

2012/60/1A

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

(被災地域の復興に向けた医薬品・医療機器の実用化支援研究事業)

重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法の開発

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤 健太

平成25 (2013) 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告	
重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法の開発	3
伊藤健太	
II. 分担研究報告	
1. 狭心症に対する体外衝撃波治療：全体の計画について	9
伊藤健太、下川宏明	
2. 狭心症に対する体外衝撃波治療：治療の実施	12
伊藤健太、福本義弘	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	15
IV. 研究成果の刊行物・別刷	19

I . 総括研究報告

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 (被災地域の復興に向けた医薬品・医療機器の実用化支援研究事業))

統括研究報告書

重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法の開発

研究代表者 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寄附講座・准教授

研究要旨

【目的】我が国では、高齢化や生活の欧米化のため、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、かつ有効性の高い新しい治療法が期待されている。私達は、低出力（尿路結石破碎治療に用いる出力の約10%）の衝撃波を用いた侵襲性の低い血管新生療法を開発し、重症狭心症を対象にした基礎研究・臨床試験を行い、その有効性と安全性を確認し論文発表してきた。これらの成果をもとに私達が申請した「重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法」は、平成22年7月に高度医療（第3項先進医療）として承認され、同年10月から高度医療としての治療（臨床試験）を行っている。今回の申請では、治験あるいは薬事承認申請に向けたデータ収集を加速することを目的とする。

【方法】冠動脈カテーテルインターベンション（PCI）や冠動脈バイパス手術（CABG）の適応とならない重症安定狭心症患者、いわゆる『No-option症例』を対象に低出力体外衝撃波治療を行い、3ヵ月後に評価を行う。予定症例数は50名とする。

【結果】平成24年度は重症狭心症症例6例に対して衝撃波治療を行い、平成24年度までの総数は15例となった。初期10例の自覚症状については、狭心症重症度分類であるCCSクラススコアは有意に改善し（ $2.6 \pm 0.2 \rightarrow 1.9 \pm 0.2$, $P < 0.01$ ）、ニトログリセリン使用頻度は改善傾向を示した（ $4.5 \pm 1.6 \rightarrow 1.2 \pm 0.3$, $P = 0.05$ ）。

【結論】初期10例の成績から、低出力体外衝撃波治療の有効性が示唆された。低出力体外衝撃波治療が、PCIやCABGの適応とならない、いわゆる『No-option』の狭心症症例に対する新しい治療法として期待される。今後、症例数を重ねてデータ収集を加速し、有効性・安全性についてさらに検証を行う。

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

下川宏明 東北大学大学院医学系研究科・教授
福本義弘 東北大学大学院医学系研究科・准教授

A. 研究目的

我が国では、高齢化や生活の欧米化のため動脈硬化性疾患の患者数が急速に増加してきており、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も増えている。そのため低侵襲で身体的負担が少なく、かつ有効性の高い新しい治療法が期待されている。私達は、低出力（尿路結石破砕治療に用いる出力の約10%）の衝撃波を用いた侵襲性の低い血管新生療法を開発し、重症狭心症を対象にした基礎研究・臨床試験を行い、その有効性と安全性を確認し論文発表してきた。これらの成果をもとに私達が申請した「重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法」は、平成22年7月に高度医療（第3項先進医療）として承認され、同年10月から高度医療としての治療（臨床試験）を行っている。

また、急性心筋梗塞、下肢虚血、リンパ浮腫、難治性皮膚潰瘍など様々な疾患モデルを用いた基礎研究において、有効性を論文報告している。さらに、間歇性跛行を有する下肢末梢動脈疾患患者を対象とした臨床試験では、最大歩行距離の延長や末梢循環の改善を論文報告し、現在、先進医療の申請を行っている。

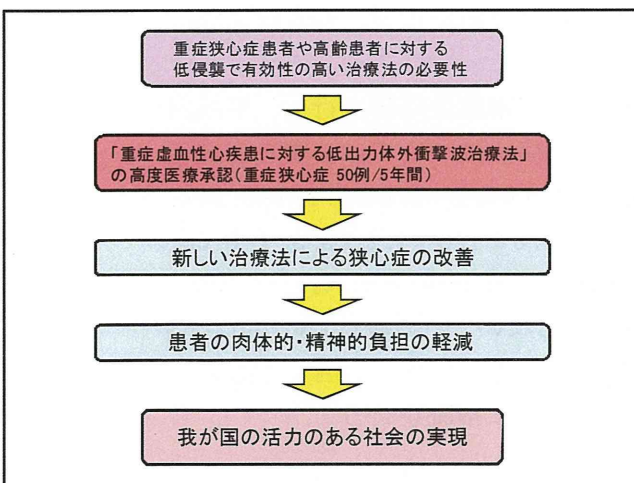


図1. 本研究の流れ図

本研究課題では、重症狭心症患者に対する低出力体外衝撃波治療法の治験あるいは薬事承認申請に向けたデータ収集を加速することを目的とする。低出力の体外衝撃波を用いたこの治療法は、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ことで、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（図1）。

B. 研究方法

対象：冠動脈カテーテルインターベンション（PCI）や冠動脈バイパス手術（CABG）の適応とならない重症安定狭心症患者。

（いわゆる『No-option症例』）

症例数：50名。

方法：低出力衝撃波（約0.1 mJ/mm²）を心筋虚血領域の約50カ所に1カ所当たり200発照射した。この治療を隔日で3回行った。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、効果进行评估した（図2）。

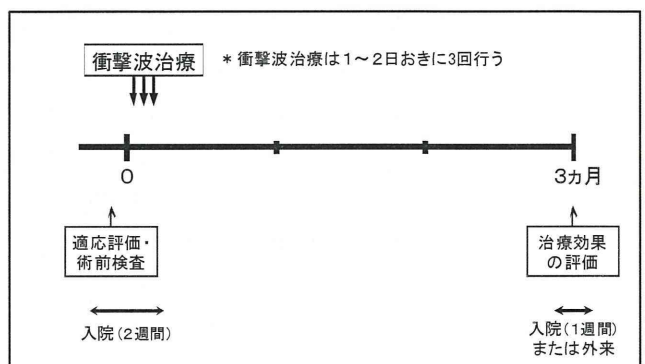


図2. 本研究のプロトコール

（倫理面への配慮）

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

平成24年度は重症狭心症症例6例に対して衝撃波治療を行い、高度医療承認後平成24年度までの総数は15例となった。

初期10例の自覚症状については、狭心症重症度分類であるCCSクラススコアは有意に改善し（ $2.6 \pm 0.2 \rightarrow 1.9 \pm 0.2$, $P < 0.01$ ）、ニトログリセリン使用頻度は改善傾向を示した（ $4.5 \pm 1.6 \rightarrow 1.2 \pm 0.3$, $P = 0.05$ ）。シンチグラムなどの画像診断データについては、50例終了後に画像データ

解析センター（東北大学病院放射線診断科）で解析予定である。本年度治療を行った症例において、有害事象は認めなかった。

D. 考察

平成24年度までに、予定の50症例のうち、15例が終了した。初期10例について、自覚症状に関する項目（CCSクラススコア、ニトログリセリン使用頻度）についてのみ解析を行い、先行する2つの臨床試験同様、有効性・安全性を示唆する結果が得られている。平成24年6月には、石川県立中央病院が高度医療の協力医療機関として承認され8月から治療を開始したため、また、平成25年度中に協力医療機関としてもう1施設加わる見込みであることから、症例数の増加が期待される。

E. 結論

低出力体外衝撃波治療の有効性・安全性を示唆する結果が得られている。低出力体外衝撃波治療が、PCIやCABGの適応とならない、いわゆる『No-option』の狭心症症例に対する新しい治療法として期待される。今後、症例数を重ねてデータ収集を加速し、有効性・安全性についてさらに検証を行う。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① 伊藤健太, 下川宏明: 衝撃波療法 一心臓局所のリハビリテーション— Medical Practice 29:294-296, 2012.
- ② 伊藤健太, 下川宏明: 衝撃波治療とはなにか Heart View 16:482-487, 2012.

- ③ 伊藤健太: 衝撃波療法ってなにですか? 北風政史(編): 心不全診療 Q&A. エキスパート106人からの回答. 中外医学社 pp407-408, 2012.
- ④ 伊藤健太, 下川宏明: 薬物治療無効, 血行再建不適合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 中外医学社 2012.
- ⑤ 伊藤健太, 下川宏明: 重症虚血性心疾患と低出力体外衝撃波治療. Mebio. 30:76-82, 2013.
- ⑥ 伊藤健太, 下川宏明: 虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療. 呼吸と循環. 61:279-284, 2013.

2. 学会発表

- ① Ito K, Fukumoto Y, Takahashi J, Hanawa K, Shindo T, Serizawa F, Sato A, Shimokawa H. Development of non-invasive regenerative therapies for cardiovascular disorders - Low-energy shock wave therapy and low-intensity pulsed ultrasound therapy. 第77回日本循環器学会学術集会 シンポジウム: Advances in the Cardiovascular Regenerative Medicine -Lesson from the Clinical Studies- (2013年3月15-17日, 横浜).
- ② Abe Y, Ito K, Hao K, Shimokawa H. Beneficial effects of low-energy shock wave therapy on inflammatory responses after acute myocardial infarction in rats. 第77回日本循環器学会学術集会 (2013年3月15-17日, 横浜).

3. 新聞報道

- ① 「狭心症 衝撃波で治療: 重症患者に朗報」 (2012年8月17日 北國新聞 朝刊)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅱ. 分担研究報告

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 (被災地域の復興に向けた医薬品・医療機器の実用化支援研究事業))

分担研究報告書

狭心症に対する体外衝撃波治療：薬事承認申請に向けた研究体制について

研究代表者 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
研究分担者 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

私達は、低出力（尿路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でかつ有効性の高い新しい血管新生療法を開発し、重症狭心症を対象にした基礎研究・臨床試験を行ってきた。そして、その有効性と安全性を世界で最初に論文発表してきた。これらの成果をもとに私達が申請した「重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法」は、平成22年7月に高度医療（第3項先進医療）として承認された。今回の申請では、治験あるいは薬事承認申請に向けたデータ収集を加速することを目的としており、その研究体制について検討を行った。

A. 研究目的

重症虚血性心疾患患者や高齢患者の増加に対応すべく、私達は、低出力（尿路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の血管新生療法を開発し、重症狭心症を対象にした基礎研究・臨床試験を行い、その有効性と安全性を世界で最初に論文報告してきた（Nishida et al. *Circulation*. 2004;110:3055-61, Fukumoto Y et al. *Coron Artery Dis*. 2006;17:63-70）。これらの成果をもとに私達が申請した「重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法」は、平成22年7月に高度医療（第3項先進医療）として承認され、同年10月から高度医療としての治療を行っている。

本研究課題では、重症狭心症患者に対する低出力体外衝撃波治療法の治験あるいは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。

方法：低出力衝撃波（約0.1 mJ/mm²）を心筋虚血領域の約50カ所に1カ所当たり200発照射した。この治療を隔日で3回行った。衝撃波治療の3カ月後に画像診断や運動負荷試験を行い、効果を評価した（図1）。

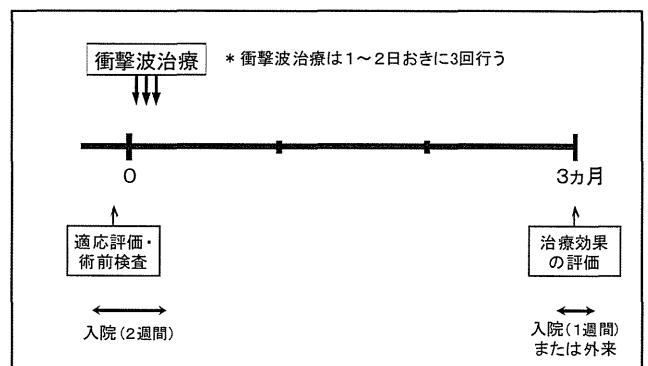


図1. 本研究のプロトコル

(倫理面への配慮)

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。

B. 研究方法

対象：冠動脈カテーテルインターベンション（PCI）や冠動脈バイパス手術（CABG）の適応とされない重症安定狭心症患者。

(いわゆる『No-option症例』)

症例数：50名。

C. 研究結果

当初、東北大学大学院公衆衛生学分野との共同研究という形で行ってきたが、薬事承認申請を見据えた体制として不十分との指摘を受けた。そこで、東北大学病院臨床試験推進センターにサポートを委託し、臨床試験実施やデータ管理について助言を受けている。また、今年度、協力医療機関として石川県立中央病院が加わったことから、シンチグラフィなど各種画像診断の撮像方法や・解析方法の施設差をなくすため、東北大学病院放射線診断科に画像データ解析センターを設置し、他施設との撮像方法の調整、他施設の症例も含めた画像解析を行う体制とした（図2）。

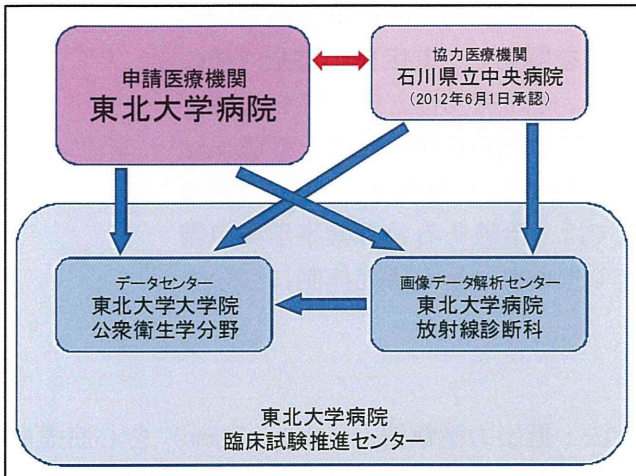


図2. 新たな研究体制

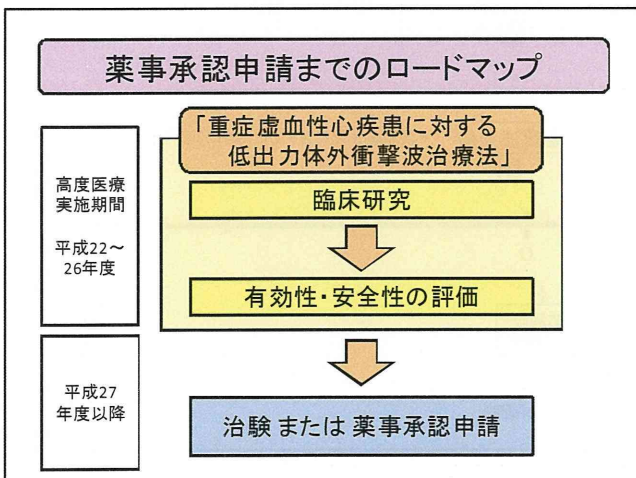


図3. ロードマップ

D. 考察

実施施設が、1施設から2施設へ増えたことから、今後、症例登録数の増加が見込まれる。さらに、平成25年度には、協力医療機関としてもう1施設の追加を予定している。東北大学病院臨床試験推進センターの支援により、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。今後、薬

事戦略相談などPMDAの助言を受けながら、薬事承認申請に向けた準備を進めていくことが望ましいと考えられる（図3）。

E. 結論

協力医療機関に追加により、症例登録数の増加が見込まれる。また、薬事承認申請を見据えた研究体制が整備された。今後は、PMDAの助言も受けながら薬事承認申請に向けて研究を進める。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① 伊藤健太, 下川宏明: 衝撃波療法 一心臓局所のリハビリテーション— Medical Practice 29:294-296, 2012.
- ② 伊藤健太, 下川宏明: 衝撃波治療とはなにか Heart View 16:482-487, 2012.
- ③ 伊藤健太: 衝撃波療法ってなにですか? 北風政史(編): 心不全診療 Q&A. エキスパート106人からの回答. 中外医学社 pp407-408, 2012.
- ④ 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, 柴木宏美(編): EBM 循環器疾患の治療 (2012-2013) pp.125-130 中外医学社 2012.
- ⑤ 伊藤健太, 下川宏明: 重症虚血性心疾患と低出力体外衝撃波治療. Mebio. 30:76-82, 2013.
- ⑥ 伊藤健太, 下川宏明: 虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療. 呼吸と循環. 61:279-284, 2013.

2. 学会発表

- ① Ito K, Fukumoto Y, Takahashi J, Hanawa K, Shindo T, Serizawa F, Sato A, Shimokawa H. Development of non-invasive regenerative therapies for cardiovascular disorders - Low-energy shock wave therapy and low-intensity pulsed ultrasound therapy. 第77回日本循環器学会学術集会 シンポジウム: Advances in the Cardiovascular Regenerative Medicine -Lesson from the Clinical Studies- (2013年3月15-17日, 横浜).
- ② Abe Y, Ito K, Hao K, Shimokawa H. Beneficial effects of low-energy shock wave therapy on inflammatory responses after acute myocardial infarction in rats. 第77回日本循環器学会学術集会 (2013年3月15-17日, 横浜).

3. 新聞報道

- ① 「狭心症 衝撃波で治療：重症患者に朗報」
(2012年8月17日 北國新聞 朝刊)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

狭心症に対する体外衝撃波治療：治療の実施

研究代表者 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
研究分担者 福本 義弘 東北大学大学院医学系研究科循環器内科学・准教授

研究要旨

【背景】私達は、低侵襲性でかつ有効性の高い新しい血管新生療法として、低出力（尿路結石破碎治療に用いる出力の約10%）の衝撃波を用いた新しい治療法を開発してきた。そして、大型動物を用いた基礎研究で認めた有効性・安全性をもとに、重症狭心症を対象として、2つの臨床試験を行い、有効性と安全性を論文発表してきた。これらの成果をもとに私達が申請した「重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法」は、平成22年7月に高度医療（第3項先進医療）として承認され、同年10月から高度医療としての治療（臨床試験）を行っている。

【方法】冠動脈カテーテルインターベンション（PCI）や冠動脈バイパス手術（CABG）の適応とならない重症安定狭心症患者、いわゆる『No-option症例』を対象に低出力体外衝撃波治療を行い、3ヵ月後に評価を行う。予定症例数は50名とする。

【結果】平成24年度は重症狭心症症例6例に対して衝撃波治療を行い、平成24年度までの総数は15例となった。初期10例の自覚症状については、狭心症重症度分類であるCCSクラススコアは有意に改善し（ $2.6 \pm 0.2 \rightarrow 1.9 \pm 0.2$, $P < 0.01$ ）、ニトログリセリン使用頻度は改善傾向を示した（ $4.5 \pm 1.6 \rightarrow 1.2 \pm 0.3$, $P = 0.05$ ）。

【結論】初期10例の成績から、低出力体外衝撃波治療の有効性が示唆された。今後、症例数を重ねてデータ収集を加速し、有効性・安全性についてさらに検証を行う。

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、低侵襲性で、かつ有効性の高い治療法が開発が期待されている。私達は、低出力（尿路結石破碎治療に用いる出力の約10%）の衝撃波を用いた侵襲性の低い血管新生療法を開発し、重症狭心症を対象にした基礎研究・臨床試験を行い、その有効性と安全性を確認し論

文発表してきた。これらの成果をもとに私達が申請した「重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法」は、平成22年7月に高度医療（第3項先進医療）として承認され、同年10月から高度医療としての治療（臨床試験）を行っている。

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

対象：冠動脈カテーテルインターベンション（PCI）や冠動脈バイパス手術（CABG）の適応とならない重症安定狭心症患者。
（いわゆる『No-option症例』）

症例数：50名。

方法：低出力衝撃波（約0.1 mJ/mm²）を心筋虚血領域の約50カ所に1カ所当たり200発照射した。この治療を隔日で3回行った。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（図1）。

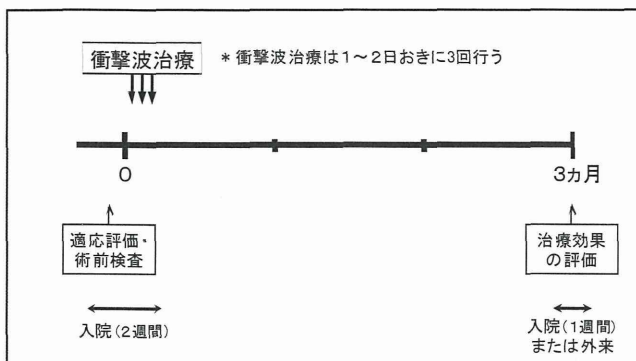


図1. 本研究のプロトコール

（倫理面への配慮）

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やっている。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

平成24年度は重症狭心症症例6例に対して衝撃波治療を行い、高度医療承認後平成24年度までの総数は15例となった。

初期10例の自覚症状については、狭心症重症度分類であるCCSクラススコアは有意に改善し（ $2.6 \pm 0.2 \rightarrow 1.9 \pm 0.2$, $P < 0.01$ ）、ニトログリセリン使用頻度は改善傾向を示した（ $4.5 \pm 1.6 \rightarrow 1.2 \pm 0.3$, $P = 0.05$ ）（図2）。

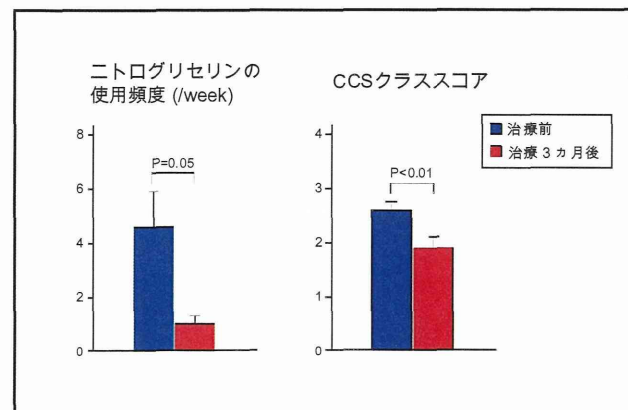


図2. 自覚症状の改善

アデノシン負荷心筋シンチ

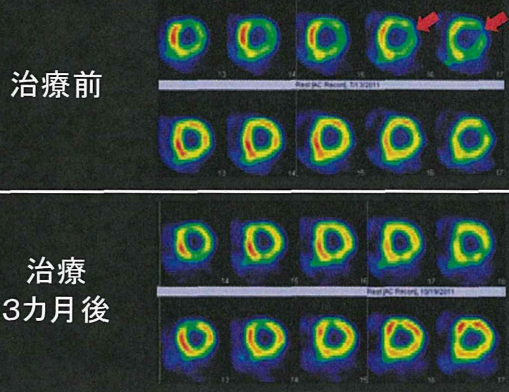


図3. シンチグラムで評価した心筋血流の改善

シンチグラム（図3）などの画像診断データについては、50例終了後に画像データ解析センター（東北大学病院放射線診断科）で解析予定である。本年度治療を行った症例において、有害事象は認めなかった。

D. 考察

平成24年度までに、予定の50症例のうち、15例が終了した。初期10例について、自覚症状に関する項目（CCSクラススコア、ニトログリセリン使用頻度）についてのみ解析を行い、先行する2つの臨床試験同様、有効性・安全性を示唆する結果が得られている。平成24年度には、協力医療機関が1施設加わり、さらに平成25年度にはもう1施設加わる見込みであることから、症例数の増加が期待される。

E. 結論

先行する2つの臨床試験と同様、重症狭心症に対する低出力体外衝撃波治療の有効性・安全性を示唆する結果が得られている。今後、症例数を重ねてデータ収集を加速し、有効性・安全性についてさらに検証を行う。

G. 研究発表

- 論文発表
- ① 伊藤健太, 下川宏明: 衝撃波療法 一心臓局所のリハビリテーション— Medical Practice 29:294-296, 2012.
- ② 伊藤健太, 下川宏明: 衝撃波治療とはなにか Heart View 16:482-487, 2012.
- ③ 伊藤健太: 衝撃波療法ってなにですか? 北風政史(編): 心不全診療 Q & A. エキスパート106人からの回答. 中外医学社 pp407-408, 2012.

- ④ 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 中外医学社 2012.
- ⑤ 伊藤健太, 下川宏明: 重症虚血性心疾患と低出力体外衝撃波治療. *Mebio*. 30:76-82, 2013.
- ⑥ 伊藤健太, 下川宏明: 虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療. *呼吸と循環*. 61:279-284, 2013.

2. 学会発表

- ① Ito K, Fukumoto Y, Takahashi J, Hanawa K, Shindo T, Serizawa F, Sato A, Shimokawa H. Development of non-invasive regenerative therapies for cardiovascular disorders - Low-energy shock wave therapy and low-intensity pulsed ultrasound therapy. 第77回日本循環器

学会学術集会 シンポジウム: Advances in the Cardiovascular Regenerative Medicine -Lesson from the Clinical Studies- (2013年3月15-17日, 横浜).

- ② Abe Y, Ito K, Hao K, Shimokawa H. Beneficial effects of low-energy shock wave therapy on inflammatory responses after acute myocardial infarction in rats. 第77回日本循環器学会学術集会 (2013年3月15-17日, 横浜).

3. 新聞報道

- ① 「狭心症 衝撃波で治療: 重症患者に朗報」 (2012年8月17日 北國新聞 朝刊)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

III. 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
伊藤健太	衝撃波療法ってなにですか？	北風政史	心不全診療Q & A. エキスパート106人からの回答.	中外医学社	東京	2012	407-408
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	EBM循環器疾患の治療 (2012-2013)	中外医学社	東京	2012	125-130

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
伊藤健太, 下川宏明	衝撃波療法 —心臓局所のリハビリテーション—	Medical Practice	29	294-296	2012
伊藤健太, 下川宏明	衝撃波治療とはなにか	Heart View	16	482-487	2012
伊藤健太, 下川宏明	重症虚血性心疾患と低出力体外 衝撃波治療	Mebio	30	76-82	2013
伊藤健太, 下川宏明	虚血性心疾患に対する低出力体外 衝撃波治療	呼吸と循環	61	279-284	2013

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Q
2

衝撃波療法ってなにですか？

低出力の衝撃波を体外から照射する血管新生療法である¹⁾。この低出力体外衝撃波治療について、以下に説明する。

1 衝撃波による血管新生作用

衝撃波とは音速を超えて伝わる圧力波で、脂肪や筋肉など体組織内を直線的に伝播することから、体外で発生させた衝撃波を体内深部の1点に収束させることができる。衝撃波の医療応用としては、すでに20年以上前から尿路結石破碎治療が確立しており、標準的治療の1つとなっている。筆者らは基礎実験において、培養ヒト静脈血管内皮細胞に衝撃波を照射すると、結石破碎に用いる出力の約10%という弱い出力(約0.1 mJ/mm²)をピークに、主要な血管新生因子である血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)およびその受容体であるFlt-1の発現が増加することを確認した²⁾。そこで、ブタ慢性心筋虚血モデルにおいて低出力体外衝撃波治療の効果を検討した。慢性虚血心筋に1日おきに3回衝撃波を照射して4週間後に評価を行ったところ、治療群では対照群に比べて、虚血心筋組織におけるVEGFの発現が亢進していた。さらに、毛細血管数の増加と冠血流の有意な増加、それに伴う左室壁運動の改善を認めた²⁾。一方、治療に伴う合併症は全く認めなかった。以上の結果から、低出力体外衝撃波治療は、安全で有効な血管新生療法であることが示唆された。

2 狭心症に対する低出力体外衝撃波治療

基礎研究の結果をもとに、筆者らは、症状の改善および心不全予防を目的に、カテーテルインターベンションや冠動脈バイパス手術による治療が困難な重症狭心症に対して低出力体外衝撃波治療の臨床試験を行った。治療には、スイスのメーカーと共同開発した心臓病治療専用の衝撃波治療装置を用いた。衝撃波発生ヘッドを患者の前胸壁に当て、装置に内蔵された超音波プローブで心臓の虚血領域を確認しながら、1日おきに計3回治療を行う。1回の治療では、1カ所につき200発の衝撃波を心電図同期で約50カ所に照射する。痛みや苦痛を伴わないため、麻酔や鎮静薬の投与は不要。2003年から重症狭心症患者9名を対象に実施した第1次臨床試験³⁾では、全例で狭心症症状が軽減し、ニトログリセリンの使用量が激減した。負荷心筋シンチグラムで評価した心筋血流も、衝撃波を照射した部位においてのみ改善を認めた。そして、これらの効果は1年以上にわたって持続した。以上の結果から、低出力の衝撃波を照射した局所のみで血管新生が亢進して心筋血流が改善したと考えられた。さらに、2005年から、低出力体外衝撃波治療とプラセボ治療を比較する第2次臨床試験⁴⁾を行い、その結果、衝撃波治療後には、狭心症の重症度、ニトログリセリンの使用頻度、運動耐用能が有意に改善し、MRIで測定した左室一回拍出量、左室駆出率も有意に増加した。これらの効果はプラセボ治療後では認められなかった。以上の良好な結果により、狭心症に対する低出力体外衝撃波治療は、平成22(2010)年7月付けで厚生労働省の高度医療と

して承認され、現在、東北大学病院のみで治療を行っている。

③ 急性心筋梗塞に対する低出力体外衝撃波治療

低出力の衝撃波は、血管内皮細胞において、血管内皮増殖因子のみならず血管拡張物質である一酸化窒素 (nitric oxide: NO) の発現も増やす。一方、急性心筋梗塞症例では、急性期に再灌流療法に成功した後も梗塞周囲では組織の浮腫や炎症により微小循環障害が遷延しており、これが左室リモデリング進行の一因と考えられている。そこで筆者らは、ブタ急性心筋梗塞モデルを用いて、低出力体外衝撃波治療が、慢性期の左室リモデリングを抑制するか検討した⁵⁾。急性心筋梗塞作成急性期に梗塞境界領域に低出力の衝撃波を照射し4週間後に評価を行ったところ、左室リモデリングが軽減されることが確認された。梗塞周囲の毛細血管数も増加していたことから、衝撃波治療により梗塞境界領域における血管拡張や浮腫軽減、血管新生が促進されて梗塞サイズ拡大が抑制されたと考えられた。この結果を基に、筆者らは、慢性期の左室リモデリングや心不全の予防目的に、2007年から急性心筋梗塞に対する体外衝撃波治療の臨床試験を行っている。

おわりに

筆者らが開発している低出力体外衝撃波治療は、主に血管新生の促進により組織血流を改善する新しい治療法である。カテーテルインターベンションや冠動脈バイパス手術による治療が困難な虚血領域に対して、心筋局所の血流を改善して心機能・心不全を改善することが期待される。また、麻酔や侵襲的処置なしに、体外から治療を行うことができる非侵襲的な治療法であることから、高齢者や合併症をもつ重症例においても肉体的負担が少ない治療法である。

- 文献
- 1) Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011; 11: 295-302.
 - 2) Nishida T, Shimokawa H, Oi K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation*. 2004; 110: 3055-61.
 - 3) Fukumoto Y, Ito A, Uwatoku T, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2006; 17: 63-70.
 - 4) Kikuchi Y, Ito K, Ito 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*. 2010; 74: 589-91.
 - 5) Ito Y, Ito K, Shiroto T, et al. Cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo. *Coron Artery Dis*. 2010; 21: 304-11.

〈伊藤健太〉

25. 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？

1 序論

虚血性心疾患に対する治療は，生活習慣の改善，薬物療法，カテーテルインターベンション（percutaneous coronary intervention: PCI），冠動脈バイパス術（coronary artery bypass grafting: CABG）からなる。一方，食生活の欧米化による糖尿病患者の増加や人口の高齢化に伴い，PCIやCABGによる治療が困難な慢性狭窄病変を有するいわゆる“no-option”症例も増加してきている。このような症例では，薬物療法のみでは心筋虚血を十分には抑制できず，狭心症症状や虚血性心筋症の進行のため生活の質（quality of life: QOL）や予後が著しく低下している。そこで，新しい治療法の開発が期待されている。心筋血流を改善させるための血管新生療法として，図1にあげるような様々な方法が試みられている。

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 物理的刺激
レーザー，低出力衝撃波，超音波 2. 血管増殖因子の投与
VEGF, HGF, bFGF など 3. 細胞移植
骨髄細胞，心筋幹細胞，脂肪細胞，
ES 細胞，iPS 細胞など |
|--|

図1 様々な血管新生のアプローチ

2 指針

わが国では，日本の実情に即した独自のガイドライン作成を目的として，1998年から日本循環器学会を中心に「循環器病の診断と治療に関するガイドライン」が作成され，2011年までに48のガイドラインが学会ホームページで公表され，随時改訂されている。しかし，no-optionの狭心症症例に対する治療に関する記述は少なく，生活習慣の改善や薬物療法の強化があげられるのみである。

3 エビデンス

1] レーザー心筋血行再建術（Transmyocardial laser revascularization: TMLR）

Allen KB, et al. (Ann Thorac Surg. 2004; 77: 1228-34)¹⁾

目的：TMLRと内科的治療を比較する無作為化試験に登録された慢性冠動脈病変をもつno-optionの狭心症症例において，5年生存率と狭心症症状を評価する。

方法：9つの施設で、PCIやCABGの適応とならないCCSクラススコアIVの難治性狭心症症例212例を、TMLR群100例と薬物療法継続群112例に無作為に振り分けた。平均追跡期間は 5.7 ± 0.8 年。

結果：TMLR群では、CCSクラススコアが 4.0 ± 0.0 から、1年後には 1.5 ± 1.4 、5年後には 1.2 ± 1.1 にまで改善した ($p < 0.001$)。平均5年の追跡の間にCCSクラススコアが2以上改善した患者の割合は、TMLR群では、薬物療法継続群に比べて有意に高かった (88%対44%; $p < 0.001$)。5年生存率は、薬物療法継続群の52%に対してTMLR群では65%であった ($p = 0.05$)。治療1年後以降の死亡は、薬物療法継続群の13%に対してTMLR群では8%と有意に低かった ($p = 0.03$)。

結論：前向き無作為化試験に登録されたCCSクラススコアIVのno-optionの狭心症症例において、5年間の生存率はTMLR群で有意に高かった。また、TMLR群では狭心痛抑制効果は長期に続き、薬物療法継続群よりも高い効果が得られた。

2) 低出力体外衝撃波治療

Kikuchi Y, et al. (Circ J. 2010; 74: 589-91) (図2)²⁾

目的：重症狭心症症例において、低出力体外衝撃波治療の有効性と安全性を評価する。

方法：PCIやCABGの適応とならないno-optionの狭心症症例8例を対象に二重盲検プラセボ対照試験を行った。

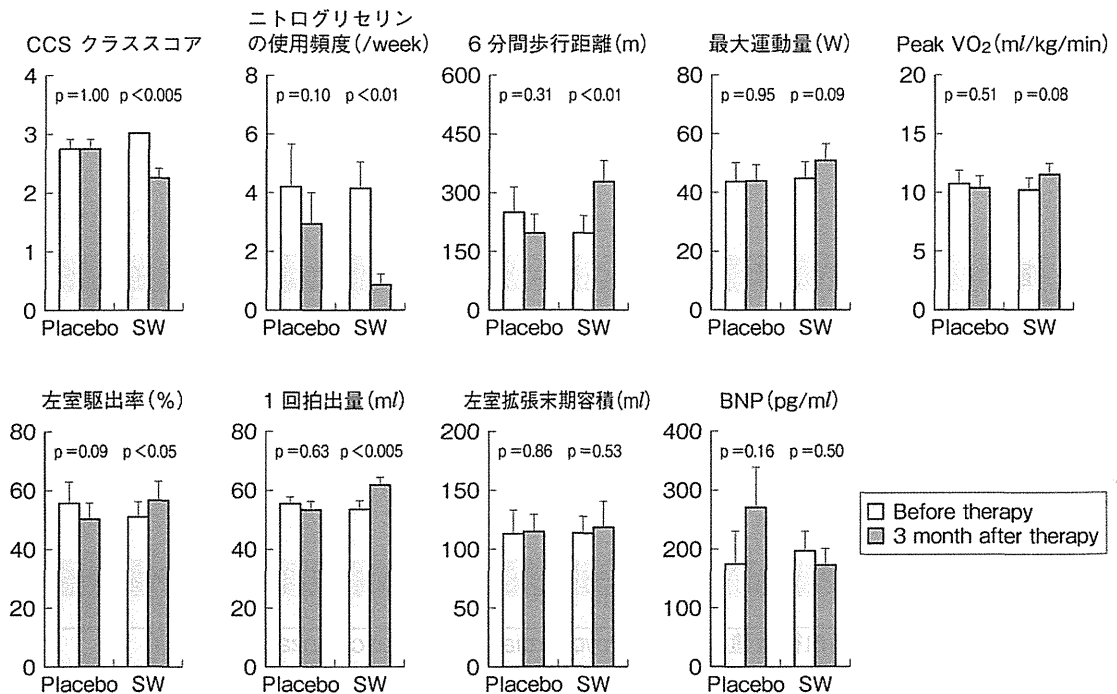


図2 重症狭心症に対する低出力体外衝撃波治療の効果 (Kikuchi Y, et al. Circ J. 2010; 74: 589-91)²⁾