

論文の内容の要旨

論文題目

「Comprehensive Assessment of Human Accessory Renal Artery Periarterial
Renal Sympathetic Nerve Distribution」

(ヒト腎副動脈周囲交感神経の分布に関する検討)

学位申請者 佐藤 優

キーワード： 高血圧 腎動脈 腎副動脈 腎動脈周囲交感神経 腎交感神経焼灼術

1. 背景

血管内カテーテルを用いた腎交感神経焼灼術 (Renal denervation: RDN) は、高血圧に対する新しい治療法として注目されている。2014年に報告された無作為化偽対照試験 (Randomized controlled trial: RCT) であるSYMPPLICITY-HTN3試験では、sham control群に対してRDN群における有意な血圧低下が示されなかったが、治療手技の見直し、腎交感神経の解剖学的構造のより深い理解、および服用アドヒアランスに細心の注意を払って設計された最近のRCTでは、RDNの有効性が示されている。

腎副動脈 (Accessory renal artery: ARA) は約30%の人口に認められるという頻度の高い血管異形である。それにもかかわらず、腎副動脈の周囲交感神経の分布についてはほとんど研究がされていない。本研究の目的は、ヒト腎副動脈周囲の交感神経の解剖学的分布を体系的に評価することである。

2. 方法

2019年6月から9月にかけて、様々な原因で亡くなられた方から提供された腎臓とその周辺組織合計10検体を肉眼的観察と腎動脈造影によってスクリーニングを実施し、5例 (50%) にARAを認めた。また、これらの症例に加えて、我々のヒト腎動脈レジストリよりARAを伴う3症例を研究に加え、合計8症例について検討を行った。本研究において、腎臓の50%以上を灌流する動脈を主腎動脈 (Dominant renal artery: DRA) として定義し、ARAは(1) 大動脈から派生するDRA以外の動脈 (Additional renal artery)、または(2) 大動脈起始部より20 mm以内で分岐する動脈 (Early bifurcation) と定義した。

標本は受け取り次第、10%中性緩衝ホルマリンで固定した。インクを使用して、腎動脈周囲の腹側、背側、上側、下側の領域を定義した。また、各腎動脈は起始部から腎門までを3つのセグメント (近位、中間、遠位) とし、均等に分割した。腎動脈の各セグメントは、血管の方向を維持しながら3 - 4 mm 間隔でさらに切断され、パラフィン包埋を実施、組織学的切片を切り出し、Hematoxylin and eosinおよびMovat pentachromeで染色した。組織スライドはスキャナーを用いてデジタル化し、ソフトウェアを用いた定量的形態測定を行った。動脈周囲神経の数、腎動脈の内腔表面から各神経までの距離、および腎動脈周囲の神経分布について評価した。また、腎動脈造影を実施した5例においては、造影画像の解析も実施した。

3. 結果

合計8例の剖検例より、23の腎動脈 (14のARAと9のDRA) が組織学的評価に割り当てられた。合計171の腎動脈組織切片 (DRA: 63切片、ARA: 108切片) が評価され、7,287の神経が確認され

た。DRAの切片あたりの神経数は、近位部において、中間部および遠位部よりも有意に多かった（中央値：59.5、50、40、 $p = 0.0104$ ）。一方、ARAでは、3つのセグメント間に有意な差は認めなかった（中央値：38、29、25、 $p = 0.15$ ）。腎動脈内腔から各神経までの距離は、ARAとDRAの両方において、近位セグメントで最も大きく、次に中間部、そして遠位部が最短であった（中央値：ARA:3.00 mm、1.33 mm、1.18 mm、 $p < 0.0001$ 。DRA:3.97 mm、2.03 mm、1.07 mm、 $p < 0.0001$ ）。

ARAとDRAの動脈周囲神経特性を比較すると、ARAの腎動脈直径は、DRA群よりも小さかった（中央値：3.72 mm vs. 3.99 mm、 $p = 0.0045$ ）。切片あたりの神経数は、DRAよりもARAの方が小さかった（中央値：29.5 vs. 49、 $p < 0.0001$ ）。ARAの動脈内腔から各神経までの距離は、DRAよりも短かった（中央値：1.55 mm vs. 2.19 mm、 $p < 0.0001$ ）。

腎動脈造影画像が得られた5症例、15の腎動脈（10のARAと5のDRA）においては、造影結果の解析を実施した。血管造影画像上の動脈直径に基づいて、ARAを2つのグループ、直径3 mm以上と直径3 mm未満に分けた。血管造影における腎動脈の直径は、DRAで最も大きく（ 4.47 ± 0.63 mm）、次に3 mm以上のARAグループ（ 3.57 ± 0.61 mm；DRAと比較した p 値 = 0.0397）、3 mm以下のARAグループ（ 2.61 ± 0.14 mm；3 mm未満のARAと比較した p 値 = 0.018）。動脈周囲の神経数はDRAで最も多く、3 mm以上のARAグループ、3 mm未満のARAグループが続いた（53 vs. 38 vs. 24.5、 $p = 0.001$ ）。

4. 考察

我々のグループは2014年にヒトの剖検腎臓を用いて腎動脈交感神経の解剖学的特徴について報告したが、ARAについての詳細な解析は実施されなかった。一方、ARAは一般人口の約30%と高頻度に見られる血管異形であり、RDNのこれまでの進歩においても解剖学的理解が重要であることは明白であったことから今回の研究を実施するに至った。本研究結果では総じて、ARAの解剖学的特徴は、DRAの解剖学的特徴、および2014年に報告した研究結果と類似していた。また、血管造影情報に基づいて、腎動脈を3つのグループ（DRA、直径3 mm以上のARA、および直径3 mm未満のARA）に分類して解析を行うと、動脈周囲神経の数はDRAグループで最も多く、次いで3 mm以上のARAグループ、3 mm未満のグループでは最も少なかった。したがって、動脈周囲の神経数は腎動脈のサイズに相関することが示され、臨床においては血管造影の結果から、それぞれの腎動脈の神経支配の程度、更にはRDNの有効性を推定することが可能である可能性が示唆された。これまでに実施された大規模臨床試験では、腎副動脈を有する患者を全例除外されていたり、副動脈を有する患者は含まれているものの、小さなARA（直径3 - 4 mm未満）を持つ患者は除外されていたが、本研究においてARAにも動脈周囲神経が存在することが示されたことから、今後の臨床試験ではARAに対する治療を考慮する必要がある。過去に実施されたARAへのRDNを実施、検討された臨床研究では、ARAを有するもablation治療が不完全であった患者に比して、ARAにも治療が実施された患者において有意な血圧低下を認めたことが示されており、未治療のARAの存在がRDNによる血圧低下効果を減弱させてしまうことが示唆されている。したがって、ARAの交感神経も切除することによって完全な除神経を達成することは有望な戦略のように思えるが、これを確認するにはさらなる臨床研究が必要である。

5. 結論

ARAとDRAは類似した解剖学的特徴を有していることが示された。また、腎動脈周囲の神経数は腎動脈の直径に依存しており、血管が大きいほど腎臓のより多くの割合に血液を供給し、動脈周囲神経の数も多くなることが示された。これらの結果から、ARAはヒトにおける有病率の高さを考慮すると、RDNにおける重要な標的である可能性が示された。