

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業（臨床研究推進研究事業）

低侵襲性体外衝撃波治療法の実用化を目指した

エビデンス確立のための拠点形成

平成 21 年度 総括研究報告書

研究代表者 下川 宏明

平成 22 年（2010 年） 4 月

目 次

I.	総括研究報告	1 ページ
II.	研究成果の刊行に関する一覧表	7 ページ
III.	研究成果の刊行物・別刷	— ページ

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

総括研究報告書

低侵襲性体外衝撃波治療法の実用化を目指したエビデンス確立のための拠点形成

研究代表者 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

【目的】我が国では、生活の欧米化により動脈硬化性疾患が増加しており、従来の治療法では十分な効果が得られない重症例や複数の疾患を合併する症例が増えている。そのため低侵襲で身体的負担が少なく、かつ有効性の高い治療法の開発が期待されている。体外衝撃波治療は、尿路結石破碎治療として、20年以上前から保険適用となっている確立した治療法である。我々は、低出力（結石破碎治療に用いる出力の10%）の衝撃波を用いた非侵襲性血管新生療法を開発し、重症狭心症において、その有効性と安全性を基礎的・臨床的研究により確認し論文発表してきた。また、急性心筋梗塞および下肢虚血を対象に基礎研究論文を発表し、現在臨床試験を行っている。一方、近年慢性膵炎の発症・進行に、虚血の関与が示唆されている。また、衝撃波治療は、血管壁以外の細胞例えば、血管と発生源が同じであるリンパ管細胞に対しても新生作用があると期待されるため、現在有効な治療法に乏しいリンパ浮腫に対しても有効性が期待される。【方法】本研究では低出力体外衝撃波治療の実用化に向けたエビデンス確立のための拠点形成を目指す。具体的には、狭心症、急性心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症に対する臨床試験をさらに進め、平成23年度までに高度医療評価制度への申請を目指す。さらに、この非侵襲性血管新生療法の対象を、慢性心不全、リンパ浮腫、難治性皮膚潰瘍、慢性膵炎に拡大することを目指す。平成21年度から3年間の計画で開始し、平成21・22年度において、動物モデルにおいて有効性・安全性について検討を行う。平成23年度は、動物実験を継続して作用機序を明らかにするとともに、臨床試験の開始を目指す。臨床研究については東北大学医学系研究科倫理委員会の承認を、動物実験については東北大学動物実験委員会の承認のもと行う。【期待される成果】低出力の体外衝撃波を用いたこの画期的な治療法は、麻酔や手術操作が一切不要で非侵襲性であること、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、コストが安く医療費の大幅な削減につながるなど数多くの利点がある。本研究により、患者の肉体的・精神的負担の軽減や医療費の大幅な削減により、我が国の活力のある社会の実現に大きく貢献することが期待される。

分担研究者氏名・所属機関名および所属機関における職名

伊藤 健太

東北大学大学院医学系研究科・准教授

佐藤 成

東北大学大学院医学系研究科・講師

後藤 均

東北大学病院・助教

赤松大二朗

東北大学病院・助教

館 正弘

東北大学大学院医学系研究科・教授

下瀬川 徹

東北大学大学院医学系研究科・教授

廣田 衛久

東北大学病院・助教

験を行っている。一方、近年 慢性膵炎の発症・進行に、虚血の関与が示唆されている。また、衝撃波治療は、血管壁以外の細胞例えば、血管と発生起源が同じであるリンパ管細胞に対しても新生作用があると期待されるため、現在 有効な治療法に乏しいリンパ浮腫に対しても有効性が期待される。

本研究では、低侵襲性体外衝撃波治療法を幅広い疾患に応用してエビデンスを確立し、実用化を目指す。ひいては、我が国の活力のある社会の実現に大きく貢献することを目指す。

A. 研究目的

我が国では、生活の欧米化により動脈硬化性疾患が増加しており、従来の治療法では十分な効果が得られない重症例や複数の疾患を合併する症例が増えている。そのため低侵襲で身体的負担が少なく、かつ有効性の高い治療法の開発が期待されている。体外衝撃波治療は、尿路結石破碎治療として、20年以上前から保険適用となっている確立した治療法である。我々は、低出力（結石破碎治療に用いる出力の10%）の衝撃波を用いた非侵襲性血管新生療法を開発し、重症狭心症において、その有効性と安全性を基礎的・臨床的研究により確認し論文発表してきた。また、急性心筋梗塞および下肢虚血を対象に基礎研究論文を発表し、現在 臨床試

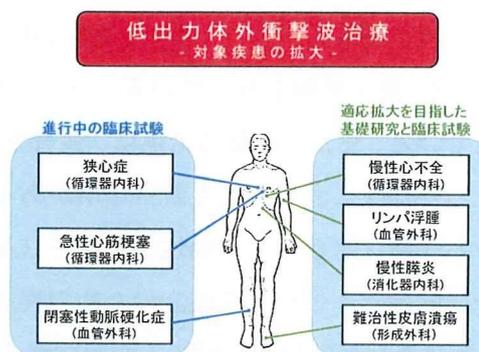


図1. 進行中の臨床試験と今後の適応拡大

B. 研究方法および進捗状況

本研究は (I)臨床試験 と (II)適応拡大を目指した基礎研究・臨床試験から成る (図1, 図2)。



図2. 本研究のスケジュール

I. 臨床試験

1. 重症狭心症

対象：治療不応性の狭心症症例

方法：二重盲検プラセボ比較試験を行った。衝撃波治療群では、心筋虚血領域に低出力衝撃波（0.054-0.12 mJ/mm²）を1ヵ所当たり200発、約50ヵ所照射。この治療を隔日で3回行った。プラセボ治療または衝撃波治療の3ヵ月後に画像診断や運動負荷試験を行い、効果を評価した。

2. 急性心筋梗塞

対象：急性期に冠動脈インターベンションに成功した急性心筋梗塞症例

方法：発症72時間以内に、梗塞周囲領域に低出力衝撃波を1ヵ所当たり200発、約30ヵ所照射。この治療を隔日で3回行った。衝撃波治療6・12ヵ月後に画像診断を行い、衝撃波治療の左室リモデリング抑制効果・心不全抑制効果を評価した。

3. 閉塞性動脈硬化症

対象：間歇性跛行患者

方法：跛行肢に低出力衝撃波を1ヵ所当たり200発、40ヵ所照射した。この治療を週3回3週間連続で行った。治療4・8・12週、6・12ヵ月後に、歩行能力評価、無侵襲血流測定、画像診断を行い、衝撃波治療の効果を評価した。

II. 適応拡大を目指した基礎研究と臨床試験

1. 慢性心不全

Dahl食塩感受性ラットに8%高食塩食を負荷することにより、安定した心不全モデルを確立した。心エコーで心機能低下を確認後に、無作為に衝撃波治療群と対照群に振り分け、衝撃波治療群では、1日おきに3回、低出力衝撃波を左心室全体に200発照射した。2-3週に1回心エコーを行い、治療4週間後に心臓カテテル検査を施行、ラットを安楽死させて心臓・血液を保存した。

2. リンパ浮腫

ラット下肢において、外側に幅5mmの皮膚皮下組織のみを残し、長さ5mmにわたり輪状に皮膚皮下組織、リンパ組織を切除しリンパ浮腫モデルを作成した。1週間後に橋状に残る皮膚と隣接部に低出力衝撃波を照射し（1ヶ所につき200発、10ヵ所）、衝撃波非照射下肢を対照として、リンパ管・血管新生の評価、下肢体積の計測、赤外観察カメラシステムによるリンパ流量、脈管新生因子発現の評価を経時的に行った。

3. 難治性皮膚潰瘍

糖尿病モデルマウス (db/dbマウス) 背部に作成した直径 6 mm の開放創を難治性皮膚潰瘍モデルとした。衝撃波治療群では、創作成後 3 日目から 1 日おきに、低出力衝撃波を創部に 100 発照射した。創面は経時的に観察しデジタルカメラに記録。衝撃波治療開始後 3・5・7 日目に安楽死させ、創部を切除し組織学的検討を行った。

4. 慢性膵炎

慢性膵炎自然発症ラット (Wister系 Bonn/Koboriラット雄) に、膵炎を発症する 8 週齢から、4 週おきに週 3 回低出力衝撃波を膵臓に 1000 発照射した。血液検査、腹部エコーを行いながら 9 ヶ月齢まで経過を追い、膵臓のインスリン分泌能や血糖値に対する衝撃波治療の効果を評価した。

(倫理面での配慮)

本課題で現在進行中の 3 つの臨床試験については、いずれも、既に東北大学医学系研究科倫理委員会の承認を得た上で行っている。また、臨床試験の実施に際しては、十分な説明の上、全例から書面で同意を得ている。

現在進行中の 4 つの動物実験については、いずれも、既に東北大学動物実験専門委員会の承認を得た上で、実験動物に対する十分な動物愛護上の配慮の下、実験を行っている。今後計画されている臨床研究については、有効性を示唆する基礎研究結果が得られ次第、東北大学医

学系研究科倫理委員会の承認を得た上で行う。臨床試験の実施に際しては、十分な説明の上、全例から書面で同意を得る。

C. 研究結果

I. 臨床試験

1. 重症狭心症

本年度は、2 名の新規症例に対して治療を行った。また、初期の 8 例の解析結果をまとめて論文報告を行った (Circ J. 74:589-591, 2010) (図 3、4)。これらの研究成果をもとに、厚生労働省へ高度医療評価制度の申請を行った。

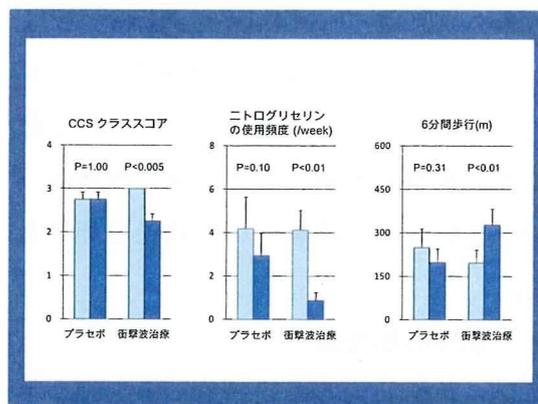


図 3. 狭心症症状と運動耐用能の改善

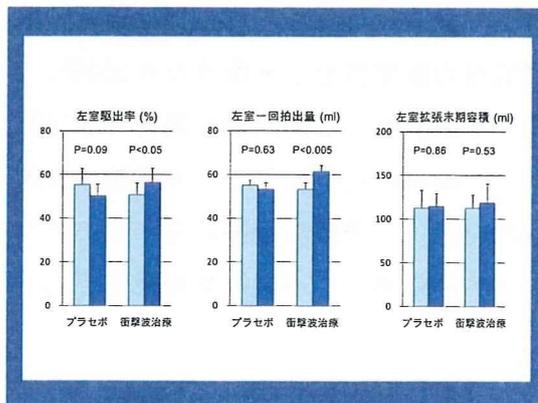


図 4. 心機能の改善 (MRIによる評価)

2. 急性心筋梗塞

本年度は、1名の新規症例に対して治療を行った。

3. 閉塞性動脈硬化症

本年度は、4名の新規症例に対して治療を行った。

いずれの臨床試験においても有害事象は認めなかった。

II. 適応拡大を目指した基礎研究と臨床試験

いずれの動物実験も現在進行中であり、今後解析を進める予定である。

D. 考察

低出力体外衝撃波を用いたこの画期的な血管新生療法は、麻酔や手術操作が一切不要で非侵襲性であること、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、コストが安く医療費の大幅な削減につながること、などの利点がある。

狭心症症例を対象とした臨床試験において、有効性・安全性を示唆する結果を得ており、他の疾患においても有効性が期待できる。今後、現在進行中の臨床試験においては高度医療への早期承認をめざし、また、適応拡大を目指した基礎研究を加速することにより、低出力体外衝撃波を用いたこの画期的な血管新生療法の適応を広げて、臨床試験に繋げ、ひいては、患者の肉体的・精神的負担の

軽減や医療費の大幅な削減、我が国の活力のある社会の実現に大きく貢献することが期待される。

E. 結論

狭心症症例を対象とした臨床試験において、有効性・安全性を示唆する結果を得ており、今後、幅広い疾患への応用が期待される。現在進行中の臨床試験においては高度医療への早期承認をめざし、また、適応拡大を目指した基礎研究を加速することにより、低出力体外衝撃波を用いたこの画期的な血管新生療法の適応を広げて、臨床試験に繋げ、ひいては、患者の肉体的・精神的負担の軽減や医療費の大幅な削減、我が国の活力のある社会の実現に大きく貢献することが期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

(1) 国内

学会発表 2件

Extracorporeal shock wave therapy as a new and non-invasive angiogenic strategy. 伊藤健太 (第74回日本循環器学会総会、シンポジウム、平成22年3月7日、京都)

Placebo-controlled study for the

effectiveness and safety of
extracorporeal cardiac shock wave
therapy for severe angina pectoris.

菊地翼（第74回日本循環器学会総会、一
般演題、平成22年3月5日、京都）

（2）海外

なし

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定
を含む）

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	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

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
Kikuchi Y et al.	Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris.	Circ J.	74	589-591	2010

