する。

1. よく出来ている論文と考える。その一方で、学位論文であるので、メタ解析だけというのはなかなか難しく、余程新しい発見がある、もしくは自分自身の関与が大きいなどの理由がないと、普通のレビュー論文にしか見えないと思う。

【回答】本研究で行ったメタ解析の新規性は、これまでの腎デナベーションの有効性に関するメタ解析において最大の人数であり、初めて夜間収縮期血圧及び家庭血圧に対して腎デナベーションがシャム群と比較して有意に降圧効果があることを示せたことになります。夜間血圧は、診察室血圧や日中血圧と比べて心血管予後予測能に優れており、腎デナベーションが夜間血圧レベルの低下効果を認めた臨床的意義は大きいと考えます。また、現在の高血圧診療は、家庭血圧を用いた血圧管理が中心になっており、家庭血圧レベルの低下を認めたことも高血圧診療に与えるインパクトは大きいと考えます。本研究と私自身の関わりについては、私自身が腎デナベーション治療に 2015 年から携わり、本メタ解析に含まれる試験で用いられたすべての腎デナベーションのデバイスを用いた治療経験があり、実際の登録から手技、外来 follow のみでなく、他院に招喚されプロクターとして指導を行ってまいりました。本メタ解析への自分の関与を強調するために、2015 年以降実際に私が経験した症例について P4-5 に下記の通り記載をついかしました。また、当院で私が実施した腎デナベーション症例一覧を表 1 として追記します。

P4-5：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 例に関し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。

2. 1.と関連して、自分でどのくらい *SYMPPLICITY HTN-3* もしくは *SYMPPLICITY HTN-Japan* にかかわったのかを明確にした方がよいのではないか。

【回答】*SYMPPLICITY HTN-3* は国際試験であり、日本でのエントリーはありませんでした。残念ながら日本で初めて行われた *HTN-Japan* は *SYMPPLICITY HTN-3* の結果を受けて登録中断（2012～2014 年までの登録）となり、前任者が担当しておりました。（*HTN-Japan* 中、私は義務年限中でした。）実際の手技には携わっていませんが、その後データを集めて当科で報告しております。*HTN-Japan* の結果をまとめた Kario, K., et al. (2015). *Circ J* 79(6): 1222-1229.を参考文献に加えて下記の通り追記しました。

P4：日本では *HTN-Japan* 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。

3. 選択した症例の腎機能の選択基準はもう少し目立つような記載にして欲しい。

【回答】表 2 に腎機能に関する除外規定を追記し差し替えました。

4. 各デバイスによる焼灼の深達度を図 2 などのまとめの所を書いてはどうか。

【回答】P5 図 2 に焼灼深達度を追記し差し替えました。

5. 自施設の論文も含めてご自身の研究の体系を学位論文に反映させていただくことをお奨めする。対象の背景因子について（年齢、性別、人種から腎機能、心機能に至るまで）示せる範囲内で示していただくとよいと考える。

【回答】発表スライドには紙面の都合上掲載できない項目がありましたが、論文の方には年齢、性別、糖尿病の有無や BMI 等を記載しております。心機能のデータは元々なく、腎機能に関しましては今回主要論文のメタ解析の行うにあたり、eGFR の結果を報告しているものは少なく、急性腎障害等の有害事象のイベント数もメタ解析するには十分でないと考えられましたので、PROSPERO には抽出するデータとして登録しませんでした。このため今回は追加解析ができませんでしたが、新しい腎デナベーションの臨床試験結果が発表される予定であり、それに合わせて再度メタ解析を行う予定です。その場合の解析項目には是非加えさせて頂きたいと思います。

6. 第二世代で分枝まで焼灼し深達度が改善したことが、成績改善に繋がったとの考察だが、腎交感神経の分布による根拠としては Sakakura 論文(JACC 2014)一報となっている。実際に分枝まで焼灼することが本当に神経焼灼の進達度を得ているという実証的な根拠は他に示されているか。

【回答】前臨床ではありますが、過去の論文で発表があり記載しております。また、表現がわかりにくい部分があったため、下記の通り修正しました。また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ところです。

P26：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。

7. 超音波による主幹焼灼とラジオ波による主幹＋分枝焼灼の効果が同等であるならば、超音波による主幹＋分枝焼灼がより有効性が高いという仮説はないか。あるいは新たなデバイス開発のヒントにならないか。

【回答】ご指摘のように、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ります。一方で、過焼灼によるリスクも高くなる可能性があります。Sakakura, K., et al. (2015). *EuroIntervention* 10(10): 1230-1238.を参考文献に加えて下記の通り加筆修正いたしました。

P27：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（文献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。

8. メタ解析の結果のうち、*REINFORCE* 研究の結果だけ、シャム群 *better* となっている。この理由についての考察は？場合によりここに新たなヒントがある場合もある。

【回答】*REINFORCE* 試験の他の試験との大きな違いは、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）は腎デナベーション群とシャム群で有意差が示せず、途中で登録が中止されたことです。このため予定していた人数での解析ではないため、その結果としてフォレストプロットにお示ししますように信頼区間も大きく、結果の解釈が難しいと考えます。*REINFORCE* 試験について下記の通り追記しました。

P24：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およぼ、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。

9. 腎デナベーションの *real world* での検討という意味で自験例の検討を追加することや関わりを示すデータ、例えばプレゼンテーションの中でもおっしゃっていた全てのデバイスを経験したこと示すようなデータを示し専門家が行ったシステムティックレビューおよびメタ解析であるといった展開にできないでしょうか。

【回答】本研究と私自身の関わりに関しましては、私自身が腎デナベーション治療に2015年から携わり、本メタ解析に含まれる試験で用いられたすべての腎デナベーションのデバイスを用い

た治療経験があり、他院へも招喚されプロクターとして指導を行ってまいりました。本メタ解析への自分の関与を強調するために、2015 年以降実際に私が経験した症例について P4-5 に下記の通り記載しました。また、当院で私が実施した腎デナベーション症例一覧を表 1 として追記しました。

P4-5：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）。

10. 交感神経活性が過剰であることを示す指標の検索の重要性は論を待たないと思いますが、システマティックレビューおよびメタ解析のなかでも指標の検索を試みたという学問的な興味の追求としての検討はできないでしょうか。例えば、白衣高血圧は交感神経の活性しやすさを表している可能性が高いと考えていますが、診察室血圧から ABPM 血圧を引いて、差が均一の群と外れている群を比較した場合、なにか差が出るのか。差が出なかったとしても学問的興味を追求したことになると思います。もともと簡単に臨床試験ができる治療法ではないですので、過去の論文を使用して指標を検索するというのも一応筋が通っていると考えます。

【回答】現状、臨床において交感神経活性を定量的に評価できる手段はありません。腎デナベーションが交感神経亢進を呈している病態に対してより降圧効果があるのではないかを裏付ける結果として、これまでの報告において、起立時に血圧が上昇する起立性高血圧を呈する集団が、腎デナベーションの降圧効果が強い可能性があることが示唆されています（文献 72,73）。起立性高血圧を生じるメカニズムの詳細ははっきりしていませんが、 α 有意の交感神経過剰反応がメカニズムとして考えられています。当教室では以前より起立性高血圧に関する研究をすすめています。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ませんでした。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されていました（文献 77）。また、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ています（文献 78）。これらの点を踏まえて、腎デナベーションの効果予測として起立性高血圧と腎デナベーションに関する考察を下記の文献を参考に追記いたしました。

文献

69. Kandzari D. E. et al. (2015). Eur Heart J 36(4): 219-227.
70. Fengler K. et al. (2018). J Hypertens.
71. Gosse P. et al. (2017). Hypertension 69(3): 494-500.
72. Kario K. (2019). Circulation. 140: A13787.

73. Saxena M. et al. (2022). J Hum Hypertens 36(7): 629-639.
74. Jordan J. et al. Hypertens Res. 2023; 46:291-294.
75. Kario K. Nat Rev Nephrol. 2013; 9:726-738.
76. Kario K, et al. Hypertension. 1998; 31:77-82.
77. Kario K., et al. (2002). J Am Coll Cardiol 40(1): 133-141.
78. Hoshida S. et al. Hypertens Res. 2008; 31:1509-1516

11. 求心性、遠心性かを評価するために遠心性を遮断する β 遮断薬の使用の有無での解析が可能であれば行えないでしょうか。

【回答】今回主要論文のメタ解析の行うにあたり、PROSPERO にあらかじめ登録しているのですが、その時点で内服の有無での解析を行うことは登録しています。しかしながら、個別症例における内服状況は同定できないため、 β blocker の有無での追加解析ができませんでした。

12. 貴部門でも検討されている寒冷刺激による血圧上昇への効果についても基礎的なデータをお持ちですので、自験例で検討することはできないでしょうか。

【回答】ご指摘の通り腎デナベーションが有効である高血圧は交感神経の過剰な亢進が本体であります。しかし残念ながら今までの腎デナベーションの治験で寒冷刺激をみた試験はありません。当教室で以前より研究をすすめている起立性高血圧の点から考察を追記いたしました。今後個々の症例でみていこうと思います。

13. 求心性の交感神経を焼灼した場合、副交感神経・迷走神経が優位になると予想され、その際に運動時の血圧や心拍数の変化はどうなるのか。運動後の心拍数のベースラインへの戻りが早くなったりするのであろうか。

【回答】心拍数では SPYRAL OFF-MED 試験の post-hoc 解析で Morning HR が腎デナベーション群でシャム群と比較して有意に抑制されたことや、24 時間 HR が 73.5bpm 以上の腎デナベーション群では有意な血圧低下がみられた等の報告はあります。しかし残念ながら腎デナベーション前後で運動負荷等の心拍応答をみた試験は今までありません。このため追加で解析検討することが現時点ではできませんが、これらは交感神経を反映する表現系の一つとして起立性高血圧があります。腎デナベーションが交感神経亢進を呈している病態に対してより降圧効果があるのではないかを裏付ける結果として、これまでの報告において、起立時に血圧が上昇する起立性高血圧を呈する集団が、腎デナベーションの降圧効果が強い可能性があることが示唆されています(文献 72,73)。起立性高血圧を生じるメカニズムの詳細ははっきりしていませんが、 α 有意の交感神経過剰反応がメカニズムとして考えられています。当教室では以前より起立性高血圧に関する研究をすすめています。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ませんでした。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されていました（文献 77）。また、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ています（文献 78）。これらの点を踏まえて、腎デナベーションの効果予測として起立性高血圧と腎デナベーションに関する考察を下記の文献を参考に追記いたしました。

14. 腎デナベーションの効果を血圧以外、何か具体的に推し測るものはあるだろうか。また長期的に心血管予後をみるような計画はあるのか。

【回答】当方が把握している限り、血圧以外に具体的に推し量るものは現時点ではございません。また、ClinicalTrials.gov などでも検索しても、腎デナベーションの効果を心血管イベントを主要評価項目とした臨床研究の計画はありませんでした。

15. 焼灼の具合が十分かどうか、追加治療が必要か等を推測できるようなマーカーは何かないのか。

【回答】デバイスによっては焼却時に、動脈壁に温度や抵抗を感知して異常値となると焼灼中断されるウォールコンタクトのような指標を用いて行っていますが、現時点で焼却が十分になされたかどうかを示す明確なエンドポイントやマーカーは残念ながらございません。しかし今後デバイス開発を行いつつ、リアルワールドでみていきたいと考えております。

16. カテーテル治療は、かなり侵襲の大きな治療になるので（痛みはもちろん他にも）、患者の QOL がかなり向上しないと釣り合わないと思うのだが、それに対しての申請者の意見はどうか。

【回答】これまで実際に腎デナベーションを行っておりますが、治療前後で患者さんの症状が変化することはございませんでした。高血圧症そのものは、無症状の方が大部分であり、降圧効果により何か症状が劇的に改善するといった事象は得がたいのが実情です。緒言でも述べておりますが、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 3 分の 1 にすぎません。無症状であることもこの要因の一つと思われます。一方で無症候性心筋虚血のカテーテル治療や、症状のほばない一部の不整脈のアブレーション治療も同様にカテーテルという侵襲の高い治療が行われています。疾患の重篤性を考えると、コントロール不良の高血圧患者に腎デナベーションを行い、その降圧効果による心血管イベント低減は重要と考えます。また ERADICATE-AF 試験(文献 1)では、発作性心房細動と高血圧を有する患者において、カテーテルアブレーション単独の治療と比較し、腎デナベーションの追加により 12 ヶ月の心房細回避率が高く、他にもメタ解析で腎デナベーションが EF の低下した心不全患者の左室機能と運動能力を改善する可能性が示唆されている（文献 2）。このように降圧効果以外にも腎デナベーションの効果は指摘されており、QOL も重要なエンドポイントとして実臨床導入へむけみていきたいと思っております。

1. Steinberg J. S. et al. (2020). JAMA 323(3): 248-255.
2. Fukuta H. et al. (2022). Heart Fail Rev 27(1): 29-36.

以上の通り審査員からの質問全てに回答し、それを審査員全員が適切と判断し、合格と判定した。