

200706005B

厚生労働科学研究費補助金

再生医療等研究事業

体外衝撃波を用いた急性心筋梗塞に対する

非侵襲性治療法の開発に関する研究

平成17～19年度 総合研究報告書

主任研究者 下川 宏明

平成20年(2008年) 3月

目 次

I. 総括研究報告

体外衝撃波を用いた急性心筋梗塞に対する非侵襲性治療法の開発に 関する研究	-----	1
下川 宏明		

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	10
--------------------	-------	----

III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	12
------------------	-------	----

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
総括研究報告書

体外衝撃波を用いた急性心筋梗塞に対する非侵襲性治療法の開発に関する研究
(H17 - 再生 - 一般 - 006)

主任研究者 下川宏明 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学・教授

研究要旨

本研究は、低出力の体外衝撃波を用いて急性心筋梗塞後の心室リモデリング・心不全に対する非侵襲性の新たな治療法を開発するものである。低出力体外衝撃波を用いた血管新生療法は、重症の狭心症患者に対して既に九州大学病院で第1次の臨床試験を実施し、東北大学病院で第2次の臨床試験を実施中であり、その有効性・安全性を確認しつつある。したがって、急性心筋梗塞に対しても十分にその効果が期待できる。

本研究では、平成17・18年度の研究として、ブタを用いた急性心筋梗塞モデルにおいて、心筋梗塞作成3日後および28日後に体外衝撃波治療を行い、その4週間後に心機能等を評価した。その結果、本治療法を心筋梗塞発症3日後から開始すると、慢性期の左室リモデリングや心機能低下が有意に抑制されたのに対し、28日後から開始した場合は、有意の抑制効果が認められなかった。また、副作用は認めなかった。これらの結果から、低出力体外衝撃波治療が急性心筋梗塞に対して、有効かつ安全性の高い治療法となりうる可能性が示唆された。平成18年度には、この結果をまとめた論文が採択された。

また、基礎研究の結果をもとに、東北大学倫理委員会の承認を得て、平成19年2月から急性心筋梗塞を対象として低出力体外衝撃波を用いた血管新生療法の臨床試験を開始した。

平成19年度は、臨床試験を継続するとともに、低出力衝撃波による治療効果の機序や至適治療条件を検討するため、基礎研究も継続した。具体的には、より臨床に即したブタ急性心筋梗塞モデル（虚血再灌流モデル）における検討を追加でおこない、再灌流3時間後から体外衝撃波治療を行うと、慢性期の心室リモデリングや心機能低下が抑制されることを確認した。また、動物実験と並行して、培養細胞を用いた検討をおこなった。

本治療法の利点は、麻酔や外科的侵襲なしに体外から任意の虚血部位に効率的に血管新生を惹起

できること、患者には痛みなどの苦痛を全く与えないこと、副作用がないこと、必要ならば（外来でも）繰り返し実施できること、医療費が大幅に節減できること、などである。

本治療法は、未曾有の高齢化社会を迎えようとしている我が国で増加中の急性心筋梗塞に、非侵襲的で安全かつ効果的な血管新生療法を提供することになり、国民の保健医療の向上や医療費の大幅な削減により国家の保健財政にも大きく貢献することが期待される。

分担研究者氏名・所属施設名および所属施設における職名
なし

A. 研究目的

我が国では、人口の高齢化や生活の欧米化などにより、虚血性心臓病・脳卒中・閉塞性動脈硬化症などの動脈硬化性疾患が増加している。これらの動脈硬化性疾患は、国民の生命予後を悪化させ、日常生活のQOLを著しく低下させ、活力のある社会の実現に大きな障害となっている。これらの動脈硬化性疾患に対しては、これまで、薬物療法・カテーテル療法・バイパス手術などが行われてきたが、最近では、これらの治療法だけでは十分な治療効果が得られない重症の虚血性心臓病や下肢の閉塞性動脈硬化症の症例が増えてきている。これに対して、自家細胞移植や遺伝子導入を用いた血管再生療法が開発され、その一部は試験的に臨床応用され始めているが、これらの先端的血管新生療法は、その安全性が十分には確認されておらず、また侵襲的であり何回も繰り返し実施することは実際上不可能である。

我々は、低出力の衝撃波が血管内皮細胞から各種の血管新生因子の産生を促進するという研究結果に着目し、体外から心臓に衝撃波を照射することにより、動物（ブタ）モデルにおいて高度の心筋虚血を完全に回復させるほどの著明な血管新生を誘導することに成功した（Nishida, Shimokawa, et al. *Circulation*. 110: 3055-3061, 2004.）。副作用も全く認められなかった。この実験結果を基に、倫理委員会での承認を得た上で、平成14年12月から九州大学病院において、重症狭心症患者に対する非侵襲性の体外式心臓血管新生療法の第1次臨床試験を開始し、虚血心筋の血流が改善し自覚症状が著明に改善するなどの良好な結果を得ている（Fukumoto, Shimokawa, et al. *Coron Artery Dis.* 17: 63-70, 2006.）。平成17年11月からは東北大学病院において第2次臨床試験を行っている。この画期的な体外式血管新生療法は、麻酔や手術操作が一切不要なこと、必要ならば繰り返し実施可能であること、副

作用がないこと、医療費が大幅に削減できること、など多くの特徴がある。

本研究では、急性心筋梗塞に対する非侵襲性の体外式血管新生療法の開発を目指す。

B. 研究方法

本研究では、急性心筋梗塞に対する非侵襲性の体外式血管新生療法の臨床応用を目指し、以下の基礎研究（平成17～19年度）・臨床研究（平成19年度）をおこなった。

(I) 基礎研究

1) ブタ急性心筋梗塞モデルにおける検討

正常雄家畜ブタを用いて、2種類の急性心筋梗塞モデル（冠動脈摘出モデル、虚血再灌流モデル）で検討をおこなった。

① 冠動脈摘出モデル

全身麻酔・人工呼吸下に、ブタの左冠動脈回旋枝近位部を摘出して急性心筋梗塞を作成。心筋梗塞作成後3日目または28日目から低出力体外衝撃波治療を開始した。衝撃波治療は、低出力体外衝撃波（0.09 mJ/mm²）を、梗塞領域周辺の27カ所に1カ所あたり200発照射し、この治療を隔日で計3回おこなった。

② 虚血再灌流モデル

全身麻酔・人工呼吸下に、ブタの頸動脈から挿入したバルーンで、左冠動脈前下行枝を30分間閉塞したのち再灌流して急性心筋梗塞を作成。再灌流3時間後から低出力体外衝撃波治療を開始した。衝撃波治療は、低出力体外衝撃波（0.09 mJ/mm²）を、梗塞領域周辺の27カ所に1カ所あたり200発照射し、この治療を隔日で計3回おこなった。

上記の2つのモデルとも、冠動脈造影・左室造影・心エコー・心筋血流測定（マイクロスフェア法）・組織学的な血管数の評価による検討を、心筋梗塞作成前後と衝撃波治療4週間後に行い、心室リモデリング

の評価をおこなった。

2) 培養細胞を用いた検討

ヒト血管内皮細胞(HUVEC)を特殊なチューブ内で24時間培養した後に、水槽内で低出力衝撃波(0.09 J/mm², 500発)を照射。衝撃波照射24時間後にmRNAを抽出してPCRを行い、各種の増殖因子やサイトカインの発現の変化を検討した。

(II) 臨床研究

動物実験の結果を受けて、東北大学医学部倫理委員会の承認を得たうえで、臨床研究を開始した。

対象は、急性心筋梗塞患者とし、緊急カテーテル治療が成功し経過が安定している症例のみを対象とした。発症後72時間以内に衝撃波治療を開始。重症狭心症患者の治療条件と同様に、低出力衝撃波(0.09 mJ/mm²)を20~120 spots、1 spot 当たり200発照射した。この衝撃波治療を隔日に計3回おこなった。照射域は、治療機器に内蔵した超音波診断装置で得られる画像により、容易に設定できる。これまでの検討の結果、最も衝撃波の効果を受ける範囲は2×2mmの領域、治療効果が得られる領域は1×1cmであること、また、肋骨を避ければ痛みも全く生じないことも確認している。

治療後、1ヵ月・6ヵ月・12ヵ月目に、心機能を、MRI・心筋シンチ法・心エコー法・心臓カテーテル検査で評価した。

(倫理面への配慮)

動物実験では、動物愛護に十分配慮し、東北大学動物実験審査委員会の審査を受け、承認を得ている。臨床研究では、東北大学医学部倫理委員会の審査を受け、承認を得ている。また、十分なインフォームドコンセントを得たうえでおこなった。

C. 研究結果

(I)-1) ブタ急性心筋梗塞モデルにおける検討

① 冠動脈摘出モデル

急性心筋梗塞作成後3日目から体外衝撃波治療を

行った群では、4週間後の心室リモデリングの発生が有意に抑制され、心機能の低下が予防された。これに対し、急性心筋梗塞作成後28日目から体外衝撃波治療を行った群では有意な治療効果が認められなかった。

急性心筋梗塞作成後3日目から衝撃波治療をおこなった群では、梗塞巣周囲の毛細血管数が優位に増加していた。手技に伴う副作用や合併症は、全く認められなかった。

② 虚血再灌流モデル

虚血再灌流モデルでは、対照群において、冠動脈摘出モデルの対象群に比べて、心筋梗塞作成4週間後の心室リモデリングによる心機能の悪化が高度であった。しかし、心筋梗塞作成3時間後から衝撃波治療を行った群(虚血再灌流モデルの衝撃波治療群)では、心室リモデリングが有意に抑制された。また、衝撃波治療群では、梗塞巣周囲の毛細血管数が優位に増加していた。手技に伴う副作用や合併症は、全く認められなかった。

(I)-2) 培養細胞を用いた検討

PCR array法での検討の結果、低出力衝撃波を照射したHUVECでは、対象群に比べて、VEGF, angiopoietin, Matrix metalloproteinaseなどの発現に変化がみられ、ブタ急性心筋梗塞モデルにおける血管新生のメカニズムの一部と考えられた。これらの血管増殖因子などのmRNA・蛋白発現について、詳細な検討を今後おこなう。

(II) 臨床研究による検討

平成20年2月末までに、2例の急性心筋梗塞症例に対して衝撃波治療をおこなった。1例目の症例は、すでに治療後1年を経過しているが、心機能低下や心不全なく順調に経過している。

D. 考察

低出力衝撃波を用いた血管新生療法については、我々のグループが、重症狭心症に対する体外衝撃波

治療の有効性を示す世界初の基礎論文 (Nishida, Shimokawa, et al. *Circulation* 110: 3055-3061, 2004.) および臨床論文 Fukumoto, Shimokawa, et al. *Coron Artery Dis.* 17:63-70, 2006.) を発表している。狭心症に対する体外衝撃波治療は、世界中で既に 250 例以上おこなわれているが、急性心筋梗塞に対する体外衝撃波治療の報告は今までになく、我々の基礎論文 (Uwatoku, Shimokawa, et al. *Coron Artery Dis.* 18:397-404, 2007.) が世界初であり、臨床試験も本研究が世界初である。

2 種類の急性心筋梗塞モデルで検討した結果、低出力体外衝撃波治療を急性心筋梗塞後早期から開始することにより、心筋梗塞周囲領域の血管新生が促進されて、慢性期の心室リモデリングや心不全の発症を抑制することが示唆された。また、急性心筋梗塞作成 3 時間後から衝撃波治療を開始した場合、その効果の程度は、急性心筋梗塞 3 日後から治療を開始した場合と同等あるいはそれ以上であることが示唆された。今後さらに検討を重ねて、体外衝撃波治療の最適な治療開始時期を明らかにするとともに、詳細な機序の解明を進める。

臨床試験については、初期の症例では、より安全性に配慮するため、臨床試験の適応基準を倫理委員会から承認を得た基準よりも厳しくした。そのため、現時点では、症例数が 2 例と少ないが、今後症例数を増やしながら、適応基準の再検討をおこなう。

本治療法の利点は、麻酔や外科的侵襲なしに体外から任意の虚血部位に効率的に血管新生を惹起できること、患者には痛みなどの苦痛を全く与えないこと、副作用がないこと、必要ならば繰り返し実施できること、ランニングコストが安いこと、などである。

本治療法は、未曾有の高齢化社会を迎えようとしている我が国で増加中の急性心筋梗塞に、非侵襲的で安全かつ効果的な血管新生療法を提供することになり、国民の保健医療の向上や医療費の大幅な削減により国家の保健財政にも大きく貢献することが期待される。

E. 結論

体外衝撃波治療は急性心筋梗塞後の心室リモデリングに対する有効かつ安全性の高い治療法となる可能性がある。さらに基礎的検討を継続するとともに、臨床試験を進めていく。

F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表	28 件
原著論文による発表	0 件
それ以外 (総説等) の発表	7 件
そのうち主なもの	

(国内論文発表)

- ① 重症虚血性心臓病に対する体外衝撃波を用いた非侵襲性治療. 下川宏明 (福岡県臨床外科医学会会誌 29:22-23, 2005.)
- ② 体外衝撃波治療による血管新生. 上徳豊和、下川宏明 (治療学 39:747-748, 2005.)
- ③ 先駆的医工学と循環器. 「衝撃波」 上徳豊和、下川宏明 (循環器科. 58:594-599, 2005.)
- ④ 心血管病に対する先端医療の開発. 下川宏明 (東北医学雑誌 118:129-131, 2007.)
- ⑤ 体外衝撃波治療. 伊藤健太、下川宏明 (循環器科. 61:372-377, 2007.)
- ⑥ 虚血性心疾患に対する体外衝撃波治療. 伊藤健太、下川宏明 (カレントセラピー. 25:78, 2007.)
- ⑦ 心臓リハビリテーションの有用性を考える—血管生物学の立場から— (心臓リハビリテーション 13:13-17, 2008.)

(国内学会発表)

- ① 虚血性心臓病に対する体外衝撃波治療の開発。
上徳豊和、他（第9回九州・山口心血管研究会、平成17年1月8日、福岡）
- ② 体外衝撃波を用いた重症虚血性心臓病に対する非侵襲性先端医療の開発。下川宏明（第20回高度先進医療研究会、平成17年2月22日、東京）
- ③ Extracorporeal cardiac shock wave therapy improves blood flow in a rabbit model of mild hindlimb ischemia. 大井啓司（第69回日本循環器学会総会、平成17年3月19日、横浜）
- ④ Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates severe hindlimb ischemia in rabbits. 大井啓司（第69回日本循環器学会総会平成17年3月19日、横浜）
- ⑤ Extracorporeal cardiac shock wave therapy suppresses left ventricular remodeling after myocardial infarction in pigs. 上徳豊和（第69回日本循環器学会総会 平成17年3月20日、横浜）
- ⑥ 重症虚血性心臓病に対する低出力体外衝撃波を用いた非侵襲性治療の開発。上徳豊和（第2回西日本心臓血管研究会、平成17年4月16日、福岡）
- ⑦ ウサギ慢性虚血モデルにおける低出力体外衝撃波を用いた非侵襲性血管新生療法に関する研究。福永亮大（第105回日本外科学会定期学術集会、平成17年5月11—13日、名古屋）
- ⑧ 低出力体外衝撃波治療は急性心筋梗塞後の心室リモデリングの形成を抑制する。上徳豊和（第5回心血管再生先端治療フォーラム（平成17年7月9日、東京）
- ⑨ Extracorporeal cardiac shock wave therapy suppresses left ventricular remodeling after myocardial infarction in pigs. 上徳豊和（第9回日本心不全学会学術集会（平成17年10月20-22日、下関）
- ⑩ 心血管病に対する先端医療の開発。下川宏明（第3回 Okinawa Cardiometabolic Research Conference、平成18年2月3日、宜野湾）
- ⑪ 重症狭心症に対する低侵襲性体外衝撃波治療法の臨床試験。伊藤健太 第1回 Cardiovascular Risk Management Winter Seminar in Sendai、平成18年2月4日、仙台）
- ⑫ 虚血性心疾患の治療：最近の進歩。下川宏明（第178回日本内科学会東北地方会、平成18年2月18日、仙台）
- ⑬ 心血管病に対する先端医療の開発。下川宏明（第4回富山循環器病 Update、平成18年4月21日、富山）
- ⑭ 心血管病に対する先端医療の開発。下川宏明（第91回東北医学会総会、平成18年5月19日、仙台）
- ⑮ 心血管病に対する先端医療の開発。下川宏明（第54回循環力学研究会、平成18年5月20日、東京）
- ⑯ 心血管病に対する先端医療の開発。下川宏明（第2回山形最先端医学研究会、平成18年6月8日、山形）
- ⑰ 心血管病に対する先端医療の開発。下川宏明（第142回日本循環器学会東北地方会、平成18年6月10日、盛岡）
- ⑱ 重症虚血性心疾患に対する低侵襲体外衝撃波治療法。伊藤健太（第17回心不全治療研究会、平成18年6月30日、仙台）
- ⑲ 循環器領域における先端医療の開発。下川宏明（BioJapan 2006、平成18年9月15日、大阪）

- ⑳ 急性心筋梗塞に対する非侵襲性体外衝撃波治療. 伊藤健太、上徳豊和、下川宏明 (第40回日本生体医工学会東北支部大会、平成18年11月25日、仙台)
- ㉑ 重症狭心症に対する非侵襲性体外衝撃波治療. 伊藤健太 (第1回宮城心血管カンファレンス、平成18年12月7日、仙台)
- ㉒ 新しい発想による心臓病治療法の開発. 下川宏明 (東北大学イノベーションフェア2007、平成19年2月1日、東京)
- ㉓ Extracorporeal cardiac shock wave therapy as a new, non-invasive angiogenic strategy for end-stage coronary artery disease. 伊藤健太、福本義弘、下川宏明 (第71回日本循環器学会学術集会、平成19年3月15日-17日、神戸)
- ㉔ 虚血性心疾患に対する非侵襲性体外衝撃波治療. 伊藤健太、福本義弘、下川宏明 (第46回日本生体医工学会大会、平成19年4月25-27日、仙台)
- ㉕ 急性心筋梗塞に対する非侵襲性体外衝撃波治療. 伊藤健太、上徳豊和、下川宏明 (第46回日本生体医工学会大会、平成19年4月25-27日、仙台)
- ㉖ 心臓リハビリテーションの有用性を考える—血管生物学の立場から— 下川宏明 (第13回日本心臓リハビリテーション学会、平成19年7月13-14日)
- ㉗ Development of non-invasive extracorporeal cardiac shock wave therapy for the treatment of myocardial ischemia. Shimokawa H. (6th International Conference on Bioelectromagnetism、平成19年10月16日、会津若松)
- ㉘ 重症狭心症に対する非侵襲性体外衝撃波治療. 伊藤健太 (鹿島・東総循環器病研究会、平成19年10月31日)
- (2) 海外
- | | |
|----------------|----|
| 口頭発表 | 4件 |
| 原著論文による発表 | 4件 |
| それ以外(レビュー等)の発表 | 1件 |
| そのうち主なもの | |
- (海外論文発表)
- ① Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. Fukumoto Y, et al. (Coron Artery Dis. 17:63-70,2006.)
- ② Extracorporeal cardiac shockwave therapy as a new therapeutic option for ischemic cardiomyopathy. Nishida T, Shimokawa H. In Extracellular shockwave therapy Gerdsmeyer L, Weil LS (Ed.), 2006 Data Trace Publishing Company, Towson.
- ③ Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs. Uwatoku et al. (Coron Artery Dis. 18:397-404,2007.)
- ④ Extracorporeal shock wave therapy ameliorates hind-limb ischemia in rabbits. Oi, et al. (Tohoku J Exp Med. 214:151-158,2008.)
- ⑤ Extracorporeal cardiac shock wave shock wave therapy for ischemic heart disease. Shimokawa, et al. (Shock waves 2008, in press)
- (海外学会発表)
- ① CSWT ameliorates myocardial dysfunction in pigs and results of the animal trial for acute myocardial

infarction. Shimokawa H. (CSWT Consensus Meeting 2005, January 28-29, 2005, Zurich, Switzerland)

② CSWT results of the Japanese clinical study.

Shimokawa H. (CSWT Consensus Meeting 2005, January 28-29, 2005, Zurich, Switzerland)

③ Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. Shimokawa H. (European Society of Cardiology Congress, September 3-7, 2005, Stockholm, Sweden)

④ Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in animals and humans. Shimokawa H. (The 4th Joint Meeting of the Acoustical Society of America and the Acoustical Society of Japan, November 29, 2006, Hawaii)

(3) 新聞・テレビ報道

新聞報道	19件
テレビ報道	3件
雑誌等掲載	1件
そのうち主なもの	

(新聞報道)

- ①「狭心症 手術・麻酔せず 一東北大 衝撃波使い 血流改善」 日本経済新聞 2005年10月31日
- ②「心臓病に衝撃波治療 一東北大が臨床試験へ」 読売新聞 2005年11月5日
- ③「衝撃波で狭心症治療 一今月から臨床試験」 朝日新聞 2005年11月5日
- ④「心臓病治療で体外から衝撃波 一臨床試験に着手」 河北新報 2005年11月5日
- ⑤「衝撃波で血管形成 一東北大病院が臨床試験へ」 デーリー東北 2005年11月5日

⑥「衝撃波で血管形成 一心臓病患者に臨床試験」 山形新聞 2005年11月5日

⑦「心筋梗塞、狭心症患者の心臓に 衝撃波で新血管形成 一東北大病院、臨床試験へ」 秋田魁新聞 2005年11月5日

⑧「体外から衝撃波 心臓に血管形成 一東北大臨床試験へ」 東奥日報 2005年11月5日

⑨「衝撃波で新しい血管形成 一東北大病院で月内、臨床試験」 福島民友 2005年11月5日

⑩「衝撃波当て血管形成 一心臓病患者の負担減」 高知新聞 2005年11月5日

⑪「衝撃波で新たに血管形成 一東北大病院で臨床試験へ」 千葉日報 2005年11月5日

⑫「衝撃波で新たな血管 一臨床試験開始へ」 福井新聞 2005年11月5日

⑬「衝撃波当て血管形成 一東北大病院 今月から試験」 北海道新聞 2005年11月5日

⑭「狭心症の衝撃波治療 一胸に照射 血管作り促す」 読売新聞 2007年1月19日

⑮「心筋梗塞 衝撃波で悪化防止 一臨床試験来月から」 読売新聞 2007年1月26日

⑯「急性心筋梗塞に衝撃波 一東北大、新治療で臨床試験へ」 福島民友 2007年1月26日

⑰「心筋梗塞治療にも衝撃波 一開胸手術不要に」 河北新報 2007年1月26日

⑱「東北大が来月から臨床試験 一急性心筋梗塞に衝撃波」 山形新聞 2007年1月26日

⑱ 「閉塞性動脈硬化症に新治療法 ―患部に音波 新血管新生」日本経済新聞 2007年11月5日

(テレビ報道)

① 「重症虚血性心臓病に対する非侵襲性体外衝撃波治療の臨床試験」記者会見を報道

NHK、仙台放送、宮城テレビ放送、東北放送

2005年11月4日

② 「狭心症の新治療法 東北大が開発」NHK 仙台

ニュース番組「てれまさむね TODAY」で報道

2005年11月13日

③ 「急性心筋梗塞に対する非侵襲性体外衝撃波治療の臨床試験」記者会見を報道

NHK、仙台放送、宮城テレビ放送

2007年1月25日

(雑誌等掲載)

① 「従来の手術では克服できない難治の狭心症」

わかさ (2月号 p 68-72.) 2008年2月1日

G . 知的所有権の取得状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Nishida T, Shimokawa H.	Extracorporeal cardiac shockwave therapy as a new therapeutic option for ischemic cardiomyopathy.	Gerdesmeyer L Weil LS	Extracellular Shockwave therapy	Data Trace Publishing Company	Towson, MD, USA	2006	p.111-118

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fukumoto Y, Shimokawa H, et al.	Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease.	Coronary Artery Disease	17	63-70	2006
Uwatoku T, Shimokawa H, et al.	Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs.	Coronary Artery Disease	18	397-404	2007
Oi K, Shimokawa H, et al.	Extracorporeal shock wave therapy ameliorates hind-limb ischemia in rabbits.	Tohoku J Exp Med.	214	151-158	2008
Shimokawa H, et al.	Extracorporeal cardiac shock wave shock wave therapy for ischemic heart disease.	Shock waves		in press	2008
下川宏明	重症虚血性心臓病に対する体外衝撃波を用いた非侵襲性治療.	福岡県臨床外科医学会会誌	29	22-23	2005
上徳豊和, 下川宏明	体外衝撃波治療による血管新生.	治療学	39	747-748	2005
上徳豊和, 下川宏明	先駆的医工学と循環器「衝撃波」.	循環器科.	58	594-599	2005

下川宏明	心血管病に対する先端医療の開発.	東北医学雑誌	118	129-131	2007
伊藤健太, 下川宏明	体外衝撃波治療.	循環器科.	61	372-377	2007
伊藤健太, 下川宏明	虚血性心疾患に対する体外衝撃波治療.	カレントセラピー.	25	78	2007
下川宏明	心臓リハビリテーションの有用性を考える—血管生物学の立場から—	心臓リハビリテーション	13	13-17	2008

Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease

Yoshihiro Fukumoto, Akira Ito, Toyokazu Uwatoku, Tetsuya Matoba, Takuya Kishi, Haruki Tanaka, Akira Takeshita, Kenji Sunagawa and Hiroaki Shimokawa

Objective Prognosis of severe coronary artery disease with no indication of percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting remains poor. We have recently demonstrated that shock wave therapy effectively induces neovascularization and improves myocardial ischemia in a porcine model *in vivo*.

Methods With permission from the Ethical Committee of our Institute, we treated nine patients with end-stage coronary artery disease with no indication of percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting (55–82 years old, five men and four women) with our cardiac shock wave therapy (200 shots/spot at 0.09 mJ/mm² for 20–40 spots, 3 times a week/series). We followed-up the patients at 1, 3, 6, and 12 months after the therapy to examine the amelioration of myocardial ischemia. When needed, shock wave therapy was performed up to three series at 0, and 1, 3 or 6 months.

Results The cardiac shock wave therapy improved symptoms (Canadian Cardiovascular Society functional class score, from 2.7 ± 0.2 to 1.8 ± 0.2, *P* < 0.01) and reduced nitroglycerin use (from 5.4 ± 2.5 to 0.3 ± 0.3/week, *P* < 0.05). The treatment also improved myocardial perfusion as assessed by dipyridamole stress thallium scintigraphy (severity score, 25.2 ± 7.2% improvement, *P* < 0.05; extent score, 23.3 ± 9.0% improvement, *P* = 0.10; washout rate, 20 ± 3 to 34 ± 3, *P* < 0.05). Myocardial

perfusion was improved only in the ischemic area treated with the therapy. These beneficial effects persisted for 12 months. No procedural complications or adverse effects were noted.

Conclusion These results indicate that our extracorporeal cardiac shock wave therapy is an effective and non-invasive treatment for end-stage coronary artery disease, although further careful evaluation is needed. *Coron Artery Dis* 17:63–70 © 2006 Lippincott Williams & Wilkins.

Coronary Artery Disease 2006, 17:63–70

Keywords: angina, angiogenesis, ischemia, non-invasive therapy, shock wave

Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, Fukuoka, Japan

Correspondence and requests for reprints to Hiroaki Shimokawa, MD, PhD, Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan
Tel: +81 22 717 7151; fax: +81 22 717 7156;
e-mail: shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

Sponsorship: This study was supported in part by the grants-in-aid from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Tokyo, Japan and the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare, Tokyo, Japan.

Received 6 June 2005 Revised 8 August 2005
Accepted 9 September 2005

Introduction

The current management of coronary artery disease (CAD) has three major therapeutic options including medical treatment, percutaneous coronary intervention (PCI), and coronary artery bypass grafting (CABG) [1]. Prognosis of severe CAD without an indication of PCI or CABG, however, still remains poor because medication is the only therapy to treat the disorder. Angiogenesis by gene or cell therapy may be effective but invasive in nature and is still at a preclinical stage [2–5].

Shock wave (SW) therapy has been widely used in the lithotripsy or the treatment of certain orthopedic conditions including bone fracture or calcifying tendonitis [6,7]. Recently, it has been demonstrated that a low level of SW

could upregulate angiogenic factors in cultured endothelial cells *in vitro* [8]. On the basis of this report, we first confirmed that a low level of SW enhances the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor, Flt-1, in cultured human endothelial cells *in vitro* [9]. The maximum angiogenic effect of SW was noted at 0.09 mJ/mm², which is approximately 10% of that used for lithotripsy treatment [9]. We then performed animal experiments, in which we were able to demonstrate that extracorporeal cardiac SW therapy effectively induces angiogenesis and markedly ameliorates myocardial ischemia and dysfunction in a porcine model *in vivo* without any adverse effects [9]. In the present study, we thus tested our notion that cardiac SW therapy improves myocardial ischemia in patients with severe CAD.

Methods

The Ethical Committees of Kyushu University Hospital approved the study protocol on 17 January 2003, and all patients provided informed consent.

Patient selection

First, we evaluated the indication of coronary revascularization by symptoms, exercise tolerance, dipyridamole stress thallium scintigraphy, and coronary angiography. Cardiac SW therapy was indicated when patients with severe CAD suffered from stable effort angina with evidence of myocardial ischemia even after adequate medications and when PCI or CABG was not indicated because of the diffuse distal coronary artery narrowing. Exclusion criteria were absence of the inclusion criteria, Q-wave or non-Q-wave myocardial infarction within 3 months, unstable angina, cardiac transplantation, breast plastic surgery with silicon, pregnancy, cardiac shock or uncontrolled heart failure, left ventricular thrombus, poorly controlled diabetic retinopathy, malignant tumor (including operation for the tumor within 5 years), PCI and/or CABG within 3 months, and participation in other clinical trial. The final decision to perform the cardiac SW therapy was based on the agreement of cardiologists and cardiac surgeons in our hospital. In the last 2 years, nine patients with severe CAD were finally enrolled for the cardiac SW therapy and were followed-up for 1 year. Five of them had previously undergone PCI and/or CABG, when indicated. The characteristics of the patients are shown in Table 1. Hypercholesterolemia was defined as total cholesterol ≥ 220 mg/dl or the use of lipid-lowering drug(s). Hypertension was defined as systolic blood pressure > 140 mmHg and/or diastolic blood pressure > 90 mmHg or the use of antihypertensive drug(s). Diabetes was defined as fasting blood sugar ≥ 140 mg/dl, blood sugar during a 75-g oral glucose tolerance test ≥ 200 mg/dl, or the use of antidiabetic drug(s). All patients continued their oral medications including nitrates, β -blockers, and calcium channel blockers (Table 1).

Treatment protocol

We treated the nine patients with our SW therapy (3 times a week/series, 200 shoots/spot at 0.09 mJ/mm² for 20–40 spots each time, Modulith SLC, with electromagnetic SW source; Storz Medical, Kreuzlingen, Switzerland), as we did in the experimental study (Fig. 1) [9]. Continuous electrocardiography monitoring was performed during and for 24 h after the SW therapy each time. Blood chemistry (including myocardial creatinine phosphokinase) and hematological analyses were performed the day after the therapy each time. On the basis of the recommendation by the Ethical Committee, from an ethical point of view, this study had no placebo-controlled group. In addition, the placebo procedure was considered to be difficult to perform because patients were able to feel, more or less, the compression (but not pain) on the chest with the SW therapy.

We were able to follow-up all patients at 1, 3, 6, and 12 months after the SW therapy to evaluate the time course of amelioration of myocardial ischemia, including symptoms, exercise tolerance, dipyridamole stress thallium scintigraphy, and, when applicable, coronary angiography. The patients continued their oral medications throughout the study period (Table 1). When we considered that additional improvement could be expected with an additional SW therapy on the basis of the results at 1 and 3 months, the SW therapy was repeated up to three series at 0, and 1, 3, or 6 months, depending on the results of our evaluation (Table 2).

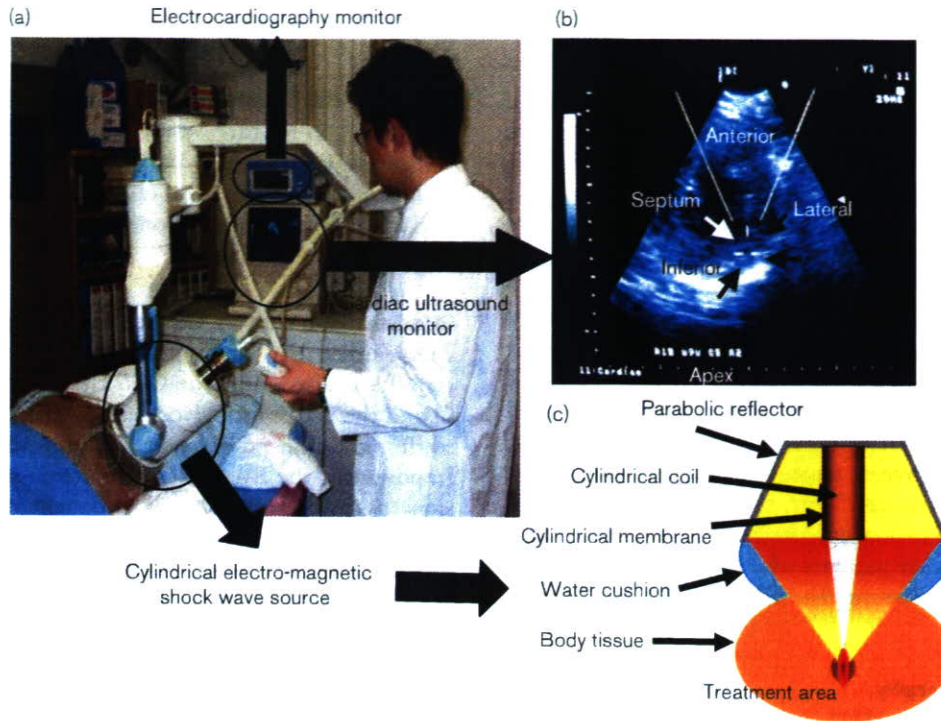
We evaluated the time course of symptoms with Canadian Cardiovascular Society (CCS) class scores (1, ordinary physical activity; 2, slight limitation of ordinary activity; 3, marked limitation of ordinary activity; 4, inability to carry on any physical activity without discomfort) and the use of nitroglycerin per week before and after the SW therapy.

Table 1 Characteristics of the patients

Patient	Sex	Age (years)	CAD	Previous treatment	DM	HT	HL	Current smoking	ASO	HD	OMI	Medications
1	M	82	3 VD	CABG	-	+	-	-	+	-	+	AP, ARB, BB, CCB, N, NCD
2	M	66	3 VD	None	+	+	-	-	-	-	-	ASP, BB, CCB, S
3	F	64	3 VD	CABG, PCI	+	+	+	-	-	-	+	ASP, BB, N, CCB, S
4	F	56	3 VD	CABG, PCI	+	-	+	-	-	+	+	ASP, BB, CCB, NCD, S
5	M	70	3 VD	CABG	+	-	-	-	-	-	+	ACEI, ASP, BB, N, CCB, NCD
6	M	76	1 VD	None	-	+	-	-	+	-	+	ASP, BB, N, CCB, NCD
7	M	62	3 VD	None	-	-	+	-	-	+	+	ACEI, ASP, BB, N
8	F	70	3 VD	PCI	+	+	-	-	+	-	+	ACEI, ASP, BB, CCB
9	F	55	3 VD	None	+	-	+	-	-	-	-	ACEI, AP, N, CCB, NCD, S

M, male; F, female; CAD, coronary artery disease; VD, vessel disease; SW, shock wave; DM, diabetes mellitus; HT, hypertension; HL, hyperlipidemia; ASO, arteriosclerosis obliterans; HD, hemodialysis; OMI, old myocardial infarction; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors; AP, anti-platelet; ARB, angiotensin receptor blockers; ASP, aspirin; BB, β -blockers; CCB, calcium channel blockers; N, nitrates; NCD, nicorandil; S, statins; CABG, coronary artery bypass graft surgery; PCI, percutaneous coronary intervention.

Fig. 1



Extracorporeal cardiac shock wave (SW) therapy in action in a patient. (a) The machine is equipped with a SW generator and in-line echocardiography. The SW generator is attached to the chest wall when used. (b) The cardiac ultrasound monitor. The SW pulse is easily focused on the ischemic myocardium under the guidance of echocardiography (black and white arrows). (c) The SW generator is equipped with parabolic reflector, cylindrical coil, and cylindrical membrane with water cushion.

Table 2 Clinical features and outcome of the shock wave therapy

Patient	Target area	SW treatment				CCS class	
		0 month	1 month	3 months	6 months	0 month	12 months
1	Inf, Lat, Pos	+	-	-	-	3	2
2	Ant, Sep, Inf, Lat, Pos	+	+	+	-	3	2
3	Ant, Sep, Lat	+	+	-	+	3	2
4	Ant, Lat	+	-	+	-	2	2
5	Ant, Lat, Inf, Pos	+	+	+	-	2	2
6	Inf, Pos	+	+	-	-	3	1
7	Inf, Lat	+	+	+	-	3	2
8	Ant	+	+	-	-	3	2
9	Inf, Lat, Pos	+	+	+	-	2	2

SW, shock wave; CCS, Canadian Cardiovascular Society; Inf, inferior; Lat, lateral; Pos, posterior; Ant, anterior; Sep, septal. The '+' and '-' refer to shock wave therapy performed and not performed, respectively.

Exercise test

Before and after the cardiac SW therapy, patients underwent a symptom-limited exercise test using a 6-min walk and exercise treadmill test using modified Bruce or Unit Mets protocol. All tests were performed with 12-lead electrocardiography monitoring by well trained cardiologists. Arterial blood pressure was measured with a mercury sphygmomanometer every minute until recovery.

Dipyridamole stress thallium scintigraphy

Dipyridamole (0.6 mg/kg body weight) was intravenously infused over a 4-min period, followed by a bolus of 3 mCi thallium-201. Continuous electrocardiography monitoring and blood pressure measurement were carried out throughout the test. Single photon emission computed tomography imaging was obtained with the same camera (Toshiba, Tokyo, Japan) in the present study. Redistribution images were obtained 4 h after dipyridamole infusion.

The results of the stress thallium scintigraphy were evaluated with a 48-segment model of the left ventricle in a blind manner. The severity of myocardial ischemia was evaluated as the ratio of percentage thallium uptake in the stress image of the most severe ischemic area in comparison with the normal wall [10]. The extent of myocardial ischemia was determined by the number of ischemic segments that indicate less than 80% uptake in the anterior and lateral walls and less than 70% uptake in the inferior, posterior, and septal walls [10]. We determined the assessment areas just after the first SW treatment and evaluated these two indices (percentage improvement of severity score and extent score) in the local segments treated with the SW therapy in all patients. We also evaluated the change in absolute value of washout rate in six patients who showed a washout rate of less than 30% before the SW therapy in a blinded manner.

Coronary angiography

Coronary angiograms [11] were obtained in multiple projections and evaluated by more than five experienced cardiologists in a blind manner. The degree of coronary artery stenosis was visually estimated as a percentage of the angiographically normal segment preceding the stenosis. We performed diagnostic coronary angiography in all patients before the SW therapy; however, we did not perform follow-up coronary angiography in four out of the nine patients because of renal dysfunction.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean \pm SEM. Comparisons during the time course after the SW therapy were made by one-way ANOVA followed by a post-hoc test. All statistical analyses were performed using Stat View (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA), and *P* values of less than 0.05 were considered to be statistically significant.

Results

Patient selection

All nine patients had at least more than 12 months of history of stable effort angina. They had ischemic myocardium as documented by dipyridamole stress thallium scintigraphy but were diagnosed by coronary angiography to have no indication of PCI or CABG (Table 1). Among them, eight had a three-vessel disease and the remaining one patient had a one-vessel disease, and seven of them had old myocardial infarction (Table 1). Two patients had previously undergone CABG alone, one PCI alone, and two both CABG and PCI. All of them had more than two risk factors of atherosclerosis (Table 1).

Cardiac shock wave therapy

We performed our cardiac SW therapy to the ischemic area that was confirmed by dipyridamole stress thallium scintigraphy (Fig. 1, Table 2). Depending on the time

course of the improvement of myocardial ischemia, we performed up to three series of the therapy at 0, and 1, 3 or 6, months for seven patients, two series at 0 and 1 month for one patient, and only one series for one patient (Table 2). No procedural complications or adverse effects were noted in any patient.

Effects of the cardiac shock wave therapy

The cardiac SW therapy significantly improved symptoms, as evaluated by the CCS class score (Fig. 2a, Table 2) and the use of nitroglycerin (Fig. 2b), and tended to do so for a 6-min walk and treadmill test (Fig. 3a, b). Importantly, the SW therapy improved myocardial perfusion as evaluated by dipyridamole stress thallium scintigraphy only in the ischemic myocardium where SW was applied (Fig. 4). Indeed, when we treated the anteroseptal area with the SW therapy, myocardial perfusion was improved only in the treated area, and when we subsequently treated the lateral area, myocardial perfusion was improved only in the treated area (Fig. 4). The severity score, extent score, and washout rate obtained from the scintigraphy showed that myocardial ischemia was improved in the treated area, while it tended to be worsened in the untreated area (Fig. 5). The SW therapy significantly improved severity score (Fig. 6a) and tended to do so for the extent score (Fig. 6b). Especially, in the six patients with an initial low washout rate (<30%), the SW therapy also significantly ameliorated the washout rate in the ischemic myocardium (Fig. 6c). Importantly, these anti-ischemic effects of the SW therapy were noted as early as 3 months after the therapy and persisted for 12 months (Figs 2 and 6). By contrast, coronary angiography showed no significant increase in the number of visible coronary arteries.

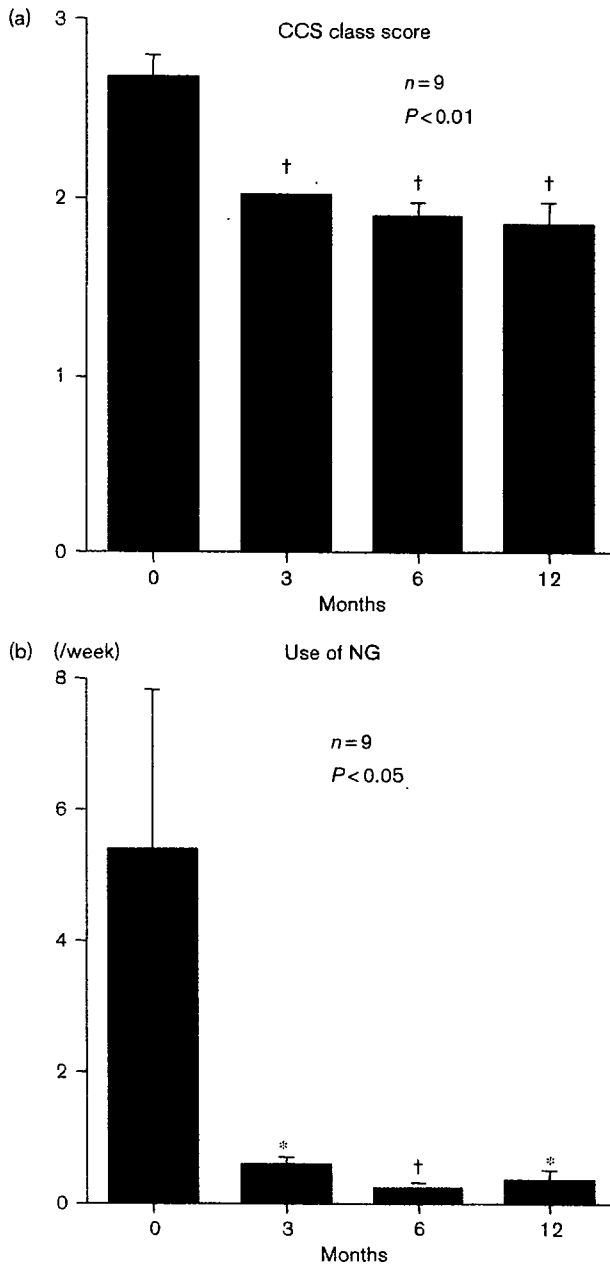
Discussion

The present study demonstrates that our non-invasive extracorporeal cardiac SW therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe CAD without procedural complications or adverse effects, confirming our findings in a porcine model of chronic myocardial ischemia [9]. The subjective and objective improvements of myocardial ischemia were noted as early as 3 months after the SW therapy in the patients who had at least more than 12 months of history of stable effort angina pectoris. The results with myocardial thallium scintigraphy and coronary angiography suggest that angiogenesis was effectively induced locally at coronary microvascular levels in the ischemic myocardium. The therapeutic effects of the SW therapy persisted during the follow-up period for 1 year. Importantly, no procedural complications or adverse effects were noted in the present study.

Mechanism of the cardiac shock wave therapy

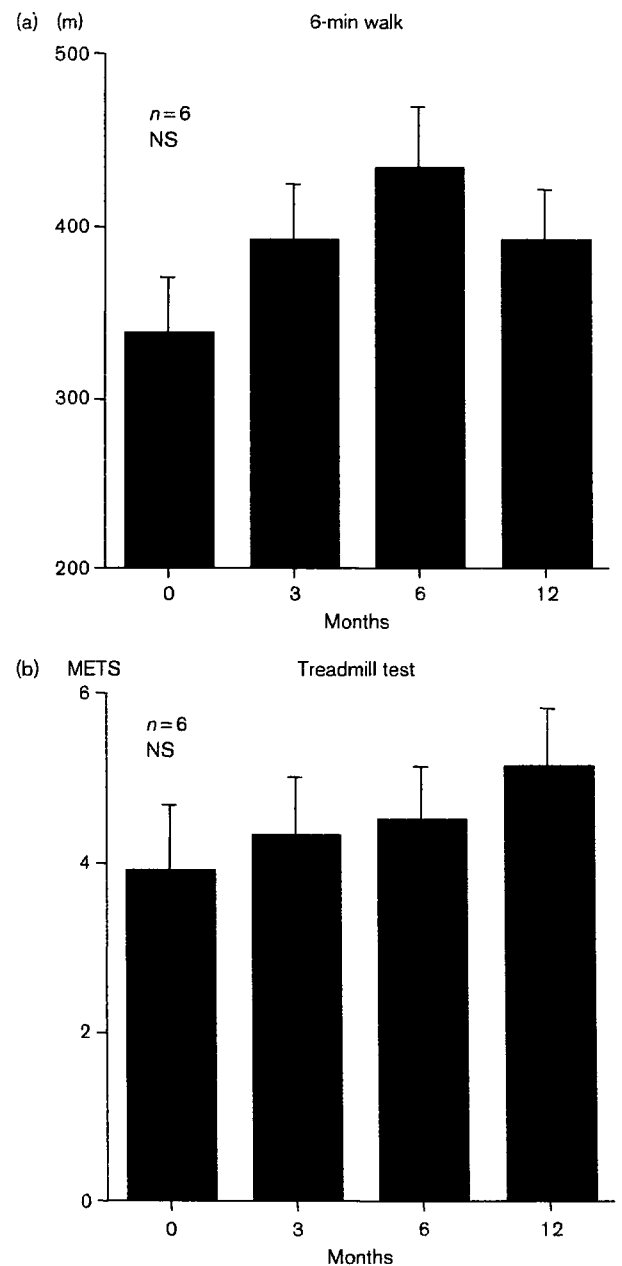
The precise mechanism of SW to induce angiogenesis remains to be fully elucidated. SW is a longitudinal

Fig. 2



Extracorporeal cardiac shock wave therapy significantly improved Canadian Cardiovascular Society (CCS) scores (a) and the use of nitroglycerin (NG) (b). Results are expressed as mean ± SEM. **P* < 0.05 and †*P* < 0.01 vs. 0 month (statistically analyzed by post-hoc test after one-way ANOVA).

Fig. 3

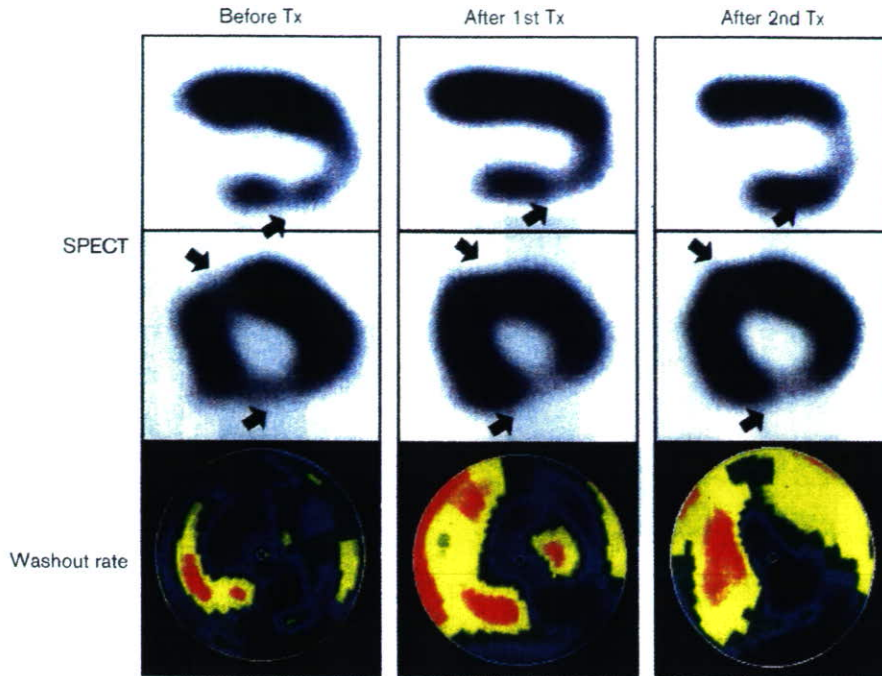


Extracorporeal cardiac shock wave therapy tended to improve exercise tolerance; 6-min walk (a) and treadmill test (b). Results are expressed as mean ± SEM.

acoustic wave, traveling with the speed in water of ultrasound through body tissue, and could be focused on an area of several millimeters in diameter [12]. SW is known to exert the 'cavitation effect' (a micrometer-sized violent collapse of bubbles inside and outside the cells) [12] and recently has been demonstrated to induce

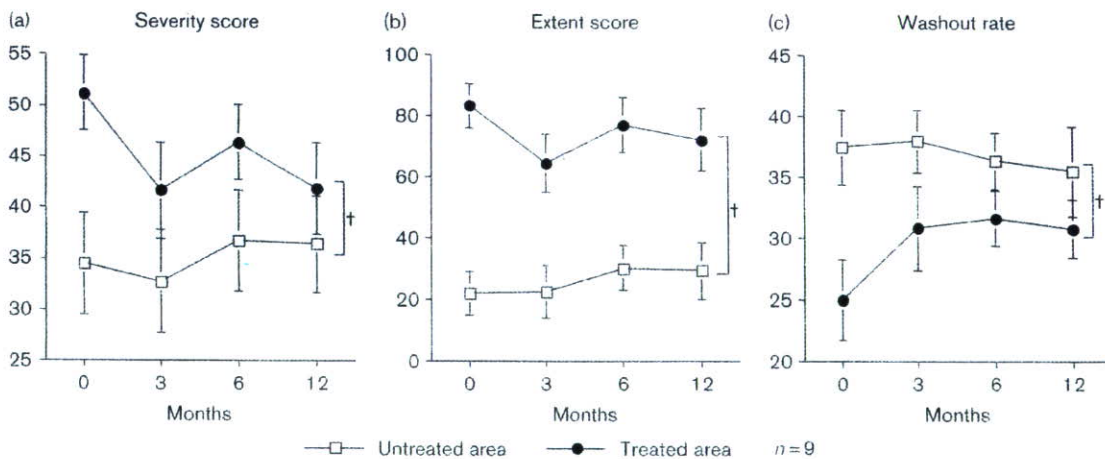
localized stress on cell membranes that resembles shear stress [13]. SW has also been demonstrated to cause non-enzymatic nitric oxide synthesis from L-arginine and hydrogen peroxide [14], which may be involved, at least in part, in the biochemical effects of SW. Furthermore, recent orthopedic studies have demonstrated that SW

Fig. 4



Dipyridamole stress thallium-201 single photon emission computed tomography (SPECT) imaging and polar map demonstrated that the shock wave (SW) treatment ameliorated myocardial perfusion only where SW was applied; in the anteroseptal wall after the first treatment (Tx) and in the lateral wall after the second treatment (arrows).

Fig. 5

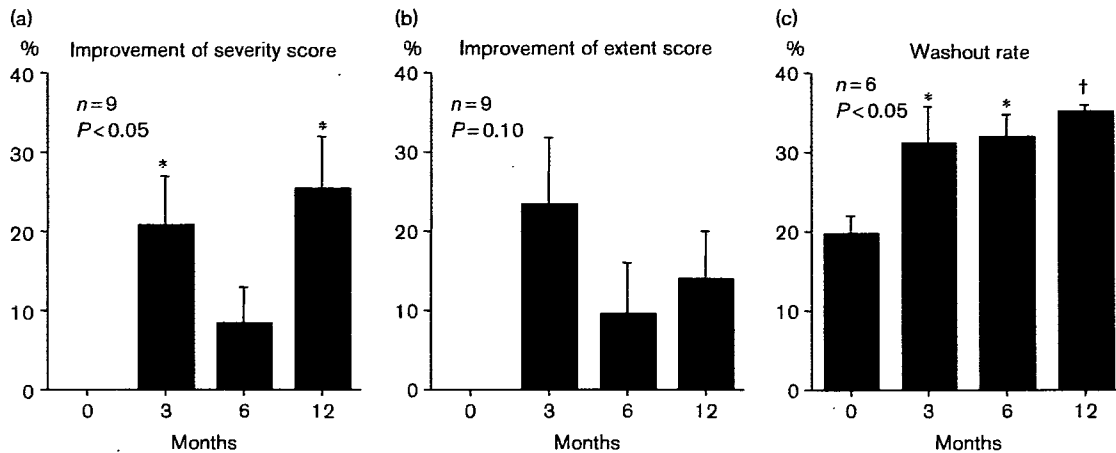


The severity score (a), extent score (b), and washout rate (c) obtained from dipyridamole stress thallium-201 single photon emission computed tomography imaging. The results showed that myocardial ischemia was improved in the treated area, while in the untreated area, it tended to be worsened. Results are expressed as mean \pm SEM. † $P < 0.01$ untreated vs. treated area (statistically analyzed by one-way ANOVA).

therapy induces neovascularization at random [7,15], via upregulation of endothelial nitric oxide synthesis, VEGF and proliferating cell antigen [15]. We have previously confirmed that SW upregulates VEGF and its receptor, Flt-1, in endothelial cells *in vitro* and VEGF in the

ischemic myocardium *in vivo* [9]. As the VEGF-Flt system is essential in initiating vasculogenesis and/or angiogenesis, this effect of SW could explain, at least in part, the underlying mechanisms for SW-induced angiogenesis. In this study, myocardial perfusion in the

Fig. 6



The shock wave therapy significantly improved severity score (a), tended to improve extent score (b), and significantly improved local washout rate in patients with initial low washout rate (<30%) (c) in the dipyridamole stress thallium scintigraphy. Results are expressed as mean \pm SEM. * $P < 0.05$ and † $P < 0.01$ vs. 0 month (statistically analyzed by post-hoc test after one-way ANOVA).

ischemic myocardium was improved only where the SW was applied (Fig. 3), excluding the placebo effect of the therapy.

Advantage of the cardiac shock wave therapy

Transmyocardial laser revascularization is an accepted therapy for an end-stage CAD and is reported to reduce the frequency and the severity of anginal symptoms and to improve exercise tolerance and quality of life, which, however, is an invasive surgical therapy [16]. A major advantage of our extracorporeal cardiac SW therapy over PCI, CABG, and transmyocardial laser revascularization is shown by the fact that it is quite non-invasive and safe, without any procedural complications or adverse effects. If necessary, we could repeatedly treat patients (even outpatients) with the SW therapy because no surgery, anesthesia, or even catheter intervention is required for the treatment. This is an important factor in determining the clinical usefulness of angiogenic therapies in elderly patients with severe CAD. Thus, the extracorporeal cardiac SW therapy appears to be an applicable and non-invasive treatment for ischemic heart disease, although future randomized, controlled studies are required to validate the present encouraging results.

Limitations of the study

Several limitations should be mentioned for the present study. First, from an ethical point of view as discussed by the Ethical Committee, the present study is not a placebo-controlled study, as is always the case in the initial stage of a novel angiogenic therapy. As we discussed above, we noted the improvement of myocardial perfusion only in the ischemic region where we treated with the SW therapy in all patients. In addition, the objective improvement of myocardial

ischemia was noted as early as 3 months after the SW therapy in patients with more than 12 months of history of stable effort angina. We consider that these findings could rule out the placebo effect. Furthermore, as patients are able to feel more or less some compression (but not pain) on the chest by the low level of SW, an effective placebo manipulation is practically difficult. To further confirm the effectiveness of the cardiac SW therapy, however, placebo-controlled, randomized studies are needed in the future. Second, the number of patients ($n = 9$) is small in the present study although it took 2 years for us at one institute to carefully enroll the nine patients for the SW therapy and to follow-up the patients for 1 year. Moreover, the present data are not enough to evaluate the dose dependency of the SW therapy because of the small number of patients. Thus, the present findings including the evaluation of dose-dependent effect of the therapy should be confirmed in a multicenter study with a large number of patients. Third, we need to compare the effectiveness of our cardiac SW therapy with that of gene or cell therapies that are currently being developed with an initial success [2–5].

Conclusion

In the present study, on the basis of the strict inclusion and exclusion criteria approved by the Ethical Committee, we enrolled nine patients with severe CAD without indication of PCI or CABG. We were able to demonstrate that our cardiac SW therapy is effective to treat those patients with severe CAD. Thus, if our present findings are confirmed in future studies with a large number of patients, the use of the cardiac SW therapy may be broadened for the treatment of patients with CAD as a non-invasive therapy.