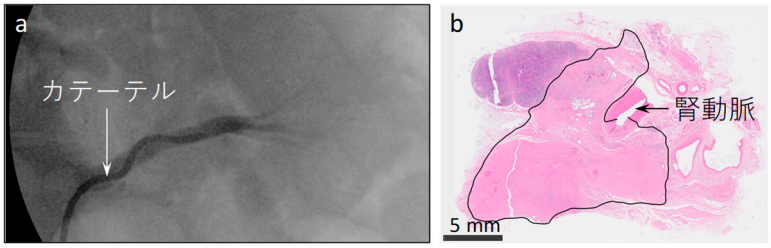
223　高血圧治療のためのマイクロ波カテーテルの開発	齊藤　一幸

【目的】日本での高血圧患者数は約 4,300 万人と言われており、降圧薬を中心とした薬物治療が行われている。一方、3 種類以上の降圧薬を内服しても血圧が至適域に到達しない治療抵抗性高血圧患者が全体の 10 分の 1 程度存在し、こうした患者に対するさらなる治療オプションが必要とされている。こうした中、近年、治療抵抗性高血圧患者に対して、アブレーションカテーテルを腎動脈に導入し、血管内から腎動脈周囲の交感神経線維を焼灼することで交感神経活動を抑制し降圧効果を得る“腎デナベーション（Renal Denervation：RDN）”と呼ばれる新しい治療法が開発され、臨床応用が検討されている。現在、RDN を行うための様々なアブレーション用カテーテルが開発され、臨床治験が世界中で行われている。しかしながら、現在までのところ、薬事承認を目指して行われている大規模なランダム化比較試験では必ずしも良い結果が出ていない。この一つの大きな要因として、焼灼の深度が浅く、自律神経が十分に焼灼・不活化されていない可能性が指摘されている。多くのアブレーションカテーテルは神経焼灼に用いるエネルギー源として高周波電流を採用している。高周波電流カテーテルでは、カテーテル先端（電極）部分が特に加熱されるため、これを血管の内膜に押し当て、その深部にある神経を熱伝導によって焼灼する必要がある。ところが、腎動脈周囲の交感神経は血管の奥（5 mm 以上）にも存在するため、この領域まで高周波電流によってしっかり熱エネルギーを届け、神経を焼灼しようとすると、カテーテル直下の血管内膜の熱損傷が強くなりすぎるという問題がある。したがって、これを避けるためには、どうしても焼灼が不十分にならざるを得ず、結果として明確な降圧効果がみられないのではないかと考えられている。そこで本研究では、マイクロ波を用いた RDN カテーテルの開発を計画した。マイクロ波は、その名の通り、波動としてエネルギーを伝達するため、血管に非接触で加熱することが可能であり、かつ、血管から比較的深部に位置する神経も焼灼可能であると考えられる。本研究では、マイクロ波 RDN カテーテルを計算機シミュレーションや生体等価ファントムを活用した工学的手法で開発し、その有効性を動物実験により確認することを目的とする。

【方法】まず、筆者らがこれまでに開発してきた細径同軸ケーブルで構成した同軸スロットアンテナを基本形として、RDN に適合可能なカテーテル構造を検討した。臨床で使用可能なカテーテルに応用するためには、(1) 焼灼の位置を制御できる、(2) 深部神経の焼灼が可能、(3) 血管内膜および周囲血流を過度に加熱しない、の 3 項目を満たす必要がある。そこで、マイクロ波アンテナ部分を電磁界シミュレータで解析し、周囲の発熱分布やアンテナ反射係数から、上記の性質を満たすカテーテル構造を同定した。さらに、試作したカテーテルで卵白を凝固させる予備実験を行い、このカテーテルが実使用できることを確認し、最終的に生体ブタの腎動脈周囲組織の焼灼実験を行った。

【結果】生体ブタ左腎動脈の血管造影画像を図 a に示す。腎動脈の血管径は 5.9 mm であった。カテーテルは、血管に沿って螺旋形状展開していることがわかる。焼灼の中心であるアンテナ上のスロットを尾側に配置し、入力電力 50 W、焼灼時間 60 秒で焼灼した。焼灼直後および 2 週間後の造影画像では、焼灼部直上の血管および末梢の血流に問題は見られなかった。図 b に、焼灼した腎動脈と周囲組織の病理画像（HE 染色）を示す。ここで、黒線は周囲組織の損傷領域を示す。血管外部の比較的深部の周囲組織にまで熱影響がおよんでいることがわかる。また、血管壁にも熱影響はあるものの、高周波電流のデバイスと比較して、損傷の程度が抑えられていることもわかる。以上のように、マイクロ波デバイスは、腎動脈周囲の交感神経線維を焼灼する高血圧治療において、有望であると考えられる。

生体ブタの腎動脈周囲組織の焼灼実験（a：血管造影画像、b：腎動脈周囲組織の病理画像）



223. 高血圧治療のためのマイクロ波カテーテルの開発

齊藤　一幸

千葉大学 フロンティア医工学センター 研究開発部

Key words：腎デナベーション，マイクロ波，電磁界解析，同軸スロットアンテナ

緒　言

日本の高血圧患者数は、約 4,300 万人と言われている。高血圧患者は心筋梗塞、脳卒中、慢性腎臓病など生死に直結する疾患の罹患リスク、さらには全死亡リスクも有意に上昇することが広く知られており、高血圧に起因する死亡者数は年間約 10 万人とも推定されている［1］。このように高血圧は、明らかに健康へ悪影響を与えるものであるため、降圧薬を中心とした高血圧治療が熱心に行われている。一方で、3 種類以上の降圧薬を内服しても血圧が至適域に到達しない治療抵抗性高血圧患者が全体の 10 分の 1 程度存在し、こうした患者に対するさらなる治療オプションが必要とされている。

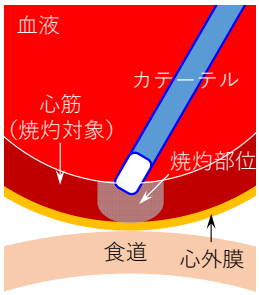
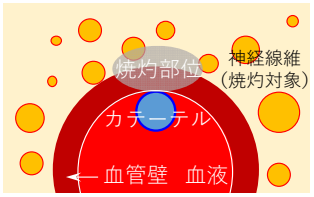
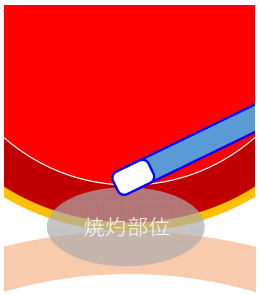
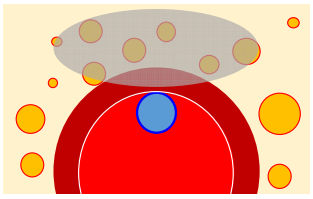
こうした中、近年、治療抵抗性高血圧患者に対して、高周波アブレーションカテーテルを腎動脈に導入し、血管内から腎動脈周囲の交感神経線維を焼灼することで交感神経活動を抑制し降圧効果を得る“腎デナベーション（Renal Denervation：RDN）”と呼ばれる新しい治療法が開発され［2］、臨床応用が検討されている。適応は治療抵抗性高血圧患者だけにとどまらず降圧薬の服用だけであった高血圧治療に、医療機器による治療という新しい選択肢をもたらすため、従来の薬物療法を一部置換するものとして大きな注目を集めている。

現在、RDN を行うための様々なアブレーション用カテーテルが開発され、臨床治験が世界中で行われている。しかしながら初期に行われた小規模の臨床試験では有望な降圧効果が示された［3］ものの、その後に薬事承認を目指して行われている大規模なランダム化比較試験では必ずしも良い結果が出ておらず［4］足踏み状態である。これにはいくつかの要因があると分析されており、一つの大きな要因として、焼灼の深度が浅く、自律神経が十分に焼灼・不活化されていない可能性が指摘されている。多くのアブレーションデバイスは神経焼灼に用いるエネルギー源として高周波（Radio Frequency：RF）電流を採用している。RF 電流カテーテルでは、カテーテル先端（電極）部分が特に加熱されるため、これを血管の内膜に押し当て、その深部にある神経を熱伝導によって焼灼する必要がある。これは 20 年以上の歴史がある不整脈に対する心筋アブレーション治療の手技を、そのまま神経アブレーションに転用したものである。しかし、カテーテル直下にある心筋を焼灼すれば良い不整脈治療とは異なり、デナベーション治療の対象組織である神経は血管の奥（5 mm 以上）にも存在する［5］。この領域にまで RF 電流によってしっかり熱エネルギーを届け、神経を焼灼しようとすると、カテーテル直下の血管内膜の熱損傷が強くなりすぎるという問題が生じる。これを避けるためには、どうしても焼灼が不十分にならざるを得ず、結果として明確な降圧効果がみられないのではないかと考えられている。

ところで我々はこれまで、高出力のマイクロ波が生体組織に作用された際に生じる温度上昇を医療に応用するための研究を行ってきた。そこで、これまでに蓄積したノウハウを用いて、マイクロ波を用いた血管内アブレーションカテーテルの開発を計画している。マイクロ波は、その名の通り、波動としてエネルギーを伝達するため、血管に非接触で組織を加熱することが可能である。さらに、血管の内膜は絶え間ない血流で常に冷却されており熱損傷を抑えられる。一方で血管から離れた神経周辺は血流が乏しいため、効果的に焼灼することが可能であると考えられる。表 1 に、心筋アブレーションと血管内デナベーションの違い、および、RF 電流とマイクロ波エネルギーの特徴をまとめる。

以上を鑑みて、本研究では、マイクロ波デナベーションカテーテルを計算機シミュレーションや生体等価ファントムを活用した工学的手法で開発し、その有効性を動物実験により確認することを目的とする。

表 1. 心筋アブレーションと血管内デナベーションの違いおよびRF 電流とマイクロ波エネルギーの特徴

	心筋アブレーション	血管内デナベーション
RF 電流	 焼灼範囲が限局されている	 焼灼範囲が狭く神経に届かない 血管壁の熱損傷が必発
マイクロ波	 焼灼範囲が広く合併症のリスクがある	 焼灼範囲が広く深い 血管壁への熱影響は少ない

方法および結果

1. カテーテル構造とアンテナの設計

まず、筆者らがこれまでに開発した細径同軸ケーブルで構成した同軸スロットアンテナを基本形として、RDN に適合可能なカテーテル構造を検討した。臨床で使用可能なカテーテルに応用するためには、(1) 焼灼の位置を制御できる、(2) 深部神経の焼灼が可能、(3) 血管内膜および周囲血流を過度に加熱しない、の 3 項目を満たす必要がある。

図 1 に提案するカテーテル構造およびその駆動システムの概要を示す。同軸ケーブルの冷却のためにオープンイリゲーションシステムを採用し、カテーテル内腔を冷却水（生理食塩水）で潅流する。また、カテーテルは螺旋形状に形状付けされており、カテーテル外面が血管内腔に接触する。マイクロ波アンテナはカテーテル内部を移動可能であり、螺旋に移動することで焼灼方向を決定する。これにより（1）焼灼位置の制御が可能であり、イリゲーションシステムによる冷却のため高出力で焼灼することができるので（2）深部神経の焼灼が可能である。さらに、イリゲーションシステムと血流による冷却効果で（3）血管内膜および周囲血液の加熱が抑制される。また、カテーテルは 6 Fr システムで使用できるため、橈骨動脈アプローチも可能であり、低侵襲な処置が可能である。

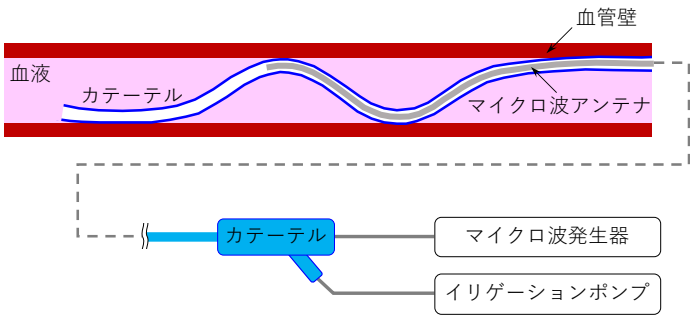


図 1. カテーテル構造およびその駆動システム

マイクロ波アンテナには、前述の同軸スロットアンテナを採用した。同軸スロットアンテナの構造を図 2 に示す。アンテナの各パラメータ調整は、電磁界シミュレータ（CST Studio Suite、Dassault Systems、Vélizy-Villacoublay、France）を用いて行った。シミュレーションモデルを図 2 に示す。アンテナの動作周波数は日本の ISM（Industrial、Scientific and Medical）周波数の一つである 2.45 GHz とし、この周波数で、アンテナ反射係数が極小となる L（アンテナ先端からスロットまでの距離）と S（スロット幅）を決定した。L と S を変化させた際のアンテナ反射係数シミュレーション結果を図 3 に示す。図 3 より、S を固定すると、L が大きくなるにつれて反射係数が極小となる周波数が低周波側にシフトした。また、Sを固定すると、Lが大きくなるにつれて、上記周波数がやはり低周波側にシフトした。これは、いずれの場合も、実質的にアンテナとして動作する L、Sの部分が拡大することで、この部分に分布し得る高周波電流の波長も長くなり共振周波数が低下したと考えられる。

動作周波数の 2.45 GHz において、L =6.0 mm、S =1.5 mm で最も反射係数が低く−30.6 dB であった。次に、L =6.5 mm、S =1.0 mm で−28.1 dB であった。本研究に用いる細径同軸ケーブルは柔軟であり、スロット幅 Sが大きいと機械的強度が低下する。このような理由により、L =6.5 mm、S =1.0 mm のアンテナを採用した。

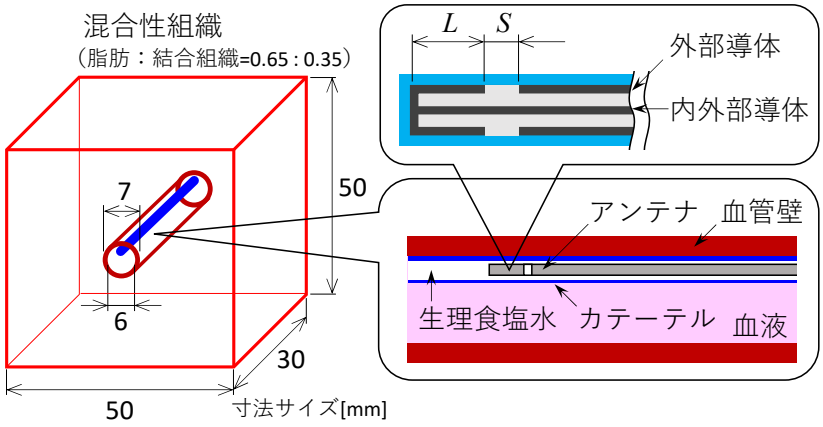


図 2. アンテナ構造およびシミュレーションモデル
生体組織中心に血管を模した円筒を設け、その壁面に沿うように
マイクロ波アンテナを含むカテーテルを配置した。

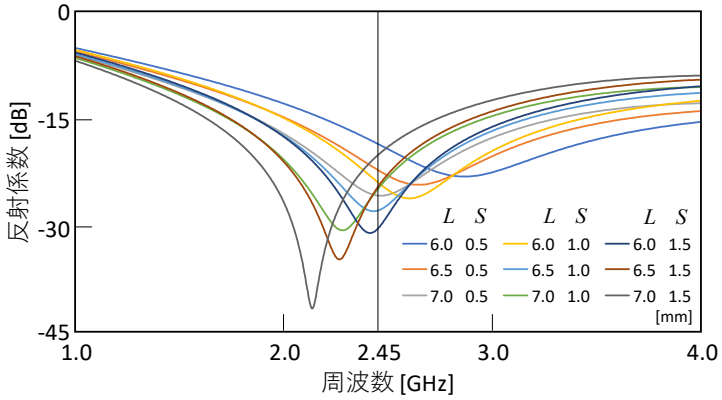


図 3. アンテナ反射係数（シミュレーション結果）
動作周波数（2.45 GHz）における反射係数（縦軸）の数値が小さいほど、
アンテナから生体組織に、効率よくマイクロ波エネルギーが放射される。

2. *In vitro* 実験

マイクロ波デナベーションカテーテルでは、アンテナ反射係数だけではなく、加熱特性、すなわち、カテーテル周辺に発生する高温度領域の形状も重要である。本研究では、加熱特性に関しては計算機シミュレーションではなく、*in vitro* 実験によって確認した。

計算機シミュレーションによってパラメータを決定した同軸スロットアンテナのプロトタイプを図 4 に示す。作製したアンテナの寸法パラメータは L =6.48 mm、S =0.97 mm であった。スロット部と先端部は紫外線硬化樹脂によって補強・封止された。また、アンテナと同軸ケーブル全体は熱収縮チューブで浸水から保護した。作製したアンテナの卵白中における反射係数を図 5 に示す。アンテナはカテーテルに挿入し、カテーテル内腔を生理食塩水で満たした状態で計測した。図 5 には、同じパラメータのアンテナとカテーテルを水中に配置したときのシミュレーション結果も示した。測定結果とシミュレーション結果はよく一致しており、作製したアンテナの 2.45 GHz における反射係数は −23.6 dB であった。

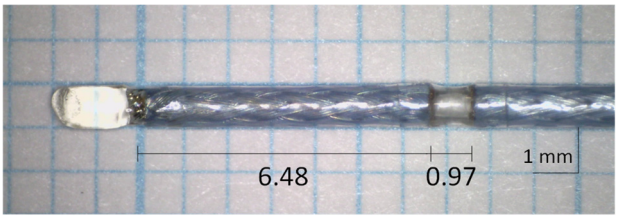


図 4. 試作した同軸スロットアンテナ

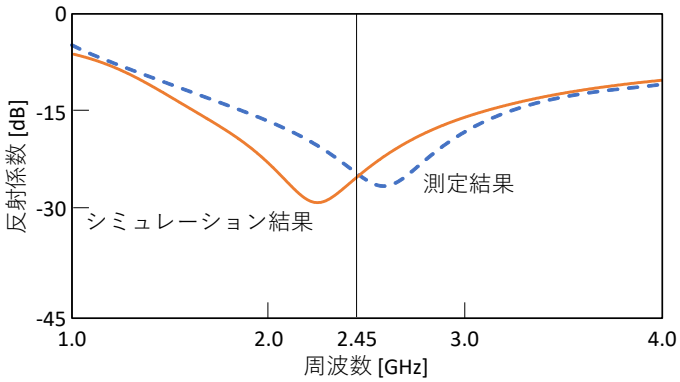


図 5. 試作したアンテナの反射係数（卵白中）
反射係数は、シミュレーション結果、測定結果ともに、2.45 GHz においてー20 dB 程度であった。

次に、作製したアンテナを使用して、卵白での焼灼実験を行った。卵白による実験はマイクロ波アブレーションの評価にしばしば用いられている。卵白は 60℃程度で白く変性するため、アンテナの加熱性能を視覚的に評価することが可能である［6］。マイクロ波発生器（GMS200、Sairem、Décines-Charpieu、France）を使用して 2.45 GHz の連続波信号を生成し、アンテナ同軸ケーブルに伝送した。アンテナに入力された入射電力と反射電力は双方向性パワーセンサ（NTR-Z44、Rohde & Schwarz、München、Deutschland）によって計測された。アンテナからの出力は 35 W とし、180 秒間卵白を焼灼した。この際、卵白内にカテーテルに挿入されたアンテナを配置し、カテーテル内を生理食塩水で冷却した。カテーテル内腔と卵白の容器は完全に分離され、生理食塩水は外部に放出された。マイクロ波照射前の卵白の温度は 19.4℃であった。図 6 に、卵白での焼灼実験中のスナップショットを示す。卵白が熱で変性することにより、焼灼領域を視認することができる。卵白は、おおよそスロットの位置から変性が始まり、最終的にカテーテル軸方向に約 25 mm、径方向には同心円状に、カテーテル表面から約 6 mm 程度の領域で変性が確認された。

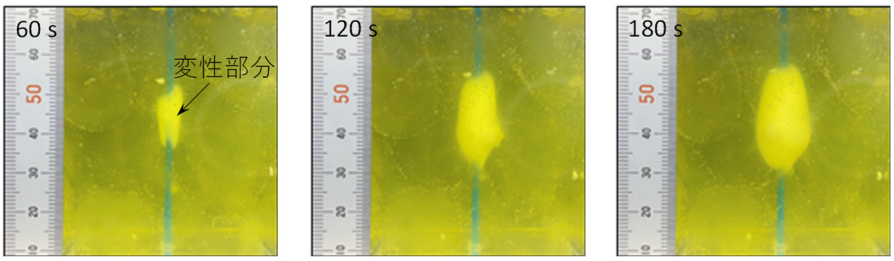


図 6. マイクロ波照射中の卵白のスナップショット
時間経過とともに、マイクロ波アンテナにまとわりつくように、卵白の熱変性領域（写真中の白色領域）が拡大した。

3. *In vivo* 実験

計算機シミュレーションを用いて、いくつかの仮定の下でカテーテル周辺の温度上昇分布を見積もることは可能である。しかしながら、実際の生体内における組織構造は複雑で、かつ、血流による冷却効果を正確にモデル化することは難しい。そこで本研究では、マイクロ波カテーテルの最終的な特性確認のために *in vivo* 実験を行った。*In vivo* 実験はオスのブタを用いて、提案デバイスによる RDN の焼灼領域および血管損傷を観察する目的で行われ、処置後 2 週間で安楽死させた。全身麻酔下で標準的な手技によりシースを経皮的に挿入し、ヘパリンを 200 U／kg の用量で静脈内投与した。X 線透視下で 0.035 inch ガイドワイヤを動脈内に先行させ、カテーテルを腎動脈に挿入した。カテーテルが血管内腔に接触していることを確認し、アンテナの位置を調整して各動脈に対し 1 回焼灼した。腎動脈内におけるアンテナ反射係数を図 7 に示す。反射係数の極小点は 2.45 GHz 付近で、シミュレーション結果とよく一致しており、その値は−32.0 dB であった。安楽死させる前に、再度全身麻酔下で腎血管造影を行った。剖検では腎臓周囲の組織や血管を中心に、組織学的評価のために全体を取り出した。大動脈内からヘパリン（1,000 unit／L）を入れたリン酸緩衝生理食塩水（PBS）で灌流し、10%中性緩衝ホルムアルデヒド（10% NBF）で灌流した。その後、採取した組織を容器に入れ、5〜10 倍の体積の 10% NBF に 1 週間程度浸漬させた。ホルマリン固定後、腎動脈と周囲組織に対してヘマトキシリン&エオジン（HE）染色とモバットペンタクローム（MP）染色を行った。

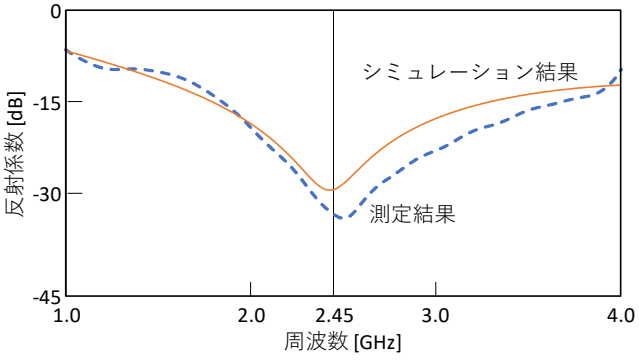


図 7. 腎動脈内におけるアンテナの反射係数
反射係数は、シミュレーション結果、測定結果ともに、2.45 GHz において−30 dB 程度であった。

実験中の左腎動脈の血管造影画像を図 8 に示す。腎動脈の血管径は 5.9 mm であった。カテーテルを展開すると血管に沿った螺旋形状になっていることがわかる。焼灼の中心であるスロットを尾側に配置し、マイクロ波出力 50 W で、60 s 焼灼した。焼灼直後および 2 週間後の造影画像では焼灼直上の血管および末梢の血流に問題は見られなかった。

図 9 に焼灼した腎動脈と周囲組織の病理画像（HE 染色）を示す。黒線は、損傷している周囲組織の領域を示す。腎動脈から深部まで、周囲組織に熱影響が及んでいることがわかる。また血管壁にも熱影響はあるもののその影響は軽微である。

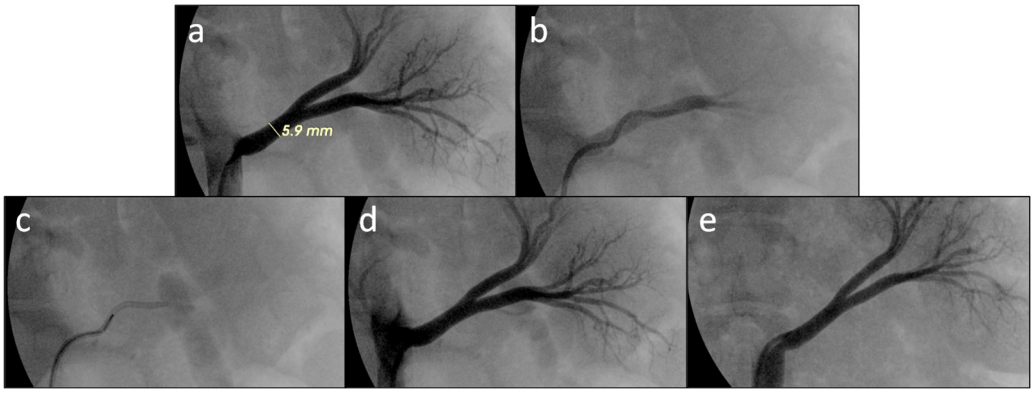


図 8. マイクロ波カテーテルの展開と血管造影

（a）焼灼前の腎動脈造影、（b） カテーテルの展開（螺旋状のカテーテル外面が血管内腔に接触する）、（c）アンテナを目的の焼灼位置まで挿入、（d）焼灼直後の血管造影、（e）処置後 2 週間後の血管造影。

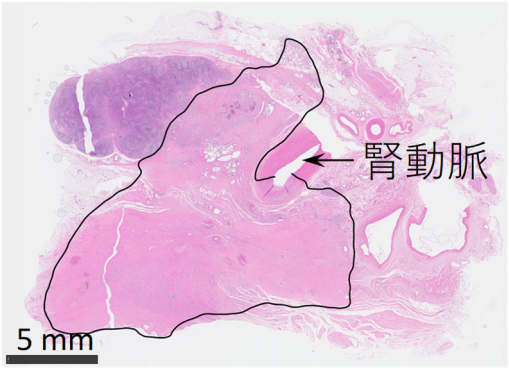


図 9. 腎動脈と周囲組織の病理画像

腎動脈から最大で 15 mm 程度（写真中の左下方向）の熱損傷領域が観察できた。

考　察

本稿では、腎動脈内から、その周囲に位置する交感神経線維を焼灼することで交感神経活動を抑制して降圧効果を得る腎デナベーションに、マイクロ波エネルギーを用いるための工学的基礎検討を行った。これに先立ち、まず、マイクロ波アンテナの重要な特性の一つである反射係数に着目することで、アンテナパラメータを同定した。アンテナ反射係数が十分に小さな値でないと、マイクロ波発生器から供給されるエネルギーがアンテナ部分から外部へ放射されることなく発生器側に戻ってしまい（反射が生じる）、この場合は治療が遂行できない。一般に、反射係数は−10 dB 以下程度であれば、実用上は問題ないとされている。本研究で開発したマイクロ波アンテナの反射係数は、動作周波数の 2.45 GHz において−20 dB 程度であり、良好であった。さらに、開発したアンテナで卵白を用いた実験を行ったところ、図 6 で示すように、アンテナ径方向に直径 20 mm 程度の領域を凝固できることがわかった。これは、従来の高周

波電流を用いたアブレーションデバイスによる施術よりも広い凝固領域であると考えている。本研究では、さらに、生体ブタの腎動脈周囲組織のマイクロ波アブレーションを行った。この結果、図 9 に示すように、最深部では腎動脈表面から 10 mm 以上の領域に熱損傷の影響が及んでいることがわかった。このように、マイクロ波エネルギーを用いることによって、確実に腎動脈周囲組織のアブレーションが可能であることが明らかになった。しかしながら、本研究では、マイクロ波アブレーションによる降圧効果までは確認できていない。今後は次のステップとして、ブタ腎臓のノルエピネフリン濃度を測定し、マイクロ波アブレーションの効果を判定することが必要であると考えている。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、千葉大学大学院融合理工学府の松原翔平である。協力に感謝する。

文　献

1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 編. 高血圧治療ガイドライン 2014. ライフサイエンス出版, 2014.

2) Schlaich M P, Sobotka P A, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler M D. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. Hypertension 2009, 54: 1195–1201. PMID: 19822798 DOI: 10.1161/hypertensionaha.109.138610

3) Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt M C, Hoppe U C, Vonend O, Rump L C, Sobotka P A, Krum H, Esler M, Böhm M. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. Circulation 2011, 123: 1940–1946. PMID: 21518978 DOI: 10.1161/circulationaha.110.991869

4) Bakris G L, Townsend R, Liu M, Cohen S A, D'agostino R, Flack J M, Kandzari D E, Katzen B T, Leon M B, Mauri L, Negoita M, O'Neill W, Oparil S, Rocha-Singh K, Bhatt D L, SYMPLICITY HTN–3 Investigators. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPLICITY HTN–3. J Am Coll Cardiol (2014), 64: 1071–1078. PMID: 24858423 DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.012

5) Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, Otsuka F, Yahagi K, Fowler D R, Kolodgie F D, Virmani R, Joner M. Anatomic Assessment of Sympathetic Peri-Arterial Renal Nerves in Man. J Am Coll Cardiol 2014, 64: 635–643. PMID 25125292 DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.059

6) Mohtashami Y, Hagness S C, Behdad N. A hybrid slot/monopole antenna with directional heating patterns for microwave ablation. IEEE Trans Antennas Propag 2017, 65: 3889–3896. DOI: 10.1109/tap.2017.2714020