

201114019A

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

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 下川 宏明

平成24 (2012) 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	9
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	11
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	13
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	15
佐藤成、後藤均、赤松大二郎	
5. リンパ浮腫に対する体外衝撃波治療	17
佐藤成、後藤均、赤松大二郎	
6. 難治性皮膚潰瘍に対する体外衝撃波治療	19
館正弘	
7. 慢性膀胱炎に対する体外衝撃波治療	21
下瀬川徹、廣田衛久	
8. 脊髄損傷に対する体外衝撃波治療	23
井樋栄二、小澤浩司	
9. 糸球体腎炎に対する体外衝撃波治療	26
伊藤貞嘉、清元秀泰、森建文	
10. 急性腎障害に対する体外衝撃波治療	28
伊藤貞嘉、森建文	
11. 肝硬変に対する体外衝撃波治療	31
川岸直樹、赤松順寛、中野徹	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	33
IV. 研究成果の刊行物・別刷	37

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

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、人口の高齢化や食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約10%）の衝撃波を用いた低侵襲性血管新生療法（「低出力体外衝撃波治療法」）を開発し、重症狭心症などにおいて、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。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対する臨床試験を進めるとともに、他疾患への臨床応用を進める。さらに、本治療法の適応疾患拡大を目指した動物実験を進める。【結果】（I）臨床試験：狭心症に対する低出力体外衝撃波治療を、高度医療として行った。急性心筋梗塞および閉塞性動脈硬化症に対する臨床試験は症例数を重ね、さらに、難治性皮膚潰瘍に対する臨床試験を新たに開始した。（II）動物実験：リンパ浮腫、難治性皮膚潰瘍、脊髄損傷、急性腎障害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、順次、学会・論文発表を行っている。さらに、慢性心不全、慢性膵炎、糸球体腎炎、肝硬変に対する効果も検討中である。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を得ている。【結論】本研究により、多くの基礎研究および臨床試験が進み、低出力体外衝撃波治療の実用化に向けた拠点が形成されたといえる。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ことで、数多くの利点がある。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
 井樋栄二 東北大学大学院医学系研究科・教授
 小澤浩司 東北大学大学院医学系研究科・准教授
 伊藤貞嘉 東北大学大学院医学系研究科・教授
 森建文 東北大学大学院医学系研究科・准教授
 清元秀泰 東北大学東北メディカル・バンク機構・教授
 川岸直樹 東北大学病院・准教授
 赤松順寛 東北大学病院・助教
 中野徹 東北大学病院・助教

A. 研究目的

我が国では、人口の高齢化や食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約10%）の衝撃波を用いた低侵襲性血管新生療法を開発し、重症狭心症などにおいて、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。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。

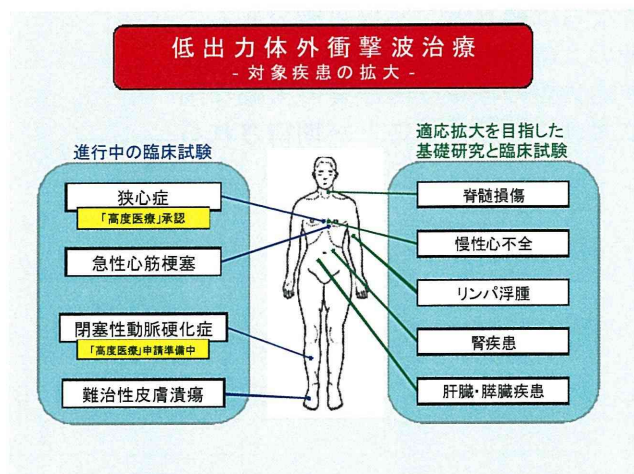


図1. 進行中の臨床試験と今後の適応拡大

B. 研究方法

本研究は (I) 臨床試験 と (II) 適応拡大を目指した基礎研究・臨床試験から成る (図1, 図2)。個々の研究内容の詳細については、分担研究報告書に詳述する。



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

個々の研究内容の結果については、分担研究報告書に詳述する。

I. 臨床試験

1. 重症狭心症

本年度は、高度医療として、5名の新規症例に対して治療を行った。

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、3名の新規症例に対して治療を行った。12症例 (19肢) の半年間のフォローアップ

データをまとめて、論文投稿し採択された。現在、高度医療申請の準備を行っている。

4. 難治性皮膚潰瘍

H24年3月から臨床試験を開始した。本年度は、1名の新規症例に対して治療を行った。

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

ラット慢性心不全モデルにおいて、心不全発症早期に低出力体外衝撃波治療を行うことにより、突然死の抑制効果を認めた。

2. リンパ浮腫

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により、リンパ管新生の促進、リンパ浮腫の軽減を認めた。一方、組織傷害などの副作用は認めなかった。今後、リンパ浮腫患者に対する臨床試験の計画を倫理委員会へ申請する。

3. 難治性皮膚潰瘍

糖尿病マウスを用いた皮膚潰瘍モデルにおいて、低出力体外衝撃波治療により、VEGFおよびeNOSの発現亢進、創縮小の促進を認めた。一方、組織傷害などの副作用は認めなかった。これらの結果をもとに、本年度、難治性皮膚潰瘍患者を対象とした臨床試験を開始した。

4. 慢性膵炎

慢性膵炎自然発症ラットにおいて、低出力体外衝撃波治療の効果を、血糖値・血中インスリン値・リパーゼ値・トリプシン値で検討したが、対照群との間に差を認めなかった。

5. 脊髄損傷

ラット脊髄損傷モデルにおいて、低出力体外衝撃波治療により、VEGFおよびBDNFの発現亢進、神経機能の改善効果を認めた。

6. 糸球体腎炎

ラットThy1腎炎モデルにおいては、低出力体外衝撃波治療による炎症細胞浸潤の抑制効果は認めなかった。

7. 急性腎障害

ラット腎虚血再灌流モデルにおいて、低出力体外衝撃波治療が、急性腎障害に対して保護的に働く可能性が示唆された。

8. 肝硬変

ラット健康肝およびラット薬剤性肝硬変モデルにおいて、低出力体外衝撃波治療の効果について、組織学的検討を行っている。

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、臨床試験に関しては、既に高度医療承認を得ている狭心症に続き、閉塞性動脈

硬化症についても、高度医療申請の準備中である。また、難治性皮膚潰瘍に対する研究は、基礎研究の結果をもとに、臨床試験を開始した。リンパ浮腫に対する臨床試験も計画中である。基礎研究で有効性を認めた疾患については、臨床試験への発展を検討していく。今後も、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、血管新生促進作用など様々な機序を介して、虚血性心血管疾患をはじめとした多くの疾患で有効性・安全性を認めた。本治療法は、低侵襲であり、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 Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs*. 11:295-302, 2011.
- ② 伊藤健太、下川宏明：薬物治療無効、血行再建不相当患者に残された治療は何か？、小室一成、横井宏佳、山下武志、楽木宏美（編）、EBM循環器疾患の治療（2012-2013）、pp. 125-130、2012.
- ③ 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*. 25: 698.e13-698.e16, 2011.
- ④ 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*. 42: 254-260, 2011.
- ⑤ Serizawa F, Ito K, Kawamura K, Tsuchida K, Hamada Y, Zukeran T, Shimizu T, Akamatsu D, Hashimoto M, Goto H, Watanabe T, Sato A, Shimokawa H, Satomi S. Extracorporeal Shock Wave Therapy Improves the Walking Ability of Patients With Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication. *Circ J*. 2012 (in press).
- ⑥ Hirota M, Tsuda M, Tsuji Y, Kanno A, Kikuta K, Kume K, Hamada S, Unno J, Ito

H, Ariga H, Chiba T, Masamune A, Satoh K, Shimosegawa T. Perfusion computed tomography findings of autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 49;1295-1301, 2011.

2. 学会発表

- ① 伊藤愛剛, 伊藤健太, 菊地翼, 羽尾清貴, 円谷隆治, 相澤健太郎, 高橋潤, 武田守彦, 中山雅晴, 松本泰治, 高木祐介, 福本義弘, 安田聡, 下川宏明: 低出力体外衝撃波治療: 心血管疾患に対する新しい非侵襲性血管新生療法. 第17回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 (2011年7月16-17日, 大阪)
- ② 伊藤健太, 伊藤愛剛, 菊地翼, 羽尾清貴, 円谷隆治, 相澤健太郎, 高橋潤, 武田守彦, 中山雅晴, 松本泰治, 高木祐介, 福本義弘, 安田聡, 下川宏明: 低出力体外衝撃波治療: 心血管疾患に対する新しい非侵襲性血管新生療法. 第20回日本心血管インターベンション治療学会学術集会 (2011年7月21-24日, 大阪)
- ③ Ito K, Kikuchi Y, Ito Y, Tsuburaya R, Aizawa K, Hao K, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Fukumoto Y, Yasuda S, Shimokawa H. Low-energy extracorporeal shock wave therapy as a new and non-invasive angiogenic strategy for cardiovascular diseases. 第75回日本循環器学会学術集会 (2011年8月3-4日, 横浜)
- ④ 羽尾清貴, 伊藤健太, 芹澤玄, 福本義弘, 佐藤成, 下川宏明: 虚血性心血管疾患に対する新しい非侵襲性血管新生療法: 低出力体外衝撃波治療. 第59回日本心臓病学会学術集会 (2011年9月23-25日, 神戸)
- ⑤ 伊藤健太, 伊藤愛剛, 福本義弘, 下川宏明: 虚血性心血管疾患に対する低出力体外衝撃波治療. H23年度衝撃波シンポジウム (2012年3月7-9日, 柏市)
- ⑥ Abe Y, Ito K, Hao K, Shimokawa H. Effects of low-energy shock wave therapy on dynamics of inflammatory cells after acute myocardial infarction in rats. 第76回日本循環器学会学術集会 (2012年3月16-18日, 福岡)
- ⑦ Serizawa F, Ito K, Sato A, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates walking ability in patients with peripheral artery disease and intermittent claudication. 第75回日本循環器学会学術集会 (2011年8月3-4日, 横浜)
- ⑧ Serizawa F, Ito K, Sato A, Shimokawa H. Non-invasive extracorporeal shock wave therapy ameliorates walking ability of patients with peripheral artery disease and intermittent claudication. American Heart Association Scientific Session 2011 (2011年11月15日, オーランド, USA).
- ⑨ 芹澤玄, 佐藤成, 後藤均, 赤松大二郎, ほか: 低出力体外衝撃波治療を用いたリンパ管新生誘導とリンパ浮腫治療に関する基礎研究. 第111回日本外科学会定期学術集会 (2012年5月26日, 東京)
- ⑩ 林殿聡, 館正弘: STZ誘発糖尿病モデル慢性皮膚潰瘍に対する低出力体外衝撃波治療の有効性の検討について. 第20回日本形成外科学会基礎学術集会 (2011年10月6日, 東京).
- ⑪ 廣田衛久, 下瀬川徹: 早期慢性膝炎の腓血流解析と腓機能. 第42回日本腓臓学会大会 (2011年7月29-30日, 弘前)
- ⑫ 廣田衛久, 下瀬川徹: 慢性膝炎の腓血流解析と腓機能. 第3回腓Perfusion CT画像研究会. (2012年4月18日, 東京)
- ⑬ 山屋誠司, 小澤浩司ほか: 脊髄損傷に対する低出力体外衝撃波の効果. 第26回日本整形外科学会基礎学術集会 (2011年10月20-21日, 前橋)
- ⑭ Yamaya S, Ozawa H, et al. Effect of Low-Energy Extracorporeal Shock Wave Therapy on Spinal Cord Injury. Orthopaedic Reseach Society 2012 (2012年2月4-7日, San Francisco, U.S.A).
- ⑮ 齊藤舞, 中道崇, 森建文, 伊藤貞嘉, 伊藤健太, 下川宏明: ラット腎虚血再灌流モデルに対する体外衝撃波の効果. 第55回日本腎臓学会学術総会 (2012年6月1-3日, 横浜)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

II. 分担研究報告

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、人口の高齢化や食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、低侵襲性で、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。以上の良好な結果に基づき、H22年7月には厚生労働省の高度医療に承認され、現在、高度医療として、重症狭心症患者を対象に治療を行っている。

A. 研究目的

我が国では、人口の高齢化や食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、低侵襲性で、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

高度医療

（対象）治療不応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/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を行っている。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、高度医療として、5名の新規症例に対

して治療を行った。1例を示す(図1)。この症例では、治療前、薬物負荷心筋シンチグラムにおいて、左室前側壁の心筋虚血が示唆されたが、治療3ヵ月後には、心筋虚血の改善を認めた。

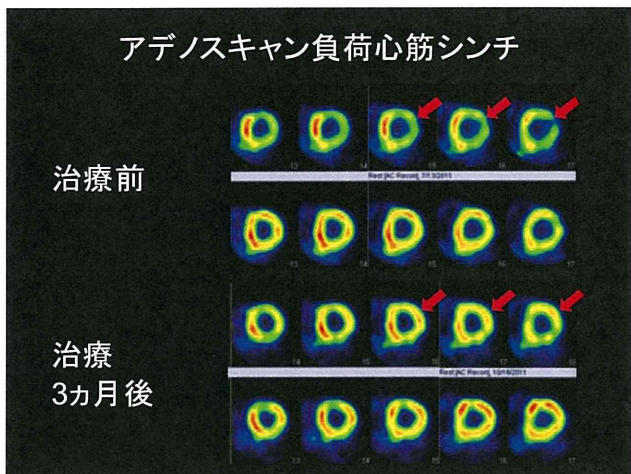


図1. シンチグラムによる心筋虚血の評価

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 Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs*. 11:295-302, 2011.
- ② 伊藤健太、下川宏明：薬物治療無効、血行再建不适当患者に残された治療は何か？、小室一成、横井宏佳、山下武志、楽木宏美（編）、EBM循環器疾患の治療（2012-2013）、pp. 125-130、2012.

2. 学会発表

- ③ 伊藤愛剛、伊藤健太、菊地翼、羽尾清貴、円谷隆治、相澤健太郎、高橋潤、武田守彦、中山雅晴、松本泰治、高木祐介、福本義弘、安田聡、下川宏明：低出力体外衝撃波治療：心血管疾患に対する新しい非侵襲性血管新生療法。第17回日本心臓リハビリテーション学会学術集会（2011年7月16-17日、大阪）
- ④ 伊藤健太、伊藤愛剛、菊地翼、羽尾清貴、円谷隆治、相澤健太郎、高橋潤、武田守彦、中山雅晴、松本泰治、高木祐介、福本義弘、安田聡、下川宏明：低出力体外衝撃波治療：心血管疾患に対する新しい非侵襲性血管新生療法。第20回日本心血管インターベンション治療学会学術集会（2011年7月21-24日、大阪）
- ⑤ Ito K, Kikuchi Y, Ito Y, Tsuburaya R, Aizawa K, Hao K, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Fukumoto Y, Yasuda S, Shimokawa H. Low-energy extracorporeal shock wave therapy as a new and non-invasive angiogenic strategy for cardiovascular diseases. 第75回日本循環器学会学術集会（2011年8月3-4日、横浜）
- ⑥ 羽尾清貴、伊藤健太、芹澤玄、福本義弘、佐藤成、下川宏明：虚血性心血管疾患に対する新しい非侵襲的血管新生療法：低出力体外衝撃波治療。第59回日本心臓病学会学術集会（2011年9月23-25日、神戸）
- ⑦ 伊藤健太、伊藤愛剛、福本義弘、下川宏明：虚血性心血管疾患に対する低出力体外衝撃波治療。H23年度衝撃波シンポジウム（2012年3月7-9日、柏市）
- ⑧ Abe Y, Ito K, Hao K, Shimokawa H. Effects of low-energy shock wave therapy on dynamics of inflammatory cells after acute myocardial infarction in rats. 第76回日本循環器学会学術集会（2012年3月16-18日、福岡）

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、高齢化社会や食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きている。

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7例）。低出力体外衝撃波治療から1年以上経過した症例5例では、左室リモデリングの増悪を認めなかった。

D. 考察

低出力体外衝撃波治療により、心筋梗塞巣周囲に血管拡張作用、血管増殖作用、抗炎症作用がもたらされ、慢性期の左室リモデリングが抑制された可能性が考えられた。

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 K, Fukumoto Y, Shimokawa H.
Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders.
Am J Cardiovasc Drugs. 11:295-302, 2011.
- ② 伊藤健太、下川宏明：薬物治療無効、血行再建不适当患者に残された治療は何か？、小室一成、横井宏佳、山下武志、楽木宏美（編）、EBM循環器疾患の治療（2012-2013）、pp. 125-130、2012.

2. 学会発表

- ③ 伊藤愛剛、伊藤健太、菊地翼、羽尾清貴、円谷隆治、相澤健太郎、高橋潤、武田守彦、中山雅晴、松本泰治、高木祐介、福本義弘、安田聡、下川宏明：低出力体外衝撃波治療：心血管疾患に対する新しい非侵襲性血管新生療法。
第17回日本心臓リハビリテーション学会学術集会（2011年7月16-17日、大阪）

- ④ 伊藤健太、伊藤愛剛、菊地翼、羽尾清貴、円谷隆治、相澤健太郎、高橋潤、武田守彦、中山雅晴、松本泰治、高木祐介、福本義弘、安田聡、下川宏明：低出力体外衝撃波治療：心血管疾患に対する新しい非侵襲性血管新生療法。
第20回日本心血管インターベンション治療学会学術集会（2011年7月21-24日、大阪）

- ⑤ Ito K, Kikuchi Y, Ito Y, Tsuburaya R, Aizawa K, Hao K, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Fukumoto Y, Yasuda S, Shimokawa H. Low-energy extracorporeal shock wave therapy as a new and non-invasive angiogenic strategy for cardiovascular diseases.
第75回日本循環器学会学術集会（2011年8月3-4日、横浜）

- ⑥ 羽尾清貴、伊藤健太、芹澤玄、福本義弘、佐藤成、下川宏明：虚血性心血管疾患に対する新しい非侵襲的血管新生療法：低出力体外衝撃波治療
第59回日本心臓病学会学術集会（2011年9月23-25日、神戸）

- ⑦ 伊藤健太、伊藤愛剛、福本義弘、下川宏明：虚血性心血管疾患に対する低出力体外衝撃波治療。
H23年度衝撃波シンポジウム（2012年3月7-9日、柏市）

- ⑧ Abe Y, Ito K, Hao K, Shimokawa H. Effects of low-energy shock wave therapy on dynamics of inflammatory cells after acute myocardial infarction in rats.
第76回日本循環器学会学術集会（2012年3月16-18日、福岡）

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回の低出力体外衝撃波治療を隔週で2回行うことにより、突然死の抑制効果を認めた（図1）。

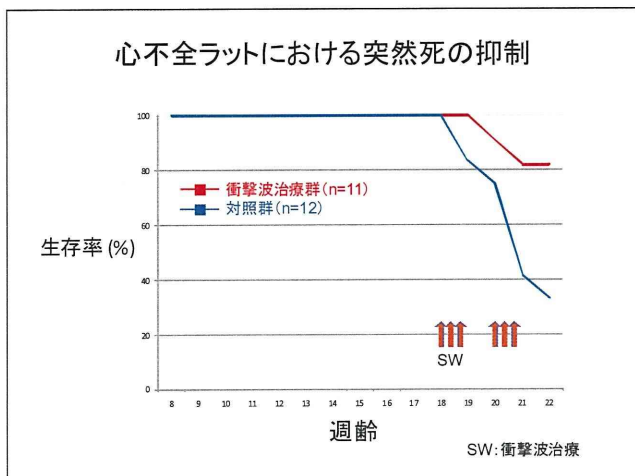


図 1. 心不全ラットにおける突然死の抑制

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、突然死が抑制された可能性が考えられた。

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 Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs*. 11:295-302, 2011.
- ② 伊藤健太、下川宏明：薬物治療無効、血行再建不适当患者に残された治療は何か？、小室一成、横井宏佳、山下武志、楽木宏美（編）、EBM循環器疾患の治療（2012-2013）、pp. 125-130、2012.

2. 学会発表

- ③ 伊藤愛剛、伊藤健太、菊地翼、羽尾清貴、円谷隆治、相澤健太郎、高橋潤、武田守彦、中山雅晴、松本泰治、高木祐介、福

本義弘、安田聡、下川宏明：低出力体外衝撃波治療：心血管疾患に対する新しい非侵襲性血管新生療法。

第17回日本心臓リハビリテーション学会学術集会（2011年7月16-17日、大阪）

- ④ 伊藤健太、伊藤愛剛、菊地翼、羽尾清貴、円谷隆治、相澤健太郎、高橋潤、武田守彦、中山雅晴、松本泰治、高木祐介、福本義弘、安田聡、下川宏明：低出力体外衝撃波治療：心血管疾患に対する新しい非侵襲性血管新生療法。

第20回日本心血管インターベンション治療学会学術集会（2011年7月21-24日、大阪）

- ⑤ Ito K, Kikuchi Y, Ito Y, Tsuburaya R, Aizawa K, Hao K, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Fukumoto Y, Yasuda S, Shimokawa H. Low-energy extracorporeal shock wave therapy as a new and non-invasive angiogenic strategy for cardiovascular diseases. 第75回日本循環器学会学術集会（2011年8月3-4日、横浜）
- ⑥ 羽尾清貴、伊藤健太、芹澤玄、福本義弘、佐藤成、下川宏明：虚血性心血管疾患に対する新しい非侵襲的血管新生療法：低出力体外衝撃波治療 第59回日本心臓病学会学術集会（2011年9月23-25日、神戸）
- ⑦ 伊藤健太、伊藤愛剛、福本義弘、下川宏明：虚血性心血管疾患に対する低出力体外衝撃波治療。H23年度衝撃波シンポジウム（2012年3月7-9日、柏市）
- ⑧ Abe Y, Ito K, Hao K, Shimokawa H. Effects of low-energy shock wave therapy on dynamics of inflammatory cells after acute myocardial infarction in rats. 第76回日本循環器学会学術集会（2012年3月16-18日、福岡）

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 大二郎 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・安全性を検討した。初期18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、H24年5月に高度医療へ申請する。

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・24週間後に、歩行能力評価、主観的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。

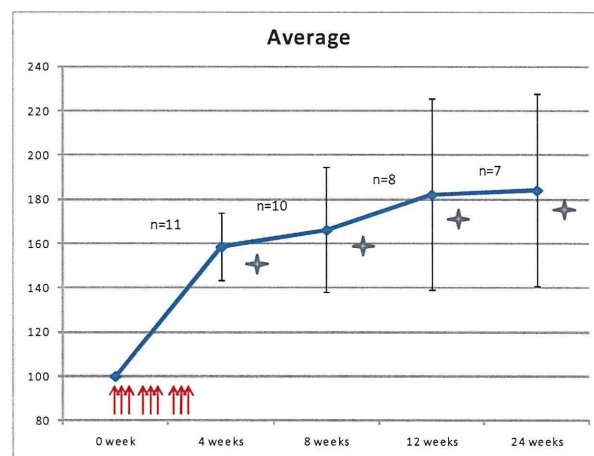
（倫理面への配慮）

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た。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た。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3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、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)。

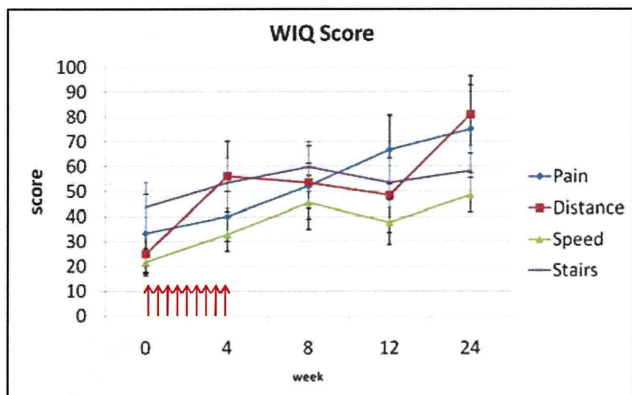


図2 WIQスコアの変化

近赤外分光法による歩行時の下腿筋内へ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)。

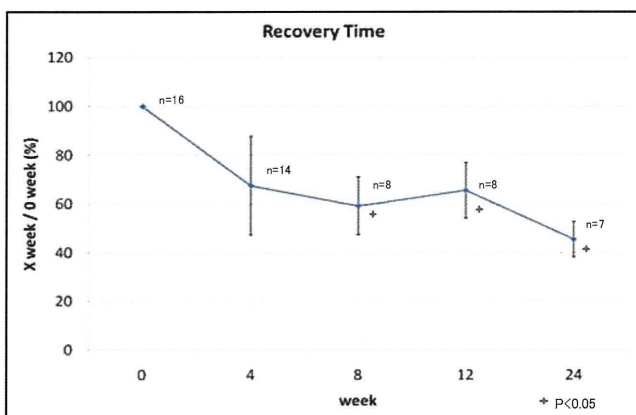


図3 酸素飽和度回復時間の変化

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、安全性も確認できた。さらに、プロトコル審査と倫理委員会の承認を得て、これまでの臨床研究とは異なる小型の衝撃波照射装置を用いて衝撃波治療を開始した。小型の装置となるメリットは、場所が移動可能で治療が容易となり、かつ治療時間は約1時間から20分に短縮でき、患者負担が軽減することである。この装置は欧州で整形外科的慢性疼痛と難治性潰瘍の治療機器として認可を受けており、軟部組織での安全性は確認されている。

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。小型の装置を用いる方法でH24年5月に高度医療申請を行う予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① 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.* 25: 698.e13-698.e16, 2011.
- ② 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.* 42: 254-260, 2011.
- ③ Serizawa F, Ito K, Kawamura K, Tsuchida K, Hamada Y, Zukeran T, Shimizu T, Akamatsu D, Hashimoto M, Goto H, Watanabe T, Sato A, Shimokawa H, Satomi S. Extracorporeal Shock Wave Therapy Improves the Walking Ability of Patients With Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication. *Circ J.* 2012 (in press).

2. 学会発表

- ④ Serizawa F, Ito K, Sato A, Shimokawa H. Extracorporeal Shock Wave Therapy Ameliorates Walking Ability in Patients with Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication. 第75回日本循環器学会学術集会 (2011年8月3-4日、横浜)
- ⑤ Serizawa F, Ito K, Sato A, Shimokawa H. Non-Invasive Extracorporeal Shock Wave Therapy Ameliorates Walking Ability of Patients with Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication. American Heart Association Scientific Session 2011 (2011年11月15日、オーランド, 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。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・安全性を検討した。

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、リンパ浮腫の軽減と色素クリアランス能の改善を認めた。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。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した。

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、リンパ浮腫部位に注入した色素のクリアランス、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

に行った。

（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、実験を行った。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）。

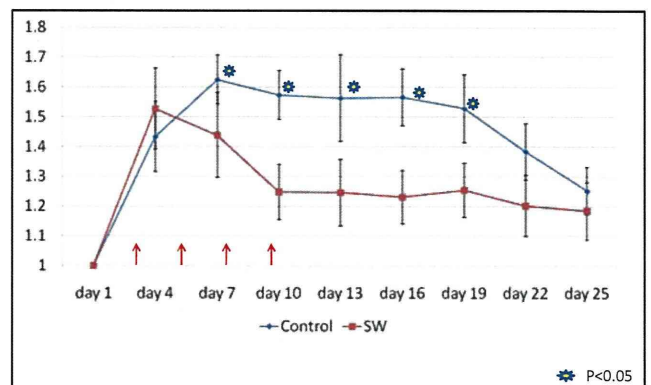


図1 ラット尾リンパ浮腫モデルにおける体積変化

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（図2）。また、リンパ管増殖因子（VEGF-Cおよびb-FGF）の発現亢進（図3）、リンパ管新生の促進を認めた（図4）。

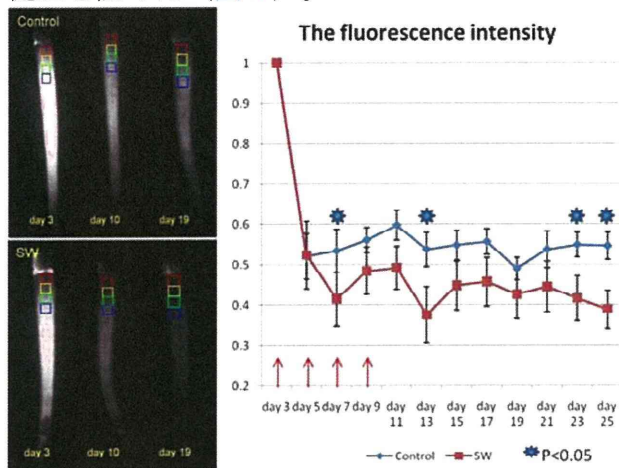


図2 色素クリアランス

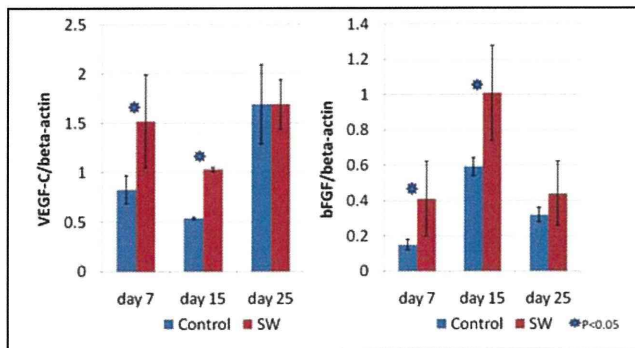


図3 VEGF-Cおよびb-FGF発現

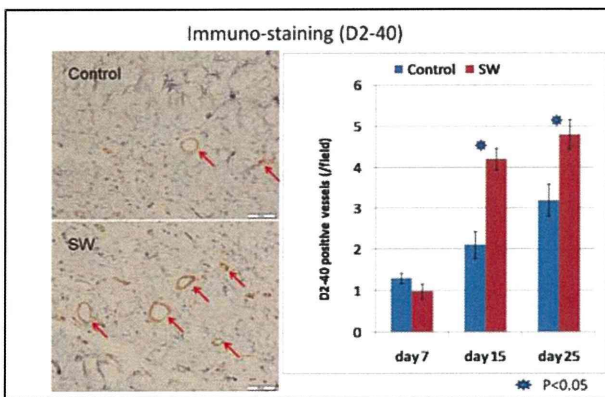


図4 D2-40抗体による免疫染色

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, 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.* 25: 698.e13-698.e16, 2011.
- ② 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.* 42: 254-260, 2011.
- ③ Serizawa F, Ito K, Kawamura K, Tsuchida K, Hamada Y, Zukeran T, Shimizu T, Akamatsu D, Hashimoto M, Goto H, Watanabe T, Sato A, Shimokawa H, Satomi S. Extracorporeal Shock Wave Therapy Improves the Walking Ability of Patients With Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication. *Circ J.* 2012 (in press).

2. 学会発表

- ④ 芹澤玄、佐藤成、後藤均、赤松大二郎、他
低出力体外衝撃波治療を用いたリンパ管新生誘導とリンパ浮腫治療に関する基礎研究
第111回日本外科学会定期学術集会（2012年5月26日、東京）

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、低出力衝撃波治療の有用性と安全性は実証された。現在、機序解明のための組織学的検討を行うとともに、臨床試験を行っている。

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。

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・安全性は実証された。引き続き、同モデルを用いて、機序解明のための組織学的検討を行う。また、臨床試験を行い、人体への有用性・安全性を検証する。

B. 研究方法

成熟雄マウスとeNOSノックアウトマウス（7～8週齢、体重24～25g）のそれぞれに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（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ヶ所あたり毎秒4発で100発、0.25mJ/mm²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。

臨床試験は、通常治療で3週間以上治癒しない難治性患者を対象とする自己対照試験である。非照射期間（3週間）と照射期間（最大8週間）の治癒率を比較する。創周囲に最大総焦点エネルギー0.25mJ/mm²で、1平方センチメートルあたり100発、毎秒4回照射する。週1回の照射で1回の照射に

つき最低1000発、最大4000発の照射を行う。

（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。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

野生型マウスの衝撃波治療群では、創の縮小が有意に促進されたが、eNOSノックアウトマウスではその効果は認められなかった（図1、2）。また、野生型マウスの同群に血管新生に関連したサイトカインであるVEGFの発現をmRNAレベルで確認しているが、eNOSノックアウトマウスでは認められなかった（図3）。臨床試験は1症例目を施行している途中である。

D. 考察

体外衝撃波治療のメカニズムにおいてeNOSが血管新生促進に重要な役割を担うことが示唆された。

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、倫理委員会より承認を得て、臨床試験を行っている。

G. 研究発表

1. 論文発表

① Hayashi D, Kawakami K, Ito K,

Shimokawa H, Tachi M. Extracorporeal shock-wave therapy enhanced wound healing in a mice of STZ-induced diabetes. 投稿中.

2. 学会発表

- ④ 林殿聡, 館正弘 : STZ誘発糖尿病モデル慢性皮膚潰瘍に対する低出力体外衝撃波治療の有効性の検討について. 第20回日本形成外科学会基礎学術集会 (2011年10月6日、東京) .

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

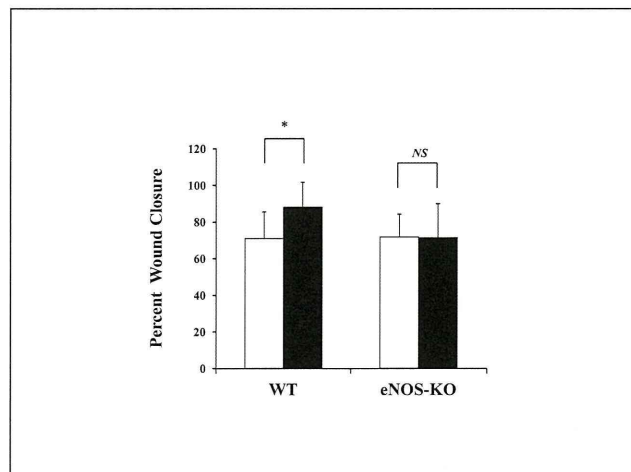


図 2. 創縮小率

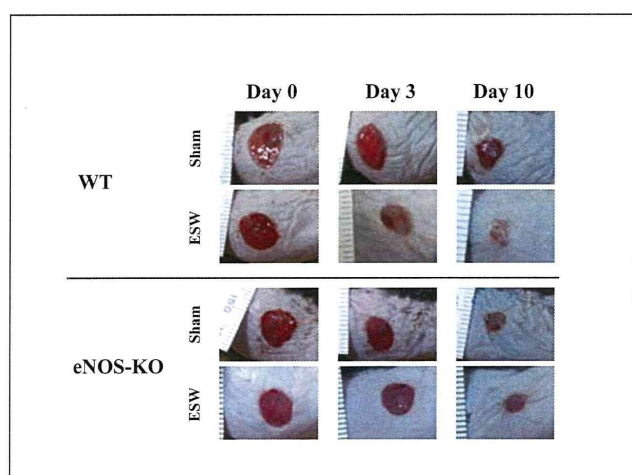


図 1. 肉眼写真

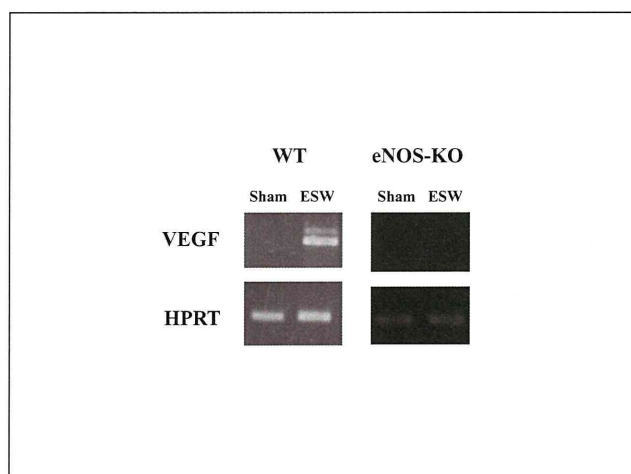


図 3. RNA発現レベル (VEGF)