

201015031A

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 下川 宏明

平成23 (2011) 年 5月

## 目 次

I. 総括研究報告		
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	-----	1
下川宏明		
II. 分担研究報告		
1. 狭心症に対する体外衝撃波治療	-----	6
下川宏明、伊藤健太		
2. 急性心筋梗塞に対する体外衝撃波治療	-----	8
下川宏明、伊藤健太		
3. 慢性心不全に対する体外衝撃波治療	-----	10
下川宏明、伊藤健太		
4. 閉塞性動脈硬化症に対する体外衝撃波治療	-----	12
佐藤成、後藤均、赤松大二朗		
5. リンパ浮腫に対する体外衝撃波治療	-----	14
佐藤成、後藤均、赤松大二朗		
6. 難治性皮膚潰瘍に対する体外衝撃波治療	-----	16
館正弘		
7. 慢性膀胱炎に対する体外衝撃波治療	-----	18
下瀬川徹、廣田衛久		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	20
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	21

## I. 総括研究報告

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）  
統括研究報告書

### 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内科学・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%）の衝撃波を用いた低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、血管と発生起源が同じであるリンパ管細胞にも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。【方法】狭心症、急性心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症については、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、この低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。【結果】臨床試験では、本年度、狭心症に対する低出力体外衝撃波治療が高度医療に承認された。10月からは、高度医療として狭心症症例の治療を行っている。急性心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症に対する臨床試験は症例数を重ねている。動物実験では、リンパ浮腫に対する低出力体外衝撃波治療の有効性・安全性を確認し、論文報告している。また、難治性皮膚潰瘍に対する低出力体外衝撃波治療の有効性・安全性も確認されつつあり、リンパ浮腫と難治性皮膚潰瘍については、臨床試験開始に向けた準備を進めている。慢性心不全および慢性膵炎に対する低出力体外衝撃波治療の動物実験は進行中である。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的であること、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

### 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%）の衝撃波を用いた低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の新生・増殖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。

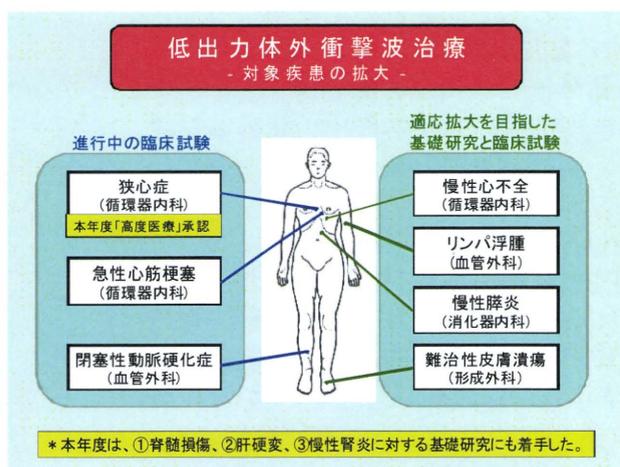


図1. 進行中の臨床試験と今後の適応拡大

### B. 研究方法

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

## 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（約0.1 mJ/mm<sup>2</sup>）を1カ所当たり200発、約50カ所照射。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低出力衝撃波を1カ所当たり200発、約30カ所照射。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）間歇性跛行を有する下肢閉塞性動脈硬化症患者

（方法）跛行肢に低出力衝撃波を1カ所当たり200発、40カ所、週3回3週間照射する。治療開始から4・8・12週間後、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、本治療の効果を評価する。

## 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、心不全モデル作成する。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。この治療を1クールとして、治療を1～4クール行い、最適な治療プロトコルの検討を行う。

### 2. リンパ浮腫

ラット尾の近位部を全周性に幅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。術後3日目から隔日で4回、創部に低出力衝撃波を照射。尾の容積、血管新生因子の発現、リンパ管新生などの評価を経時的に行う。

### 3. 難治性皮膚潰瘍

成熟雄マウス（7～8週齢、体重24～25g）にSTZ 150mg/kgマウス（0.15mg/g）投与。投与9日後に血糖値が300mg/dl以上のマウスをSTZ誘発糖尿病マウスとし、ネブタール麻酔下で、マウス背部周囲を広く剃毛したのち、直径8mmのデルマパンチを用いて背側皮膚に潰瘍創を1カ所作成する。潰瘍創はポリウレタンフィルムにて閉鎖環境におく。創作成3日目に、衝撃波治療群

と対照群に振り分け、ネブタール麻酔下に創傷に対して低出力体外衝撃波治療を行う。照射は創1ヵ所あたり毎秒4発で100発、0.25mJ/mm<sup>2</sup>の強さで行う。照射後3日目と10日目にエーテル深麻酔により安楽死させた後、組織をサンプリングし、組織学的・生化学的検討を行う。

#### 4. 慢性膵炎

慢性膵炎とそれに伴う糖尿病を自然発症するWister系Bonn/Kobori (WBN/Kob) ラットを用いる。このラットは雄のみに100%の頻度で慢性膵炎が発症し、2ヵ月齢の時点で膵組織の虚血、膵管の慢性膵炎による変化を起こし、生後9ヵ月までに全ての雄WBN/Kobラットは糖尿病を発症する。2ヵ月齢のWBN/Kobラットに対して、ペントバルビタール腹腔内投与による麻酔下に、3週おきに週3回低出力衝撃波を2000発、膵臓に照射する。対照群では麻酔のみを行い、衝撃波治療は行わない（衝撃波治療群、対照群、各n=10）。これを1年間継続し9～14ヵ月齢まで行う。その間、1ヵ月に1回治療時に採血を行い、血糖値、IRI（血中インスリン濃度）を測定する。さらに、安楽死させた後、組織をサンプリングし、組織学的・生化学的検討を行う。

膵Perfusion CTに用いたPerfusion CT装置はSiemens社製のSomatome Definition、64列MDCT。解析法はOne Compartment法により、パラメーターとしてF<sub>v</sub>値（pancreatic volumetric blood flow）、V<sub>d</sub>値（pancreatic volume of distribution）、τ値（blood transit time）を検討する。膵外分泌機能はPFD試験を用い、膵内分泌機能はグルカゴン負荷試験により評価した。対象は膵炎患者とした。また、WBN/kobラットの衝撃波治療前後でラット膵のPerfusion CTを行って、血流改善の評価を行う。

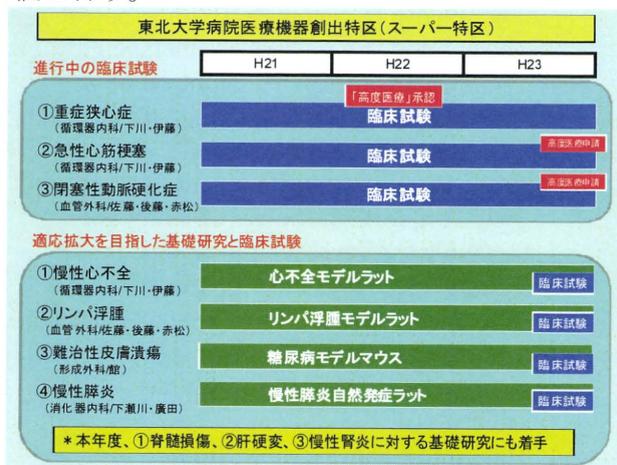


図2. 本研究のスケジュール

(倫理面への配慮)

動物実験については、東北大学動物実験専門

委員会の承認を得た上で、十分な動物愛護上の配慮の下、実験を行っている。また、臨床試験については、東北大学医学系研究科倫理委員会の承認を得た上でを行っている。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おり、また、解析データは全て匿名化し、人権擁護上の配慮がなされている。

### C. 研究結果

各研究の詳細な結果については、分担研究報告書に記載している。

#### I. 臨床試験

##### 1. 重症狭心症

本年度、狭心症に対する低出力体外衝撃波治療が7月1日付けで高度医療として承認され、10月から高度医療として狭心症症例の治療を行っている。本年度は、5名の新規症例に対して治療を行った（うち4名が高度医療承認後）。

##### 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。有害事象を認めず、安全性が示唆された。今後、新規症例の登録を継続する。

##### 3. 閉塞性動脈硬化症

本年度は、5名の新規症例に対して治療を行った。中間解析において、最大歩行距離の有意な延長、自覚症状の改善、下肢血流の改善を認めた。有害事象は認めず、安全性が示唆された。今後、新規症例の登録を継続するとともに、高度医療への申請を目指す。

#### 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

心不全発症早期に低出力体外衝撃波治療を行い、有効性を示唆する結果を得ている。現在は、最適な治療プロトコルの検討を行っている。

##### 2. リンパ浮腫

低出力体外衝撃波治療により、リンパ浮腫の軽減、ICGクリアランスの改善、リンパ管増殖因子（VEGF-Cおよびb-FGF）の発現亢進、リンパ管新生の促進を認めた。一方、低出力体外衝撃波治療に伴う組織傷害は認めなかった。

##### 3. 難治性皮膚潰瘍

対照群と比べて、衝撃波治療群では、創の縮小が有意に促進された。また、同群に血管新生に関連したサイトカインであるVEGFおよびeNOSの発現をmRNAレベルで確認している。現在、機序解明のため、組織学的・生化学的検討を進めている。

##### 4. 慢性膵炎

衝撃波治療群と対照群のいずれの群において

も、5ヵ月齢から死亡例が増加し、7ヵ月齢までに全例死亡した。血糖値、血中インスリン、リパーゼ、トリプシンの値に両群間で差を認めなかった。今後、組織学的な検討を行う。

膵臓に慢性の炎症細胞浸潤と線維化が認められる、自己免疫性膵炎患者11名に対して膵 Perfusion CTを行った。自己免疫性膵炎患者では、67%(6/9)の患者に膵外分泌障害を認め、27%(3/11)の患者に糖尿病を認めた。自己免疫性膵炎患者では、対照群と比較し有意にFv値が低下していた。

#### D. 考察

以上の通り、臨床試験・動物実験とも順調に進行している。特に、臨床試験において、狭心症に対する低出力体外衝撃波治療が高度医療として承認された。今後は、50例の予定でさらにデータ収集を行い、薬事承認を目指す。

今まで行ってきた基礎研究・臨床試験の結果から、低出力体外衝撃波治療は、血管新生因子・リンパ管増殖因子や一酸化窒素(NO)の発現亢進を介して組織灌流を改善することにより、各種疾患患者や動物モデルで有効性を示していると考えられる。さらに、低出力体外衝撃波による抗炎症作用や抗アポトーシス作用の報告もあることから、複数の機序が関与している可能性が考えられる。

平成23年度には、新たに、対象疾患を脊髄損傷、肝硬変、慢性腎炎にも拡大する。また、動物実験において有効性・安全性が確認されたリンパ浮腫と難治性皮膚潰瘍については、臨床試験開始に向けた準備を進める。引き続き、低出力体外衝撃波治療の実用化に向けた拠点形成として、研究を進めたい。

#### E. 結論

低出力体外衝撃波治療は、血管新生やリンパ管新生作用により、低侵襲で安全で有効性の高い治療法と考えられる。今後、幅広い疾患への応用が期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ① Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, Shiroto T, Tsuburaya R, Aizawa K, Hao K, Fukumoto Y, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Yasuda S, Kuriyama S, Tsuji I, Shimokawa H. 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.

- ② Ito Y, Ito K, Shiroto T, Tsuburaya R, Gao JY, Takeda M, Fukumoto Y, Yasuda S, Shimokawa H. Cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo. *Coron Artery Dis*. 21:304-311, 2010.
- ③ 伊藤健太, 下川宏明. 体外衝撃波を用いた非侵襲性血管新生治療. *日内学雑誌* 99:188-194, 2010.
- ④ Akamatsu D, Sato A, Goto H, Watanabe T, Hashimoto M, Shimizu T, Sugawara H, Sato H, Nakano Y, Miura T, Zukeran T, Serizawa F, Hamada Y, Tsuchida K, Tsuji I, Satomi S. Nitroglycerin-mediated vasodilatation of the brachial artery may predict long-term cardiovascular events irrespective of the presence of atherosclerotic disease. *J Atheroscler Thromb*. 17:1266-74, 2010.
- ⑤ 古和田雪, 館正弘. 創傷治療に対する物理療法の効果. *理学療法学会誌*. 37:618-621, 2010
- ⑥ 館正弘. 慢性創傷における細菌感染の考え方. *日本下肢救済・足病学会誌*. 2:87-92, 2010.
- ⑦ Akamatsu D, Fujishima F, Sato A, Goto H, Watanabe T, Hashimoto M, Shimizu T, Sugawara H, Miura T, Zukeran T, Serizawa F, Hamada Y, Tsuchida K, Satomi S. Inflammatory popliteal aneurysm. *Ann Vasc Surg*. 2011 (in press).
- ⑧ Serizawa F, Ito K, Matsubara M, Sato A, Shimokawa H, Satomi S. Extracorporeal shock wave therapy induces therapeutic lymphangiogenesis in a rat model of secondary lymphoedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011 (in press).
- ⑨ Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011, in press.
- ⑩ Hirota M, Tsuda M, Tsuji Y, et al. Perfusion computed tomography findings of autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2011, (in press).
- ⑪ Hayashi D, Kawakami K, Ito K, Shimokawa H, Tachi M. Extracorporeal shock-wave therapy enhanced wound healing in a mice of STZ-induced diabetes. 投稿準備中.

## 2. 学会発表

- ⑫ 廣田衛久, 津田雅視, 下瀬川徹. 自己免疫性膵炎患者の膵Perfusion CT. 第1回膵Perfusion CT画像研究会 (2010年4月21日、新潟) .
- ⑬ Ito K. Non-invasive revascularisation by cardiac shock wave therapy in chronic ischemia: Animal and clinical studies. World Congress of Cardiology 2010 (2010年6月16-19日, Beijing, China).
- ⑭ Hirota M, Satoh K, Masamune A, et al. Pancreatic perfusion analysis of autoimmune pancreatitis. 第14回国際膵臓学会・第41回日本膵臓学会 (2010年7月11-13日、福岡) .
- ⑮ Serizawa F, Ito K, Sato A, Shimokawa H. Non-invasive extracorporeal shock wave

therapy ameliorates walking ability in patients with peripheral artery disease and intermittent claudication. American Heart Association Scientific Session 2010 (2010年11月13-17日, Chicago, USA).

- ⑯ 館正弘, 林殿聡. 糖尿病性足壊疽に対する最新の形成外科治療. 第8回総合診療フォーラム (2010年12月11日、仙台) .
- ⑰ 館正弘, 林殿聡. 糖尿病足病変に伴う軟組織感染症とバイオフィルム. 第9回札幌ケア研究会 (2011年3月5日、札幌) .

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## II. 分担研究報告

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）  
分担研究報告書

### 狭心症に対する体外衝撃波治療

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内科学・教授  
研究分担者 伊藤 健太 東北大学大学院医学系研究科循環器先端医療開発学・准教授

#### 研究要旨

我が国では、人口の高齢化や生活の欧米化により心血管疾患患者数が増加しており、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加しつつある。そこで、低侵襲的で、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約10%）の衝撃波を培養血管内皮細胞に当てると、血管増殖因子の発現が亢進することを明らかにし、大型動物（ブタ）を用いた検討により、低出力の衝撃波を体外から虚血心筋に照射すると血管新生が促進されて心筋虚血が軽減されることを世界で初めて明らかにした。次いで、重症狭心症患者を対象とした臨床試験において、低出力体外衝撃波治療が心筋血流を改善し狭心症症状を改善することを世界で初めて明らかにした。さらに、二重盲検プラセボ対照試験において、低出力体外衝撃波治療がプラセボ治療に比べて有効であることを報告し、2010年7月には厚生労働省の高度医療に承認された。これら動物実験および臨床試験を通して、治療に伴う合併症や副作用は認めなかった。

#### A. 研究目的

我が国では、人口の高齢化や生活の欧米化により心血管疾患患者数が増加しており、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加しつつある。そのような症例の中には、従来の治療法では十分な治療効果が得られない症例や合併症のため治療法の選択肢が限定される症例も少なくない。また、重症例では、入院期間の延長が医療経済的にも国民の負担となっている。そこで、低侵襲的で、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約10%）の衝撃波を培養血管内皮細胞に当てると、血管増殖因子の発現が亢進することを明らかにし、大型動物（ブタ）を用いた検討により、低出力の衝撃波を体外から虚血心筋に照射すると血管新生が促進されて心筋虚血が軽減されることを世界で初めて明らかにした。次いで、重症狭心症患者を対象とした臨床試験において、低出力体外衝撃波治療が心筋血流を改善し狭心症症状を改善することを世界で初めて明らかに

した。これら動物実験および臨床試験を通して、治療に伴う合併症や副作用は認めなかった。

本研究では、狭心症に対する低出力体外衝撃波治療の臨床試験を行い、薬事承認に向けたデータ収集を加速することを目的とする。

#### B. 研究方法

##### ①二重盲検プラセボ比較試験

（対象）難治性の重症狭心症患者

（方法）衝撃波治療では、心筋虚血領域に低出力衝撃波（約0.1 mJ/mm<sup>2</sup>）を1カ所当たり200発、約50カ所照射。この治療を隔日で3回行う。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高度医療

（対象）難治性の重症狭心症患者

（方法）心筋虚血領域に低出力衝撃波（約0.1 mJ/mm<sup>2</sup>）を1カ所当たり200発、約50カ所照射。この治療を隔日で3回行う。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。

（倫理面への配慮）

本臨床試験は、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。また、解析データは全て匿名化されており、人権擁護上の配慮がなされている。

### C. 研究結果

①二重盲検プラセボ比較試験の結果、自覚症状や運動耐用量および心機能は、プラセボ治療の前後で有意な変化を認めなかったが、衝撃波治療前後では有意な改善を認めた(図1、2)。

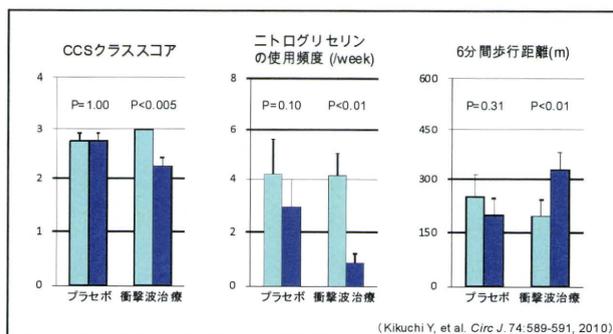


図1. 自覚症状と運動耐用量の改善

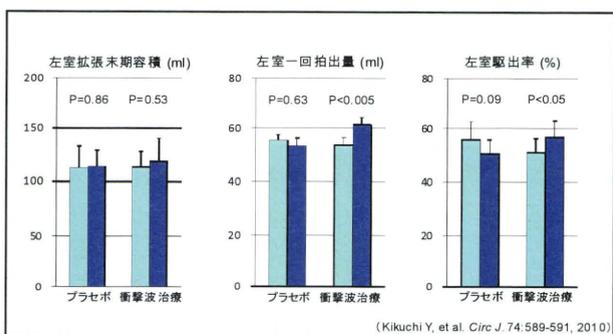


図2. 心機能の改善 (MRIによる評価)

②7月1日付けで、狭心症に対する低出力体外衝撃波治療が高度医療として承認され、10月から高度医療として狭心症症例の治療を行っている。本年度は、5名(うち4名が高度医療承認後)の新規症例に対して治療を行った。

### D. 考察

今までの研究結果から、低出力体外衝撃波治療により血管増殖因子の発現亢進を介して血管新生が促進され、心筋虚血が改善されていると考

えられる。今後さらに症例数を重ねることにより、薬事承認に向けたデータ収集を加速できると考えられる。

### E. 結論

低出力体外衝撃波治療は、難治性の重症狭心症患者に対する低侵襲で安全で有効性の高い治療法として期待される。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- ① Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, Shiroto T, Tsuburaya R, Aizawa K, Hao K, Fukumoto Y, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Yasuda S, Kuriyama S, Tsuji I, Shimokawa H. 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.
- ② Ito Y, Ito K, Shiroto T, Tsuburaya R, Gao JY, Takeda M, Fukumoto Y, Yasuda S, Shimokawa H. Cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo. *Coron Artery Dis.* 21:304-311, 2010.
- ③ 伊藤健太, 下川宏明. 体外衝撃波を用いた非侵襲性血管新生治療. *日内学雑誌* 99:188-194, 2010.
- ④ Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011, in press.

#### 2. 学会発表

- ③ Ito K. Non-invasive revascularisation by cardiac shock wave therapy in chronic ischemia: Animal and clinical studies. World Congress of Cardiology 2010 (2010年6月16-19日, Beijing, China).

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 急性心筋梗塞に対する体外衝撃波治療

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内科学・教授  
研究分担者 伊藤 健太 東北大学大学院医学系研究科循環器先端医療開発学・准教授

### 研究要旨

急性心筋梗塞の死亡率は、冠動脈インターベンションの発達により減少傾向にあるが、慢性期に左室リモデリングが進行して心不全増悪を来す症例も少なくない。そのため、新しい治療法の開発が望まれている。我々は、低出力（結石破碎治療に用いる出力の約10%）の衝撃波を培養血管内皮細胞に当てると、血管増殖因子の発現が亢進することを明らかにし、ブタ慢性心筋虚血モデルおよび重症狭心症患者において、低出力体外衝撃波治療が心筋虚血や自覚症状を改善することを世界で初めて明らかにした。さらに、我々は、ブタ心筋梗塞モデルにおいて、急性心筋梗塞発症後の急性期に低出力体外衝撃波治療を行うと、慢性期の左室リモデリングを抑制できることを明らかにした。そこで、本研究では、低出力体外衝撃波治療を急性心筋梗塞患者において慢性期の左室リモデリングを抑制できるか検討することを目的とする。

### A. 研究目的

我が国では、高齢化社会や生活の欧米化により、動脈硬化性疾患が増加しており、生命予後・生活の質(QOL)の悪化、医療費増加の原因となっている。これらの動脈硬化性疾患に対して、薬物療法・冠動脈インターベンション・バイパス手術などが行われてきたが、特に急性心筋梗塞後の慢性心不全患者においては、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例が増えている。

急性心筋梗塞発症早期に冠動脈インターベンションを受けると太い閉塞血管は再開通するが、梗塞周囲領域では、組織の浮腫などのため微小血管の血流が改善せず梗塞範囲拡大の一因となっている。心筋梗塞発症後しばらくの間は、残存心筋が低下した心ポンプ機能を代償しようとするが、慢性期には残存心筋の収縮力も低下し心臓が拡大して重症心不全へと進行する例が認められる。このような末期心不全となった患者に対しては、左室補助循環装置もしくは心臓移植のみが最終的な治療法であり、かつそれらの治療の適応症例は極めて限られているのが現状である。そのため、新しい治療法の開発が望まれている。

我々は、低出力（結石破碎治療に用いる出力の約10%）の衝撃波を培養血管内皮細胞に当てると、血管増殖因子の発現が亢進することを明らかにし、大型動物（ブタ）を用いた検討により、低出力の衝撃波を体外から虚血心筋に照射すると血管新生が促進されて心筋虚血が軽減されること

を世界で初めて明らかにした。次いで、重症狭心症患者を対象とした臨床試験において、低出力体外衝撃波治療が心筋血流を改善し狭心症症状を改善することを世界で初めて明らかにした。これら動物実験および臨床試験を通して、治療に伴う合併症や副作用は認めなかった。さらに、我々は、大型動物（ブタ）心筋梗塞モデルを用いた基礎的研究において、急性心筋梗塞発症後の急性期に本治療法を行うと、慢性期の心機能増悪を抑制する効果があり、かつ安全であることを示す結果を得た。そこで、本研究では、低出力体外衝撃波治療を急性心筋梗塞患者において慢性期の左室リモデリングを抑制できるか検討することを目的とする。

### B. 研究方法

（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。

（倫理面への配慮）

本臨床試験は、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。また、解析データ

は全て匿名化されており、人権擁護上の配慮がなされている。

### C. 研究結果

本年度は、新規症例1例に対して治療を行った。有害事象を認めず、安全性が示唆された。今後、新規症例の登録を継続する（現在までの症例数は6例）。

### D. 考察

低出力体外衝撃波治療により、血管増殖因子の発現亢進を介してリンパ管新生が促進され、リンパ浮腫が軽減したと考えられる。本研究により、リンパ浮腫に対する低出力体外衝撃波治療の有効性および安全性が示唆された。

### E. 結論

低出力体外衝撃波治療は、急性心筋梗塞患者に対する低侵襲で安全で有効性の高い治療法として期待される。今後、検討を重ねる。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- ① Ito Y, Ito K, Shiroto T, Tsuburaya R,

Gao JY, Takeda M, Fukumoto Y, Yasuda S, Shimokawa H. Cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo. *Coron Artery Dis.* 21:304-311, 2010.

- ② 伊藤健太, 下川宏明. 体外衝撃波を用いた非侵襲性血管新生治療. *日内学雑誌* 99:188-194, 2010.

#### 2. 学会発表

- ③ Ito K. Non-invasive revascularisation by cardiac shock wave therapy in chronic ischemia: Animal and clinical studies. World Congress of Cardiology 2010 (2010年6月16-19日, Beijing, China).

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 慢性心不全に対する体外衝撃波治療

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内科学・教授  
研究分担者 伊藤 健太 東北大学大学院医学系研究科循環器先端医療開発学・准教授

### 研究要旨

私達は、虚血性心不全（ブタ慢性虚血モデルおよび重症狭心症患者）において、低出力の衝撃波を体外から虚血心筋に照射すると、血管新生が効率よく誘導されて心筋虚血が改善することを既に論文報告してきた。近年、非虚血性心不全においても、心筋細胞の容積増大による相対的な虚血が心不全発症に関与しているとの報告が相次いでいることから、非虚血性心不全においても、血管新生療法が心不全の改善をもたらすことが期待される。本研究では、上記の背景をもとに、非虚血性の慢性心不全モデルを用いて、低出力体外衝撃波治療による心不全改善効果とその分子機序の解明を目的とする。

Dahl食塩感受性高血圧ラットを用いた慢性心不全モデルモデルに8週齢から高食塩食を摂取させ、身体所見や心エコー検査により心機能が低下した慢性心不全の病態であることを確認した上で、無作為に衝撃波治療群と対照群の2群に振り分け、麻酔下に、週3回の衝撃波治療群を1～4セット行った。低出力体外衝撃波治療により心機能低下が抑制される傾向を認めた。現在、衝撃波治療の治療開始時期や治療回数を変えることにより、最適な治療プロトコルを検討している。

### A. 研究目的

我が国では、高齢化や食生活の欧米化により、慢性心不全患者が大幅に増加しつつある。患者数の増加は、国民の生命予後や生活の質を悪化させ、活力ある社会の実現に障害となり、医療費増加の大きな原因にもなっている。また重症例も増加しており、最重症例は、左室補助循環装置(LVAS)植込下で心移植待機を強いられている。しかし心移植実施件数が少ない現状では、平均で2年近い移植待機期間中に死亡する例も少なくなく、医学的・社会的に大きな問題となっており、新しい治療法の開発が期待されている。

慢性心不全の原因として、虚血性と非虚血性の2つがある。近年、非虚血性心不全においても、心筋細胞の容積増大による相対的な虚血が心不全発症に関与しているとの報告が相次いでいることから、非虚血性心不全においても、血管新生療法が心不全の改善をもたらすことが期待される。

我々は、低出力体外衝撃波を用いた非侵襲性血管新生療法を開発した。尿路結石破碎治療に用いられる出力の約10%という低出力の衝撃波を体外から虚血心筋に照射すると、血管新生が効率よく誘導され心筋虚血が著明に改善されることを、大型動物（ブタ）慢性虚血モデル、重

症狭心症患者、ブタ急性心筋梗塞モデル、ウサギ下肢虚血モデルにおいて、世界で初めて論文発表してきた。さらに、これらの研究成果に基づき、東北大学病院において、重症狭心症、急性心筋梗塞、および下肢閉塞性動脈硬化症の患者を対象に、低出力体外衝撃波を用いた非侵襲性血管新生療法の臨床試験を行っている。

本研究では、低出力体外衝撃波治療の慢性心不全への適応について、有効性・安全性を評価することを目的とする。

### B. 研究方法

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、心不全モデル作成する。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。この治療を1クールとして、治療を1～4クール行い、最適な治療プロトコルの検討を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、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。

### C. 研究結果

心不全発症早期から週3回隔週で計4週間、低出

力体外衝撃波治療を行うことにより、心機能低下の抑制効果を認めた(図)。現在、最適な治療プロトコルの検討を行っている。

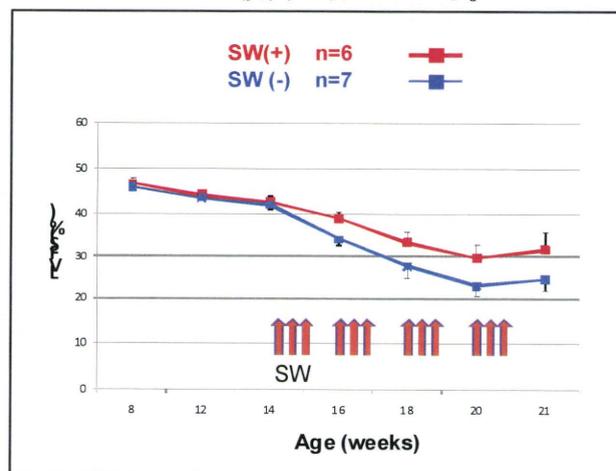


図. 心不全ラットにおける心機能低下の抑制

低出力体外衝撃波治療に伴う明らかな有害事象は認めなかった。

#### D. 考察

低出力体外衝撃波治療による血管新生作用により、慢性心不全に伴う心筋組織の相対的虚血が軽減することにより、心機能低下が抑制された可能性が考えられる。他のメカニズムとして、

抗炎症作用や抗アポトーシス作用の関与も示唆される。今後、最適な治療プロトコルを明らかにする必要がある。

#### E. 結論

低出力体外衝撃波治療は、慢性心不全に対しても有効である可能性が示唆された。今後、さらなる検討が必要と考えられる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ① 伊藤健太, 下川宏明. 体外衝撃波を用いた非侵襲性血管新生治療. *日内学雑誌* 99:188-194, 2010.
- ② Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011, in press.

##### 2. 学会発表

- ③ Ito K. Non-invasive revascularisation by cardiac shock wave therapy in chronic ischemia: Animal and clinical studies. World Congress of Cardiology 2010 (2010年6月16-19日, Beijing, China).

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 閉塞性動脈硬化症に対する体外衝撃波治療

研究分担者 佐藤 成 東北大学大学院医学系研究科先進外科学・講師  
研究分担者 後藤 均 東北大学病院移植再建内視鏡外科・助教  
研究分担者 赤松 大二朗 東北大学病院移植再建内視鏡外科・助教

### 研究要旨

高齢化社会や食生活の欧米化に伴い、動脈硬化性疾患患者数が急増している。下肢閉塞性動脈硬化症患者数の治療には、薬物療法、運動療法、バイパス手術やカテーテル治療による血行再建術が行われているが、症状出現時に既に重症化している症例や併存疾患のため血行再建術を行うリスクが高い症例なども多く、下肢切断に至る例も少なくない。一方、低出力の衝撃波を体外から虚血組織に照射すると血管新生が促進されることが報告されており、ウサギ下肢虚血モデルを用いた検討において、下肢血流改善効果および安全性も確認されている。そこで、本研究では、下肢閉塞性動脈硬化症に対する低出力体外衝撃波治療の有効性・安全性を検討している。初期17例の結果では、低出力体外衝撃波治療により、最大歩行距離の改善を認めた。また、治療に伴う合併症や副作用は認めなかった。今後症例数を増やした上で、解析を行うとともに、高度医療への申請を目指す。

### A. 研究目的

先進国では、高齢化社会や食生活の欧米化に伴い、動脈硬化性疾患患者数が急増している。下肢閉塞性動脈硬化症患者数の治療には、薬物療法、運動療法、バイパス手術やカテーテル治療による血行再建術が行われているが、症状出現時に既に重症化している症例や併存疾患のため血行再建術を行うリスクが高い症例なども多く、下肢切断に至る例も少なくない。研究代表者の下川らは、低出力の衝撃波を体外から虚血組織に照射すると、血管新生が促進されることを報告した。そして、ブタ慢性虚血モデルおよび狭心症患者において、低出力体外衝撃波治療が、心筋血流や心機能、自覚症状を改善することを報告した。さらに、ウサギ下肢虚血モデルを用いた検討において、下肢血流改善効果および安全性も確認している。本研究では、下肢閉塞性動脈硬化症患者において、低出力体外衝撃波治療の有効性・安全性を評価することを目的とする。

### B. 研究方法

（対象）間歇性跛行を有する下肢閉塞性動脈硬化症患者（20例；年齢制限なし）

（方法）跛行肢に低出力衝撃波を1カ所当たり200発、40カ所、週3回3週間照射する。治療開始から4・8・12週間後、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、本治療

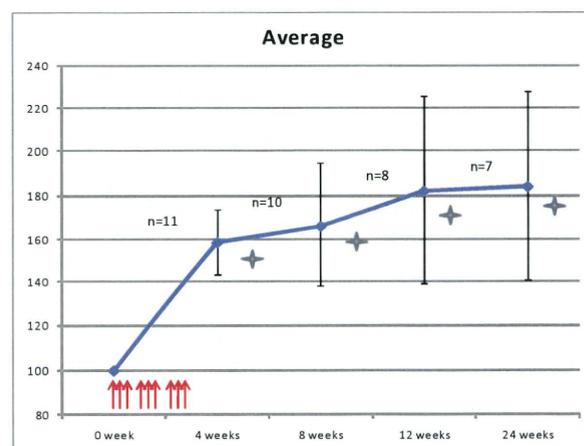
の効果を評価する。

（倫理面への配慮）

本臨床試験は、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。また、解析データは全て匿名化されており、人権擁護上の配慮がなされている。

### C. 研究結果

本年度は、新規症例6例に対して治療を行った。低出力体外衝撃波治療により、最大歩行距離の改善を認め、その効果は24週目まで持続していた



（図1）。

図1 最大歩行距離の変化 (%)

主観的歩行能力評価 (WIQ: walking impairment questionnaire) では、衝撃波照射後に歩行時の痛み、歩行距離、歩行スピードにおいて有意な改善が得られた(図2)。

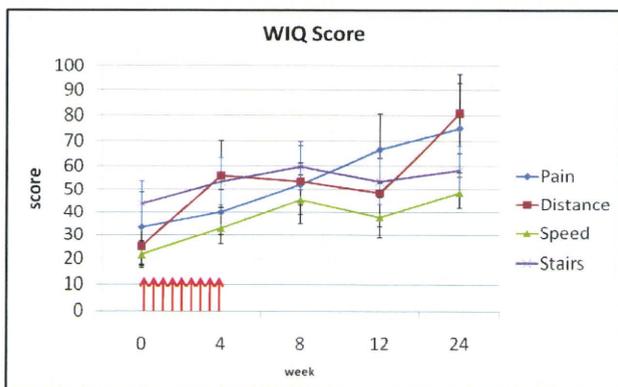


図2 WIQスコアの変化

近赤外分光法による歩行時の下腿筋内ヘモグロビン酸素飽和度モニターでは、回復時間が有意に短縮し、客観的な歩行能力の向上が確認できた(図3)。

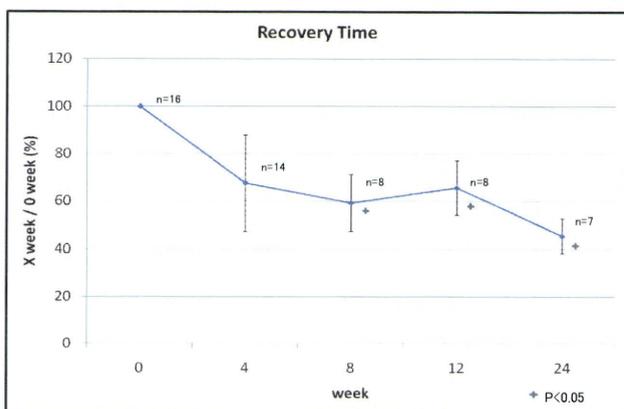


図3 酸素飽和度回復時間の変化

治療に伴う合併症や副作用は認めなかった。

#### D. 考察

低出力体外衝撃波治療による血管拡張作用および血管新生作用により、最大歩行距離が延長したと考えられる。また、安全性も示唆された。

今後、さらなる症例数の増加が必要と考えられる。

#### E. 結論

低出力体外衝撃波治療は、閉塞性動脈硬化症患者に対する低侵襲で安全で有効性の高い治療法として期待される。2011年度中に症例のエントリーを終えて、解析を進め、2011～2012年度の高度医療申請を目指す。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ① Akamatsu D, Sato A, Goto H, Watanabe T, Hashimoto M, Shimizu T, Sugawara H, Sato H, Nakano Y, Miura T, Zukeran T, Serizawa F, Hamada Y, Tsuchida K, Tsuji I, Satomi S. Nitroglycerin-mediated vasodilatation of the brachial artery may predict long-term cardiovascular events irrespective of the presence of atherosclerotic disease. *J Atheroscler Thromb.* 17:1266-74, 2010.
- ② Akamatsu D, Fujishima F, Sato A, Goto H, Watanabe T, Hashimoto M, Shimizu T, Sugawara H, Miura T, Zukeran T, Serizawa F, Hamada Y, Tsuchida K, Satomi S. Inflammatory popliteal aneurysm. *Ann Vasc Surg.* 2011 (in press).
- ③ Serizawa F, Ito K, Matsubara M, Sato A, Shimokawa H, Satomi S. Extracorporeal shock wave therapy induces therapeutic lymphangiogenesis in a rat model of secondary lymphoedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011 (in press).

##### 2. 学会発表

- ④ Serizawa F, Ito K, Sato A, Shimokawa H. Non-invasive extracorporeal shock wave therapy ameliorates walking ability in patients with peripheral artery disease and intermittent claudication. American Heart Association Scientific Session 2010 (2010年11月13-17日, Chicago, USA).

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## リンパ浮腫に対する体外衝撃波治療

研究分担者 佐藤 成 東北大学大学院医学系研究科先進外科学・講師  
研究分担者 後藤 均 東北大学病院移植再建内視鏡外科・助教  
研究分担者 赤松 大二朗 東北大学病院移植再建内視鏡外科・助教

### 研究要旨

リンパ浮腫は、外科手術時のリンパ節郭清により上肢や下肢に著明な浮腫を来す疾患で、生活の質（QOL）を著しく低下させるが、有効性の高い治療法がないのが現状である。高齢化社会や食生活の欧米化に伴い、動脈硬化性疾患患者数が急増している。一方、低出力の衝撃波を体外から虚血組織に照射すると血管新生が促進されることが報告されており、狭心症患者やウサギ下肢虚血モデルを用いた検討において、組織血流の改善効果および安全性が確認されている。リンパ管細胞は、血管と発生起源が同じであることから、低出力体外衝撃波治療によりリンパ管新生も促進されることが期待される。そこで、本研究では、リンパ浮腫に対する低出力体外衝撃波治療の有効性・安全性を検討している。

ラット尾リンパ浮腫モデルを用いて検討したところ、低出力体外衝撃波治療により、リンパ浮腫の軽減を認めた。また血管増殖因子（VEGF-Cおよびb-FGF）の発現亢進、リンパ管新生の促進を認めた。一方、低出力体外衝撃波治療に伴う組織傷害は認めなかった。低出力体外衝撃波治療は、リンパ浮腫患者に対する低侵襲で安全で有効性の高い治療法として期待される。今後、倫理委員会へ臨床試験の申請を行う。

### A. 研究目的

リンパ浮腫は、外科手術に伴いリンパ節を摘出した患者に認められる術後合併症である。上肢や下肢に著明な浮腫を認めるため、生活の質（QOL）を著しく低下させるが、有効性の高い治療法がないのが現状である。

研究代表者の下川らは、低出力の衝撃波を体外から虚血組織に照射すると、血管増殖因子の発現が亢進して血管新生が促進されることを報告した。そして、ブタ慢性虚血モデル、ブタ急性心筋梗塞モデル、ウサギ下肢虚血モデル、および狭心症患者において、低出力体外衝撃波治療が血管新生を促進して組織血流を改善することを報告してきた。一方、リンパ管細胞は、血管と発生起源が同じであることから、低出力体外衝撃波治療によりリンパ管新生が促進されることが期待される。

本研究では、ラット尾リンパ浮腫モデルにおいて、低出力体外衝撃波治療の有効性・安全性を評価することを目的とする。

### B. 研究方法

ラット尾の近位部を全周性に長さ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。術後3日目から隔日で4回、創部に低出力衝撃波を照射。尾の容積、リンパ管増殖因子の発現、リンパ管新生などの評価を経時的に行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、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。また、今後計画されている臨床試験については、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取得する。また、解析データは全て匿名化し、人権擁護上の配慮を行う。

### C. 研究結果

低出力体外衝撃波治療により、リンパ浮腫の軽減を認めた（図1）。

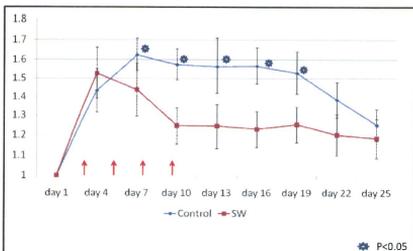


図1 ラット尾リンパ浮腫モデルにおける体積変化

浮腫の軽減に加えて、ICGクリアランスも衝撃波治療により有意な改善が見られた。また、リンパ管増殖因子（VEGF-Cおよびb-FGF）の発現亢進（図2）、リンパ管新生の促進を認めた（図3）。

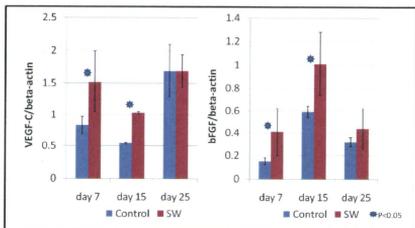


図2 VEGF-Cおよびb-FGF発現

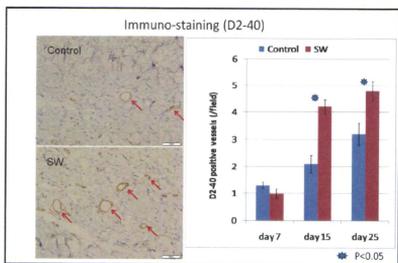


図3 D2-40抗体による免疫染色

低出力体外衝撃波治療に伴う組織傷害は認めなかった。

## D. 考察

低出力体外衝撃波治療により、血管増殖因子の発現亢進を介してリンパ管新生が促進され、リンパ浮腫が軽減したと考えられる。本研究により、リンパ浮腫に対する低出力体外衝撃波治療の有効性および安全性が示唆された。

## E. 結論

低出力体外衝撃波治療は、リンパ浮腫患者に対する低侵襲で安全で有効性の高い治療法として期待される。今後、倫理委員会へ臨床試験の申請を行う。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ① Akamatsu D, Sato A, Goto H, Watanabe T, Hashimoto M, Shimizu T, Sugawara H, Sato H, Nakano Y, Miura T, Zukeran T, Serizawa F, Hamada Y, Tsuchida K, Tsuji I, Satomi S. Nitroglycerin-mediated vasodilatation of the brachial artery may predict long-term cardiovascular events irrespective of the presence of atherosclerotic disease. *J Atheroscler Thromb*. 17:1266-74, 2010.
- ② Akamatsu D, Fujishima F, Sato A, Goto H, Watanabe T, Hashimoto M, Shimizu T, Sugawara H, Miura T, Zukeran T, Serizawa F, Hamada Y, Tsuchida K, Satomi S. Inflammatory popliteal aneurysm. *Ann Vasc Surg*. 2011 (in press).
- ③ Serizawa F, Ito K, Matsubara M, Sato A, Shimokawa H, Satomi S. Extracorporeal shock wave therapy induces therapeutic lymphangiogenesis in a rat model of secondary lymphoedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011 (in press).

### 2. 学会発表

- ④ Serizawa F, Ito K, Sato A, Shimokawa H. Non-invasive extracorporeal shock wave therapy ameliorates walking ability in patients with peripheral artery disease and intermittent claudication. American Heart Association Scientific Session 2010 (2010年11月13-17日, Chicago, USA).

## H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

## 難治性皮膚潰瘍に対する体外衝撃波治療

研究分担者 館 正弘 東北大学大学院医学系研究科形成外科学・教授

### 研究要旨

難治性皮膚潰瘍は、何らかの原因によって創傷治癒過程が進行しなくなった創傷をいう。その主因として、血流障害と感染が挙げられている。一方、低出力の衝撃波を体外から虚血組織に照射すると血管新生が促進されることが報告されている。そこで、低出力体外衝撃波治療を難治性皮膚潰瘍に応用して、組織の虚血を改善することにより、創傷治癒が促進されるか検討している。STZ誘発糖尿病マウスの背側皮膚に作成した潰瘍創に対して、創作成3日目に低出力衝撃波治療を行ったところ、衝撃波治療群において、対照群と比べて、創傷治癒が促進される結果を得た。現在、機序解明のための組織学的検討を行うとともに、臨床試験開始に向けて、倫理委員会へ申請中である。

### A. 研究目的

通常の創傷は2週間以内に治癒するが、難治性皮膚潰瘍は、何らかの原因によって創傷治癒過程が進行しなくなった創傷をいう。その主因として、血流障害と感染が挙げられている。

研究代表者の下川らは、低出力の衝撃波を体外から虚血組織に照射すると、血管新生が促進されることを報告した。そして、ブタ慢性虚血モデル、狭心症患者、ウサギ下肢虚血モデルにおいて、低出力体外衝撃波治療が、組織血流や心機能を改善することを報告している。

本研究では、STZ誘発糖尿病モデルであるマウスの背部に作製した慢性皮膚潰瘍に対して、低出力体外衝撃波治療の有効性・安全性を評価することを目的とする。また、臨床試験開始に向けた準備を進める。

### B. 研究方法

成熟雄マウス（7～8週齢、体重24～25g）にSTZ 150mg/kgマウス（0.15mg/g）投与。投与9日後に血糖値が300mg/dl以上のマウスをSTZ誘発糖尿病マウスとし、ネンプタール（40mg/kg）麻酔下で、マウス背部周囲を広く剃毛したのち、直径8mmのデルマパンチを用いて背側皮膚に潰瘍創を1か所作成する。潰瘍創はポリウレタンフィルムにて閉鎖環境におく。創作成3日目に、衝撃波治療群と対照群に振り分け、ネンプタール麻酔下に創傷に対して低出力体外衝撃波治療を行う。照射は創1ヶ所あたり毎秒4発で100発、0.25mJ/mm<sup>2</sup>の強さで行う。照射後3日目と10日目にエーテル深麻酔により安楽死させた後、組織をサンプリングし、組織学的・生化学的検討

を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、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。また、今後計画されている臨床試験については、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取得する。また、解析データは全て匿名化し、人権擁護上の配慮を行う。

### C. 研究結果

対照群と比べて、衝撃波治療群では、創の縮小が有意に促進された（図1、2）。また、また、同群に血管新生に関連したサイトカインであるVEGFおよびeNOSの発現をmRNAレベルで確認している（図3、4）。現在、機序解明のため、組織学的・生化学的検討を進めている。

### D. 考察

低出力体外衝撃波治療により、血管増殖因子の発現亢進を介して血管新生が促進され、創傷治癒が促進されたと考えられる。本研究により、難治性皮膚潰瘍に対する低出力体外衝撃波治療の有効性および安全性が示唆された。

### E. 結論

低出力体外衝撃波治療は、難治性皮膚潰瘍に対する低侵襲で安全で有効性の高い治療法として期待される。現在、臨床試験開始に向けて、倫理委員会へ申請中である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① 古和田雪、館正弘. 創傷治療に対する物理療法の効果. *理学療法学会誌*. 37:618-621, 2010
- ② 館正弘. 慢性創傷における細菌感染の考え方. *日本下肢救済・足病学会誌*. 2:87-92, 2010.
- ③ Hayashi D, Kawakami K, Ito K, Shimokawa H, Tachi M. Extracorporeal shock-wave therapy enhanced wound healing in a mice of STZ-induced diabetes. 投稿準備中.

2. 学会発表

- ④ 館正弘, 林殿聡. 糖尿病性足壊疽に対する最新の形成外科治療. 第8回総合診療フォーラム (2010年12月11日、仙台).
- ⑤ 館正弘, 林殿聡. 糖尿病足病変に伴う軟組織感染症とバイオフィーム. 第9回札幌トケア研究会 (2011年3月5日、札幌).

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

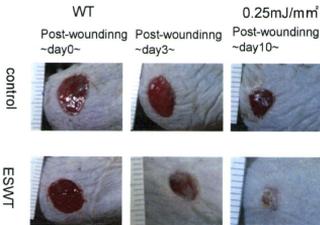


図 1. 肉眼写真

The ratio of Wound closer

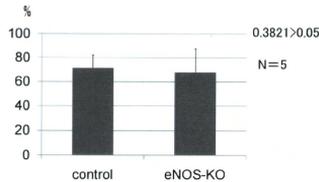


図 2. 創縮小率

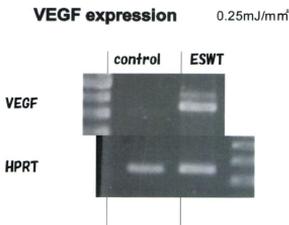


図 3. RNA 発現レベル (VEGF)

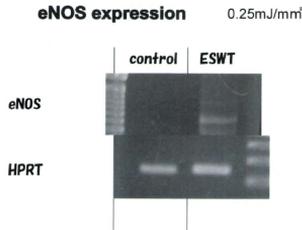


図 4. RNA 発現レベル (eNOS)

## 慢性膵炎に対する体外衝撃波治療

研究分担者 下瀬川 徹 東北大学大学院医学系研究科消化器病態学・教授  
研究分担者 廣田 衛久 東北大学病院消化器内科・助教

### 研究要旨

慢性膵炎は非可逆進行性の疾患であり、終末期には膵内外分泌不全となり、膵性糖尿病を発病し著しく生活の質（QOL）が障害される。その病態には、膵組織の虚血が関与していることが知られている。一方、低出力の衝撃波を体外から虚血組織に照射すると血管新生が促進されることが報告されている。そこで、本研究では、低出力体外衝撃波治療を慢性膵炎に応用し、組織の虚血を改善することにより、特に内分泌障害を改善させることができな動物モデルを用いて検討している。

### A. 研究目的

慢性膵炎は非可逆進行性の疾患であり、終末期には膵内外分泌不全となり、消化吸収障害や、膵性糖尿病を発病し著しく生活の質（QOL）が障害される。原因についてはアルコール多飲などの環境要因とともに、何らかの遺伝的素因が強く関与すると考えられているが、未だに良く分かっていない。有病患者数は人口10万人あたり36.9人で徐々に増加傾向である。自覚症状として難治性腹痛を認めることが多く、薬物治療（消化酵素剤、鎮痛薬、麻薬など）、内視鏡治療、外科治療などが試みられているが未だ満足できる治療成績に至っていない。

研究代表者の下川らは、低出力の衝撃波を体外から虚血組織に照射すると、血管新生が促進されることを報告した。そして、ブタ慢性虚血モデル、狭心症患者、ブタ急性心筋梗塞モデル、ウサギ下肢虚血モデルにおいて、低出力体外衝撃波治療が、組織血流を改善することを報告している。慢性膵炎の病態の一部には、膵組織の虚血が関与することが広く知られていることから、この虚血が疼痛や内分泌障害（内分泌細胞の脱落）に関与する可能性がある。本研究では、低出力体外衝撃波治療を慢性膵炎に応用し、組織の虚血を改善することにより、特に内分泌障害を改善させることができな動物モデルを用いて検討することを目的とする。

また、現在まで膵血流の定量的な評価法に対する報告は少なく、その確立は必須である。膵Perfusion CTは既に臨床応用されているが、現在のところ主に膵腫瘍の血流評価に限定されて用いられており、膵血流と膵内外分泌機能の相関を検討した報告はなされていない。我々は、

Perfusion CTを用いて膵血流の定量的な評価法を確立し、かつ膵炎に伴う膵血流の変化や、膵機能との関係についても検討を行う。

### B. 研究方法

慢性膵炎とそれに伴う糖尿病を自然発症するWister系Bonn/Kobori (WBN/Kob) ラットを用いる。このラットは雄のみに100%の頻度で慢性膵炎が発症し、2ヵ月齢の時点で膵組織の虚血、膵管の慢性膵炎による変化を起こし、生後9ヵ月までに全ての雄WBN/Kobラットは糖尿病を発症する。2ヵ月齢のWBN/Kobラットに対して、ペントバルビタール腹腔内投与による麻酔下に、3週おきに週3回低出力衝撃波を2000発、膵臓に照射する。対照群では麻酔のみを行い、衝撃波治療は行わない（衝撃波治療群、対照群、各n=10）。これを1年間継続し9～14ヵ月齢まで行う。その間、1ヵ月に1回治療時に採血を行い、血糖値、IRI（血中インスリン濃度）を測定する。さらに、安楽死させた後、組織をサンプリングし、組織学的・生化学的検討を行う。

膵Perfusion CTに用いたPerfusion CT装置はSiemens社製のSomatome Definition、64列MDCT。解析法は0ne Compartment法により、パラメータとして $F_t$ 値（pancreatic volumetric blood flow）、 $V_0$ 値（pancreatic volume of distribution）、 $\tau$ 値（blood transit time）を検討する。膵外分泌機能はPFDT試験を用い、膵内分泌機能はグルカゴン負荷試験により評価した。対象は膵炎患者とした。また、WBN/kobラットの衝撃波治療前後でラット膵のPerfusion CTを行って、血流改善の評価を行う。

（倫理面への配慮）