

20114019B

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21～23年度 総合研究報告書

研究代表者 下川 宏明

平成24 (2012) 年 5月

目 次

I. 総合研究報告	
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. 研究成果の刊行に関する一覧表	15
III. 研究成果の刊行物・別刷	19

I. 総合研究報告

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：狭心症に対する臨床試験については、プラセボ治療と比較した第2次臨床試験で低出力体外衝撃波治療の有効性を認め、H21年度に論文発表した。これらの良好な成績に基づき、H22年度には厚生労働省より高度医療として承認された。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、閉塞性動脈硬化症に対する臨床試験については、H23年度に論文が採択された。さらに、H23年度には、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、学会発表を行った。リンパ浮腫に対する研究については、H23年度に論文発表した。また、難治性皮膚潰瘍に対する研究でも有効性を認め、この結果をもとに、臨床試験を開始した。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している。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、など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
- 赤松大二郎 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ガバナンス機構・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。

低出力体外衝撃波治療
- 対象疾患の拡大 -

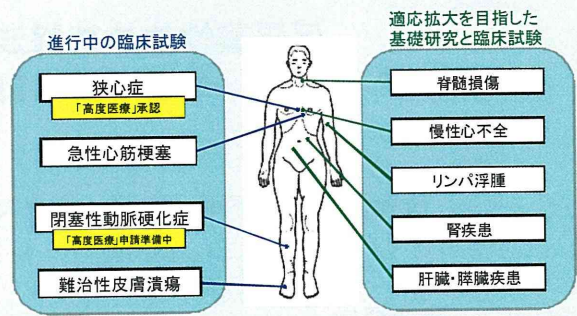


図1. 進行中の臨床試験と今後の適応拡大

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)。

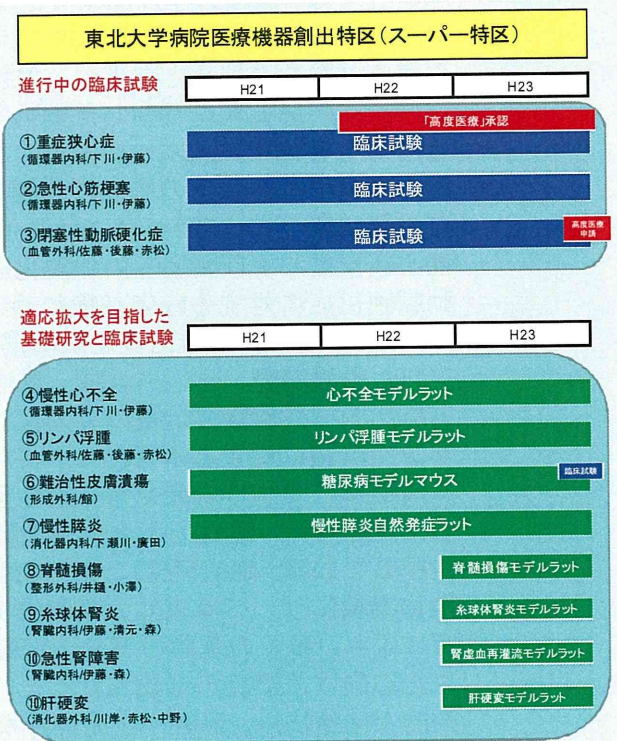


図2. 本研究のスケジュール

I. 臨床試験

1. 重症狭心症

(i) 二重盲検プラセボ比較試験

(対象) 治療不応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/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。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。

(ii) 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。

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ヵ所当たり200発、40ヵ所、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。

4. 難治性皮膚潰瘍

(対象) 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。

(方法) 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。

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ールの検討を行う。

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。

3. 難治性皮膚潰瘍

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ヵ所作成する。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/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。

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。

5. 脊髄損傷

SDラットの第9-11胸椎椎弓を切除し、重錘落下装置(NYU Impactor)を用いて第10胸椎高位で脊髄損傷を作製した。Sham群、Sham-衝撃波群(Sham-SW群)、脊髄損傷群(SCI群)と脊髄損傷-衝撃波照射群(SCI-SW群)の4群に分け、Sham-SW群とSCI-SW群は損傷脊髄部位に低出力衝撃波を照射した。治療条件は心臓病治療を参考に、 $0.10\text{mJ}/\text{mm}^2$ 、4Hz、200shot/spot、2spot、週3回、3週間とした。損傷後1、7、14、21、28、35、42日でBBB scoreを用いて下肢機能を評価した(各群n=6)。損傷後7、21日の時点で各群の脊髄組織を取り出しRT-PCRを用いて血管新生因子であるVEGFとその受容体Flt-1、神経栄養因子であるBDNFとその受容体TrkBのそれぞれのmRNAを調べた。

6. 糸球体腎炎

糸球体腎炎はThy1.1抗体(ER4G)を用いて、SDラットにおいて作成した。簡単に、8週齢のSDラットの静脈内にER4G(1mg/kg)を投与することで作成した。腎炎ネズミは代謝ケージに入れて管理し、タンパク尿を経時的に測定する。衝撃波治療群では、側腹部より左腎に低出力の衝撃波を連日照射し、腎炎誘発7日目に十分な麻酔をかけた状態で正中切開し、大動脈を灌流し腎を摘出し組織障害を観察し衝撃波治療の効果を評価する。

7. 急性腎障害

8週齢雄Sprague-Dawleyラットの左腎動静脈を45分間、血管クリップでクランプし、腎虚血再灌流モデルを作成する。術直後および24・48時間後に、両腎に $0.25\text{mJ}/\text{mm}^2$ 、4.0 Hzの低出力体外衝撃波(Extracorporeal shock wave, ESW)を400 shocks/day与えるESW群と与えないコントロール(CON)群の2群(各n=8)に分ける。術48時間後に腎、血漿を採取し、腎重量、血漿Cr値および組織所見(PAS染色)を評価する。

8. 肝硬変

麻酔下にSDラット(8~9週齢)健康肝に、季肋部より体外衝撃波($0.55\text{mJ}/\text{mm}^2$ 、3Hz、1000shots)を照射し、第7病日に犠牲死させ組織学的検討および血液生化学的検討をおこなう。SDラット(8-9週齢)に対し70%肝部分切除を施行する。施行後、残肝に衝撃波を直接照射し、72時間後に犠牲死さ

せる。摘出した肝を用いて免疫組織学的に検討するとともに血管新生因子について分子生物学的に検討する。摘出肝重量/予想残肝重量比を求め衝撃波を照射していない対象群と比較検討する。SDラットに四塩化炭素を週2回・12週間腹腔内投与することによりラット薬剤性肝硬変モデルを作製する。四塩化炭素を投与することにより新犬山分類F3、F4を同程度作成できることが知られている。作成した肝硬変ラットに対して体外衝撃波を照射する。線維化の程度を組織学的に比較検討する。具体的には繊維化面積の全体に占める割合を測定する。procollagen、TGF- β 、MMPの定量PCRを行い抗線維化作用を解析する。門脈周囲の小葉構造と新生血管を免疫組織学的に解析する。摘出肝を用いてVEGF、HGFをといた血管新生因子、増殖因子の発現について免疫組織学的、分子生物学的に検討する。

(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

I. 臨床試験

1. 重症狭心症

(i) 二重盲検プラセボ比較試験

自覚症状や運動耐用能および心機能は、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3、4)これらの結果を論文発表した(Kikuchi Y, et al. *Circ J.* 2010)。

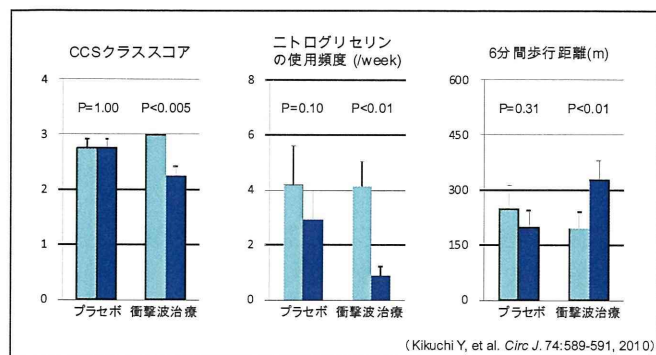


図3. 自覚症状と運動耐用能の改善

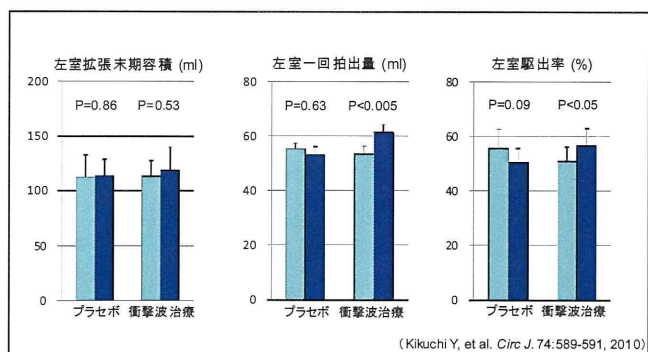


図4. 心機能の改善 (MRIによる評価)

(ii) 高度医療

重症狭心症に対する低出力体外衝撃波治療は、H22年7月1日付けで、厚生労働省より高度医療として承認された。同年10月に高度医療としての治療を開始し、H24年5月までに、11名の狭心症症例に対して治療を行った。

2. 急性心筋梗塞

H24年5月までに、7名の狭心症症例に対して治療を行った。低出力体外衝撃波治療から1年以上経過した症例5例において、慢性期の左室リモデリングの増悪を認めなかった。

3. 閉塞性動脈硬化症

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5)。

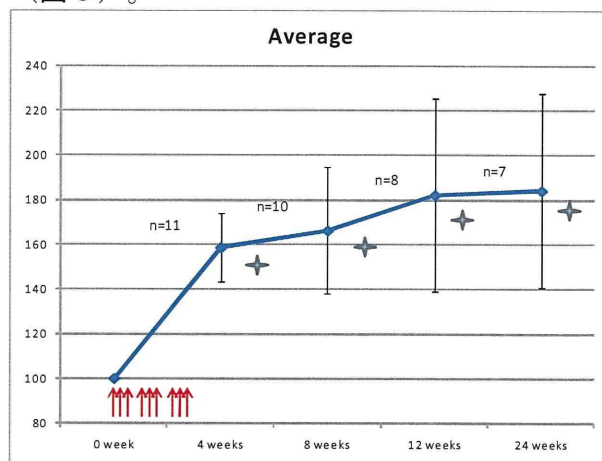


図5 最大歩行距離の変化 (%)

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6)。

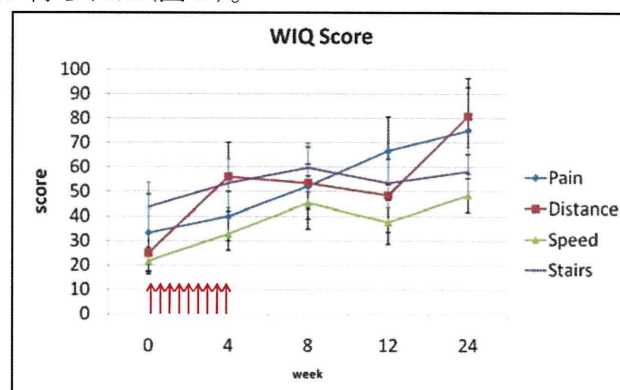


図6 WIQスコアの変化

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、末梢循環の改善を客観的に確認できた(図7)。

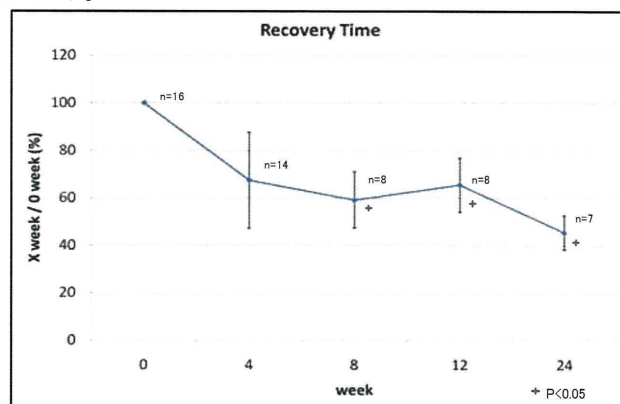


図7 酸素飽和度回復時間の変化

治療に伴う合併症や副作用は認めなかった。これらの結果を論文発表した (Serizawa F, et al. *Circ J.* 2012)。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。

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、心機能低下抑制効果や突然死抑制効果を認めた (図8、9)。

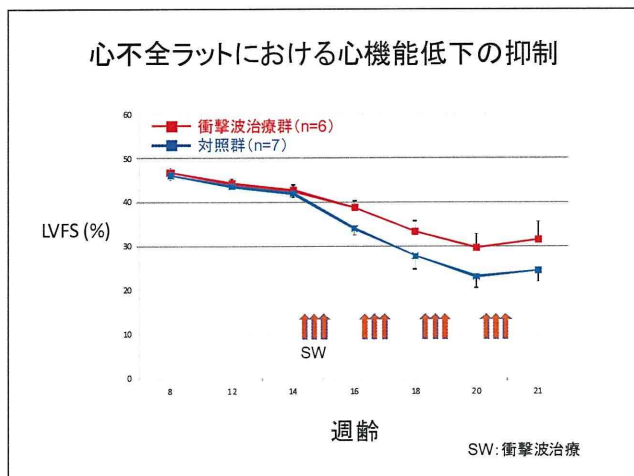


図8

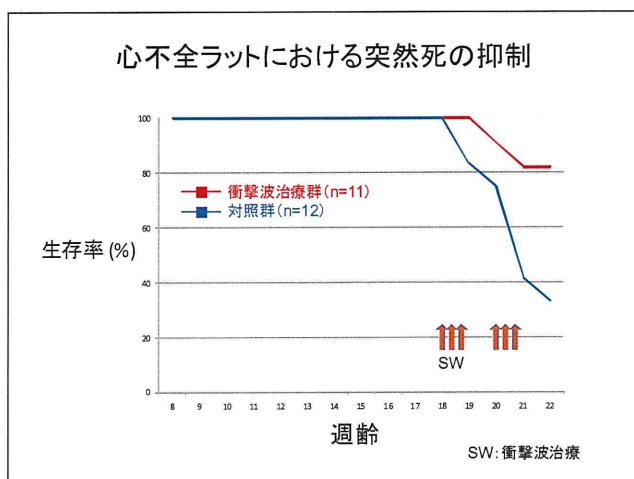


図9

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が、最適な治療タイミングや回数について、さらなる検討が必要と考えられた。

2. リンパ浮腫

低出力体外衝撃波治療により、リンパ浮腫の軽減を認めた (図10)。

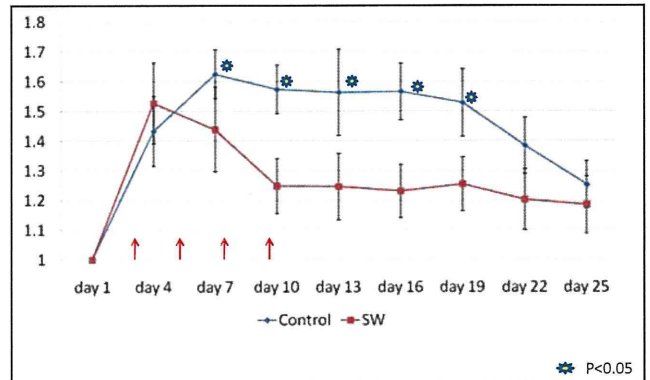


図10 ラット尾リンパ浮腫モデルにおける体積変化

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11)。また、リンパ管増殖因子 (VEGF-Cおよびb-FGF) の発現亢進 (図12)、リンパ管新生の促進を認めた (図13)。低出力体外衝撃波治療に伴う組織傷害は認めなかった。

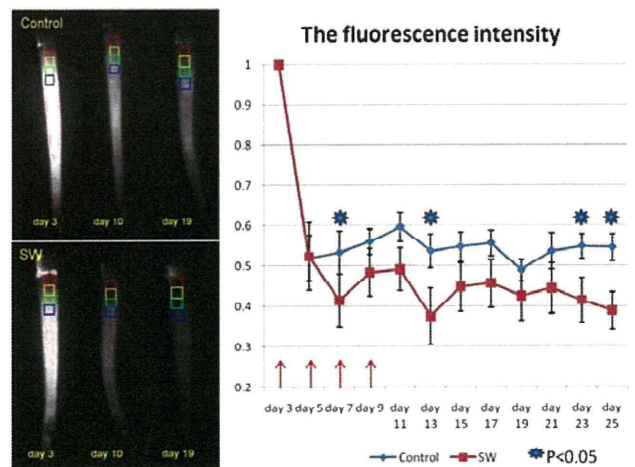


図11 色素クリアランス

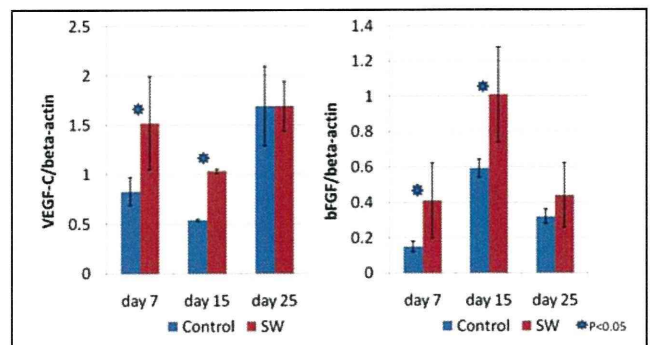


図12 VEGF-Cおよびb-FGF発現

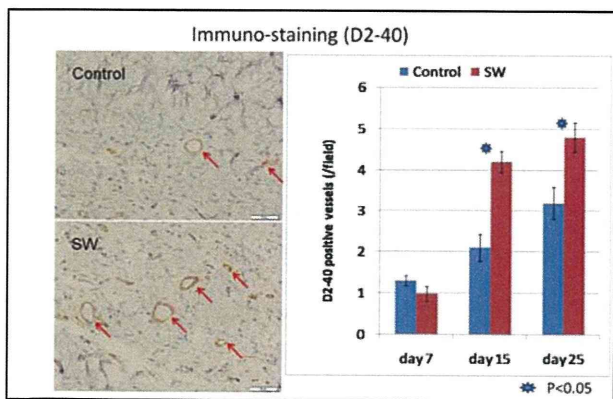


図13 D2-40抗体による免疫染色

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及び安全性が示唆された。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。これらの結果を論文発表した (Serizawa F, et al. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011)。

3. 難治性皮膚潰瘍

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14、15)。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16)。一方、組織傷害などの副作用は認めなかった。

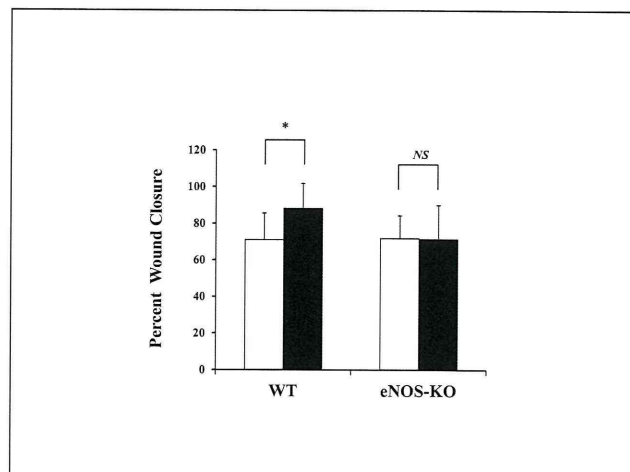


図15. 創縮小率

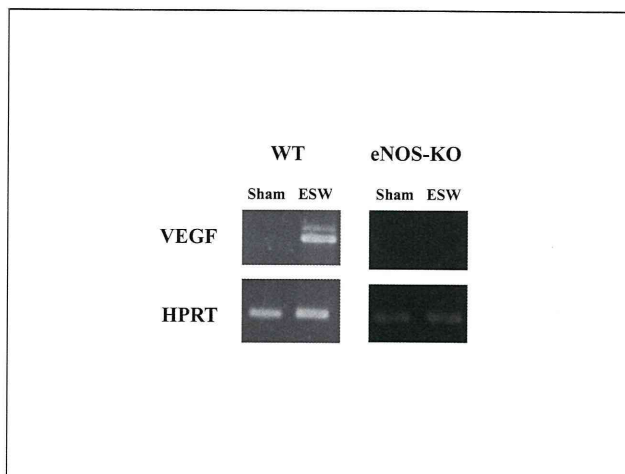


図16. RNA発現レベル (VEGF)

以上から、低出力体外衝撃波治療の有効性・安全性が示され、また、機序においてeNOSが重要な役割を担うことが示唆された。これらの結果をもとに、H23年度には、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

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。組織学的な検討を行ったが、腺房細胞や膵島細胞の萎縮、線維化の程度に両群間で差は認めなかった。組織学的に衝撃波により膵炎が悪化した症例は認めなかった。一方、血中膵酵素の増加を認めなかったことと組織学的検討から、今回用いた低出力の衝撃波は、膵実質の破壊を起こさない安全な出力と考えられた。

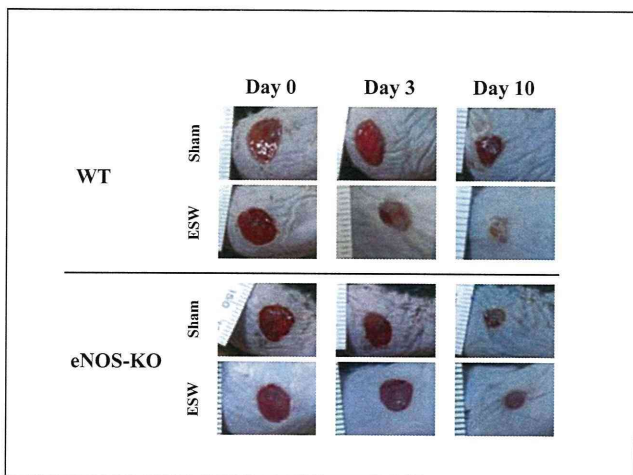


図14. 肉眼写真

5. 脊髄損傷

雌のSD rat (体重250-300g) に脊髄損傷を作成し、無作為に以下の4群に分けた (図17)。

- (1) SCI-SW group (shock wave applied after SCI)
- (2) SCI group (no shock wave after SCI)
- (3) Sham-SW group (shock wave applied after laminectomy)
- (4) Sham group (laminectomy only)

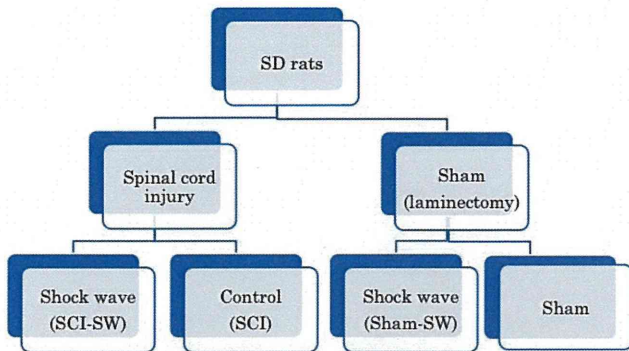


図17.

治療風景を図18に示す。衝撃波装置のProbeの位置は特殊な固定装置により調整可能である。

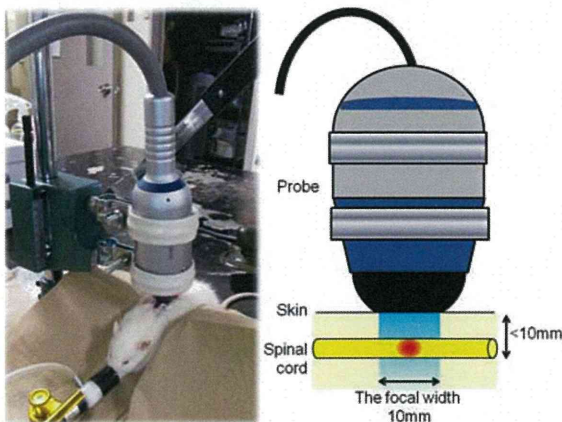


図18. 低出力衝撃波照射時の様子

①下肢機能評価

Sham群とSham-SW群はBBB scoreが満点で麻痺は認められなかった (図19)。SCI群とSCI-SW群は損傷後21日までは有意差がなかったが、損傷後28, 35, 42日でSCI-SW群に良好な回復を認めた ($P < 0.05$)。損傷後42日のscoreはSCI群が 13 ± 0.9 点, SCI-SW群 17 ± 1.5 点であった (図20)。

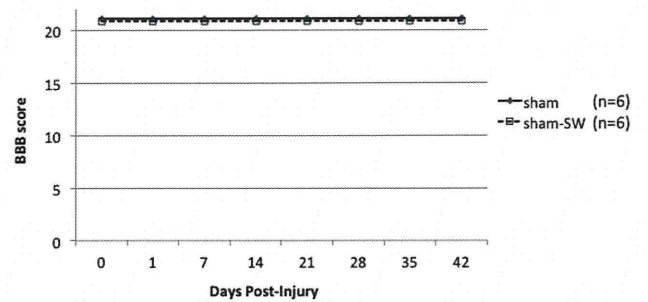


図19. 下肢機能評価 (BBB score) の比較. sham群と sham-SW群各群ともにn=6.

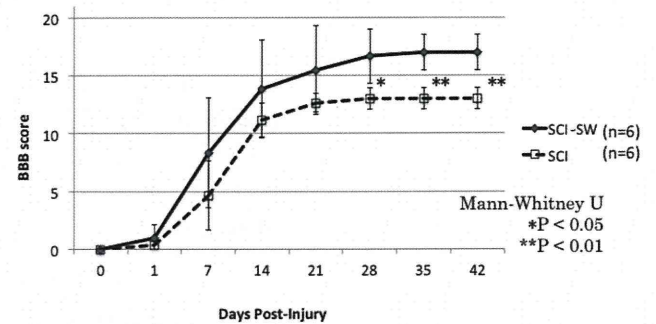


図20. 下肢機能評価 (BBB score) の比較. SCI群と SCI-SW群各群ともにn=6.

②分子生物学的検討

Sham-SW群はSham群に比べ損傷後7日でVEGF, Flt-1, BDNFのmRNAが有意に上昇した。損傷後7日でSCI群ではsham群に比較しVEGF, Flt-1, BDNF, TrkBのmRNAが有意に低下し、SCI-SW群ではSCI群に比べ全て有意に上昇していた ($P < 0.05$)。VEGF, Flt-1, BDNF, TrkBのmRNAは損傷後21日で7日に比べ上昇を認めたが、SCI群とSCI-SW群間に有意差は認めなかった (図21)。

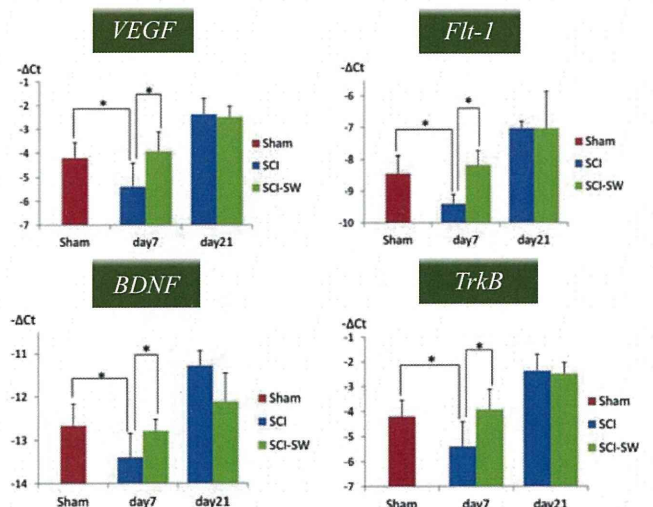


図21. VEGF、Flt-1 (VEGFの受容体)、BDNF、trk-B (BDNFの受容体) のmRNAの発現. Error barは標準偏差. * $p < 0.05$

以上から、低出力体外衝撃波は非損傷脊髄の下肢機能を悪化させることはなく、脊髄損傷後の下肢機能回復には有効であることが本研究で明らかになった。脊髄損傷に衝撃波を照射した群では損傷後7日目の急性期でVEGFとBDNFおよびそれぞれ受容体が有意に上昇していることから、急性期で不足した血管新生因子や神経栄養因子の発現を低出力衝撃波が誘導することにより下肢機能回復がもたらされている可能性が示唆された。

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タンパク尿抑制効果や炎症細胞浸潤抑制効果は認められなかった。このモデルでは腎炎の発症・進展機序に炎症細胞浸潤や血管新生などの依存が少ない可能性がある。糸球体腎炎への応用を考慮するには、更に、モデルを変更した検討が必要であると考えられる。

7. 急性腎障害

(1) 低出力体外衝撃波の腎重量に対する影響

虚血再灌流をかけた左腎では腎重量が増加したが、その増加はESWにより有意に抑制された(図22)。

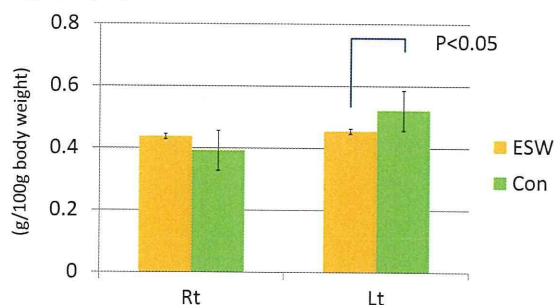


図22. 腎虚血再灌流および衝撃波治療後の腎重量

(2) 低出力体外衝撃波の血漿クレアチニン値に対する影響

ESWを照射したラットの血漿クレアチニン値は照射していないラットに比べ有意に減少していた(図23)。

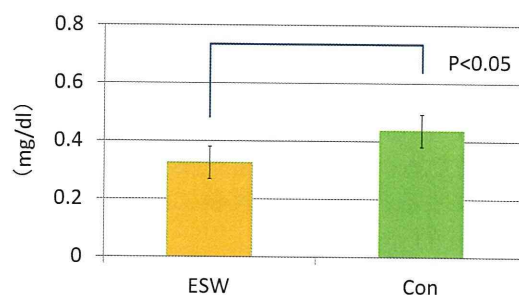


図23. 衝撃波治療後の血漿クレアチニン値

(3) 組織学的検討

虚血再灌流を受けた腎臓では腎髄質外層を中心としたcast、壊死、脱落がみられた。ESW群の髄質外層は、Con群に比べ尿細管障害が弱い傾向にあった(図24)。

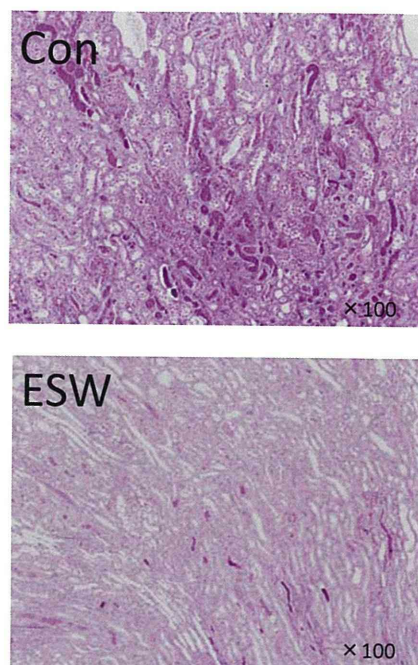


図24. 低出力体外衝撃波の組織に対する影響

以上から、低出力体外衝撃波治療は、虚血再灌流による急性腎障害に対し、保護的に働く可能性が示唆され、腎疾患の新たな治療法として期待される。

8. 肝硬変

衝撃波を体外照射したラット健康肝の組織学的に門脈周囲に微小出血が見られたが、他肝臓組織及び構造に著明な変化を認めなかった。70%肝切除後残肝への照射実験において摘出肝重量/予想残肝重量比は治療群が 6.75 ± 1.90 、control群 6.52 ± 1.89 ($p=0.38$)と有意差は得られなかった。現在、肝での血管新生、組織増殖因子であるVEGF、

HGFの発現について免疫組織学的検討およびRNAレベルでの検討を進めている。

SDラットに四塩化炭素を腹腔内投与した実験では衝撃波照射可能なラットは全体の70%となる。肝硬変の程度にはばらつきがあり新犬山分類でF3、F4が同程度であった。薬剤性肝硬変モデルの作成に3か月を要するため、現在実験に必要なモデルラットの作成を行っている。

今回の実験では肝硬変への治療的照射の前段階として、健康肝および肝切除後肝に照射した。残肝重量比では対照群との差は認められなかったが、正常肝と慢性炎症状態の肝では衝撃波の影響に違いがある可能性が示唆された。一方、肝細胞、および小葉構造に変化を認めず、低出力体外衝撃波は安全に行うことができると考えられた。

D. 考察

以上の通り、臨床試験・動物実験とも順調に進行し、様々な疾患に対する有効性が示唆されている。特に、臨床試験に関しては、H22年度には、狭心症に対する治療が高度医療承認となり、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. 研究発表

1. 論文発表

- ① Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, Shioto 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, Shioto 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*. 11:295-302, 2011.
 - ⑤ 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.
 - ⑥ 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.
 - ⑦ 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.
 - ⑧ 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).
 - ⑨ 伊藤健太, 下川宏明: 薬物治療無効、血行再建不適當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
- ① 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).
 - ② 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)。
 - ③ 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).
 - 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ルム. 第9回札幌フットケア研究会(2011年3月5日、札幌)。
 - ⑥ 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)
 - ⑦ 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)
 - ⑧ 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)
- ⑨ 廣田衛久, 下瀬川徹: 早期慢性膝炎の膝血流解析と膝機能. 第42回日本膝臓学会大会 (2011年7月29-30日, 弘前)
- ⑩ 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)
- ⑪ 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)
- ⑫ 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)
- ⑬ 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) .
- ⑭ 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)
- ⑮ 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, Orlando, USA).
- ⑯ Yamaya S, Ozawa H, et al. Effect of Low-Energy Extracorporeal Shock Wave Therapy on Spinal Cord Injury. Orthopaedic Research Society 2012 (2012年2月4-7日, San Francisco, U.S.A).
- ⑰ 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)
- ⑱ 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)
- ⑲ 廣田衛久, 下瀬川徹: 慢性膝炎の膝血流解析と膝機能. 第3回膝Perfusion CT画像研究会. (2012年4月18日, 東京)
- ⑳ 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)
3. 高度医療 (第3項先進医療)
- ① 受理番号: (先-184) 第1号
技術名: 低出力体外衝撃波治療法 虚血性心疾患 (薬物療法に対して抵抗性を有するものであって、経皮的冠動脈形成術又は冠動脈バイパス手術による治療が困難なものに限る。)
算定開始年月日: 2010年7月1日
4. 新聞報道
- ① 「衝撃波で狭心症治療 一東北大開発 痛み無く手術不要」読売新聞 2010年7月10日
- ② 「狭心症に衝撃波. 「高度医療」承認. 東北大開発の治療法」朝日新聞 2010年7月23日
- ③ 「狭心症の新治療法 一衝撃波当て、血流回復」読売新聞 2010年7月10日
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

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, 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
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
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
Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H.	Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders.	Am J Cardiovasc Drugs.	11	295-302	2011
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
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.	in press	in press	2012

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷



Double-Blind and Placebo-Controlled Study of the Effectiveness and Safety of Extracorporeal Cardiac Shock Wave Therapy for Severe Angina Pectoris

Yoku Kikuchi, MD; Kenta Ito, MD; Yoshitaka Ito, MD; Takashi Shiroto, MD; Ryuji Tsuburaya, MD; Kentaro Aizawa, MD; Kiyotaka Hao, MD; Yoshihiro Fukumoto, MD; Jun Takahashi, MD; Morihiko Takeda, MD; Masaharu Nakayama, MD; Satoshi Yasuda, MD; Shinichi Kuriyama, MD*; Ichiro Tsuji, MD*; Hiroaki Shimokawa, MD

Background: Low-energy shock wave (SW) therapy has improved myocardial ischemia in both a porcine model and in patients with severe angina pectoris.

Methods and Results: To further confirm the effectiveness and safety of SW therapy, 8 patients with severe angina pectoris were treated with SW therapy in a double-blind, placebo-controlled and cross-over manner. SW therapy, but not placebo, significantly improved chest pain symptoms and cardiac function without any complications or adverse effects.

Conclusions: Extracorporeal cardiac SW therapy is an effective, safe and non-invasive therapeutic option for severe angina pectoris. (*Circ J* 2010; 74: 589–591)

Key Words: Angina pectoris; Angiogenesis; Myocardial ischemia; Shock wave

The number of patients with severe angina pectoris without indications for coronary artery bypass grafting (CABG) or percutaneous coronary intervention (PCI) is rapidly increasing worldwide and their prognosis still remains poor.^{1,2} Thus, it is crucial to develop new therapeutic strategies for these patients. We have previously demonstrated that extracorporeal cardiac shock wave (SW) therapy with low-energy SW ($\approx 10\%$ of the energy density used for urolithiasis) ameliorates myocardial ischemia and dysfunction in a porcine model of chronic myocardial ischemia in vivo.^{3,4} We subsequently demonstrated in an open trial that our SW therapy effectively improved chest pain symptoms and exercise tolerance without any adverse effects in 9 patients with severe angina pectoris.^{3,5} In the present study, to further confirm the effectiveness and safety of our SW therapy, we performed a double-blind placebo-controlled trial in patients with severe angina pectoris.

Methods

We enrolled 8 consecutive patients with severe angina pectoris who already had undergone CABG or PCI, but who no longer had further indications for these therapies even though they still suffered from stable effort angina under

intensive medication (M/F, 5/3; age, 70 ± 3 years) (Table).

The patients were treated with one series of placebo and the SW therapy in a double-blind and cross-over manner with an interval of 3 months. One series of therapy comprised 3 sessions per week. Throughout the study, the patient and the doctor in charge were not informed of the type of therapy. We performed the SW therapy (200 shoots/spot at 0.09 mJ/mm^2 for 40–60 spots per session; Modulith SLC, Storz Medical, Kreuzlingen, Switzerland) as described previously.^{3,5} As placebo, the patients underwent the procedure of SW therapy but without irradiation. The patients were followed-up for 3 months after completion of the therapy. We evaluated symptoms using the Canadian Cardiovascular Society (CCS) class score, the patient's requirement for nitroglycerin,⁵ exercise tolerance in a 6-min walk, and a cardiopulmonary exercise test, and cardiac function assessed by MRI (Achieva 1.5 T, Philips, Eindhoven, Netherlands). The left ventricular ejection fraction (LVEF) was measured using contiguous short-axis slices obtained by cine MRI; end-diastolic and end-systolic endocardial traces were used to determine end-diastolic and end-systolic left ventricular (LV) volumes, respectively. We also evaluated the number of circulating progenitor cells in peripheral blood by FACS analysis 2 days before the 1st session and 1 h after the 3rd session in 7 of the 8 patients

Received December 25, 2009; revised manuscript received January 6, 2010; accepted January 11, 2010; released online February 4, 2010 Time for primary review: 11 days

Department of Cardiovascular Medicine, *Department of Public Health and Forensic Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

Mailing address: Kenta Ito, MD, Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8574 Japan. E-mail: ito-kenta@cardio.med.tohoku.ac.jp

ISSN-1346-9843 doi:10.1253/circj.CJ-09-1028

All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: cj@j-circ.or.jp

Table. Baseline Characteristics of the 8 Patients With Severe Angina Pectoris

Patient no.	Age (years)	Gender	CAD	Previous treatment	OMI	ASO	HT	DM	HL
1	69	M	3VD	CABG, PCI	+	+	+	+	+
2	61	M	3VD	CABG, PCI	+	-	+	+	+
3	70	M	3VD	CABG	+	+	+	-	+
4	78	F	3VD	CABG, PCI	+	-	+	-	+
5	80	M	3VD	CABG, PCI	+	-	+	+	+
6	60	F	3VD	CABG, PCI	+	-	+	+	+
7	72	F	3VD	CABG, PCI	+	-	-	-	+
8	70	M	3VD	CABG, PCI	+	+	+	+	+

CAD, coronary artery disease; OMI, old myocardial infarction; ASO, arteriosclerosis obliterans; HT, hypertension; DM, diabetes mellitus; HL, hyperlipidemia; VD, vessel disease; CABG, coronary artery bypass grafting; PCI, percutaneous coronary intervention.

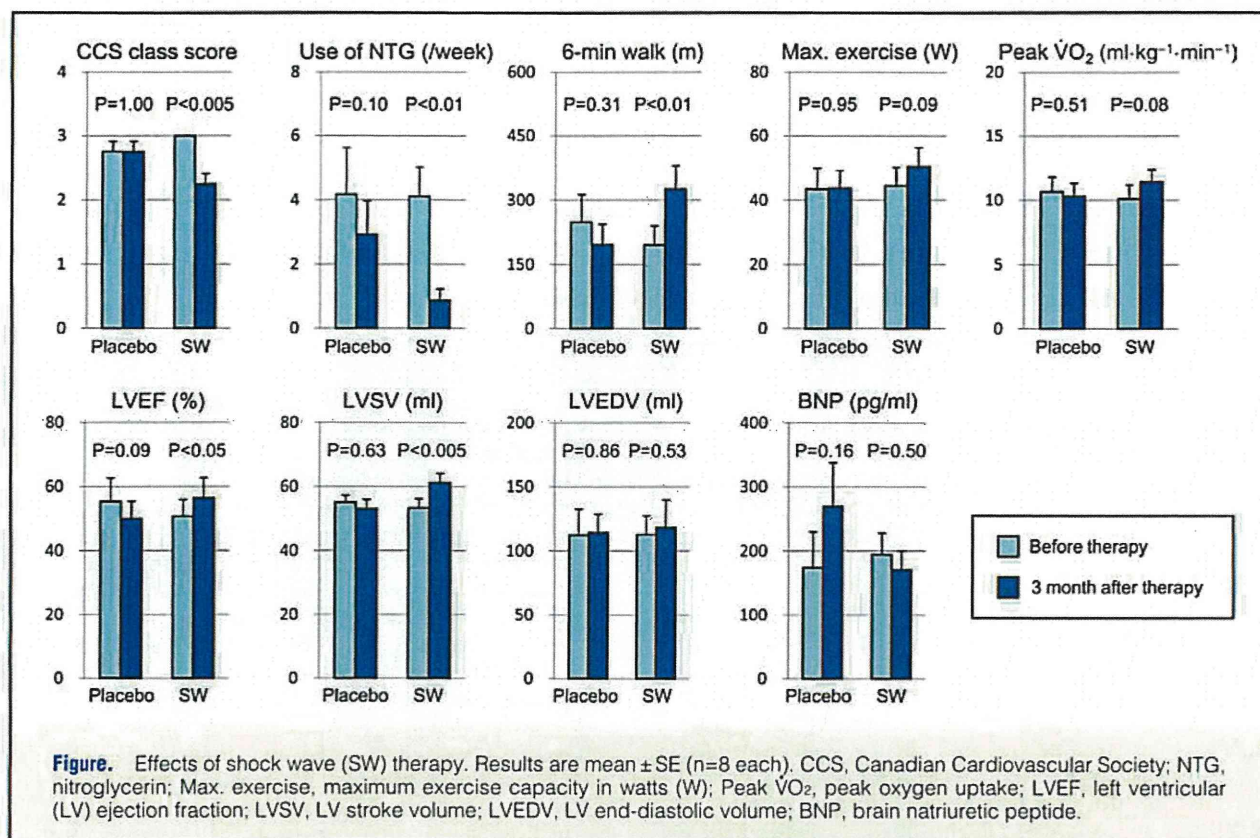


Figure. Effects of shock wave (SW) therapy. Results are mean \pm SE (n=8 each). CCS, Canadian Cardiovascular Society; NTG, nitroglycerin; Max. exercise, maximum exercise capacity in watts (W); Peak VO₂, peak oxygen uptake; LVEF, left ventricular (LV) ejection fraction; LVSV, LV stroke volume; LVEDV, LV end-diastolic volume; BNP, brain natriuretic peptide.

(technical problem in the remaining one patient).

The present study was approved by the Ethical Committees of Tohoku University in 2005, and informed consent was given by each patient.

Results are expressed as mean \pm SEM. Comparisons during the time course after SW therapy were made by repeated measure ANOVA followed by Bonferroni/Dunn post hoc test. All statistical analyses were performed using StatView (SAS Institute, Cary, NC, USA), and P<0.05 was considered to be statistically significant.

Results

The SW therapy, but not placebo, significantly improved symptoms (CCS class score) and nitroglycerin use (Figure).

The SW therapy also significantly improved the 6-min walking distance and tended to improve both maximum exercise capacity and peak oxygen uptake (peak VO₂). LVEF and LV stroke volume evaluated by MRI were significantly improved only with the SW therapy, although LV end-diastolic volume and plasma brain natriuretic peptide level remained unchanged. The number of CD34⁺/KDR⁺ and CD34⁺/KDR⁺/c-kit⁺ cells in peripheral blood also remained unchanged with both therapies (data not shown). No procedural complications or adverse effects were noted during or after either therapy as in the previous studies.³⁻⁷

Discussion

We have previously demonstrated that low-energy SW