

結果：低出力体外衝撃波治療により、胸痛発作の頻度が減り、心機能が改善した。一方、プラセボ治療では変化がみられなかった。また、合併症や副作用は認めなかった。
結論：低出力体外衝撃波治療は、重症狭心症に対する有効で安全な非侵襲的治療法と考えられた。

3) 細胞移植治療

Losordo DW, et al. (Circ Res. 2011; 109: 428-36)³⁾

目的：no-option の難治性狭心症症例において、自家 CD34 陽性細胞の心筋内注入の安全性と生物活性を評価する。

方法：前向き二重盲検無作為化第二相臨床試験において、難治性狭心症症例 167 例を G-CSF 投与により動員した自家 CD34 陽性細胞投与群（低用量 1×10^5 cells/kg または高用量 5×10^5 cells/kg）、または、プラセボ治療群に振り分けた。治療は、NOGA mapping システムを用いて、経カテーテル的に虚血生存心筋の 10 カ所に注入することにより行われた。

結果：主要評価項目である狭心症発作の頻度は、低用量群では、プラセボ治療群に比して有意に低く、6 カ月後で 6.8 ± 1.1 対 10.9 ± 1.2 回/週 ($p=0.020$)、12 カ月後で 6.3 ± 1.2 対 11.0 ± 1.2 回/週 ($p=0.035$) であった。高用量群でも低い傾向があったが、統計学的に有意ではなかった。同様に、運動耐用能（トレッドミル試験）は、低用量群ではプラセボ治療群に比して有意に高く、6 カ月後で 139 ± 151 対 69 ± 122 秒 ($p=0.014$)、12 カ月後で 140 ± 171 対 58 ± 146 秒 ($p=0.017$) であった。しかし高用量群では有意な変化はみられなかった。G-CSF 投与による細胞動員・回収の期間中に、非 ST 上昇型心筋梗塞と考えられる心筋逸脱酵素の上昇を 4.6% の症例で認めた。12 カ月間の死亡率は、プラセボ治療群では 5.4% であったが、細胞治療群では死亡例は認めなかった。

結論：自家 CD34 陽性細胞 (1×10^5 cells/kg) の心筋内注入を受けた難治性狭心症症例では、狭心症発作の頻度と運動耐用能が有意に改善した。細胞動員回収の処置に伴い心筋逸脱酵素の上昇を認めており、この点については今後の臨床試験では対処が必要である。

4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

狭心症治療の目標として、①自覚症状を軽減して QOL を改善すること、②心事故を予防して予後を改善することがあげられる。前項であげたいずれの臨床試験においても、前者に対する効果は認められているが、後者に対する評価は未だ不十分である。今後、長期予後に対する効果についても評価が必要である。

TMLR は全身麻酔・開胸下で、単独あるいは CABG との併用で行われる。複数の臨床試験において、狭心症症状を軽減して QOL を改善する効果が報告されているが、心機能や生命予後を改善する効果については一定の見解は得られていない。症状改善の機序として、当初、レーザーで心筋を貫通させたチャンネルを介して血流が改善すると想定されていたが、その後の検

討で、レーザー刺激に伴う血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor: VEGF）の発現亢進による血管新生が機序と考えられている。また、レーザーによる交感神経線維の傷害がもたらす除神経も機序の1つとされている⁴⁾。

低出力体外衝撃波治療は、低出力（結石破碎治療に用いる出力の約10分の1）の衝撃波を体外から、超音波ガイド下に虚血心筋に照射する治療法である。動物実験の結果から、低出力体外衝撃波治療が血管内皮細胞からのVEGF発現を亢進させて血管新生を促進することが明らかになった⁵⁾。no-optionの狭心症症例9名を対象にした最初の臨床試験において、低出力体外衝撃波治療が、自覚症状や負荷心筋シンチグラムで評価した心筋血流を有意に改善することが報告された⁶⁾。さらに、Kikuchiらにより、no-optionの狭心症症例8名を対象にしたプラセボ対照試験において、低出力体外衝撃波治療が自覚症状のみならず、運動耐用能やMRIで評価した心機能も改善することが報告された²⁾。また、低出力体外衝撃波治療に伴う副作用や合併症は認められなかった。これらの臨床試験は症例数が少ないが、近年世界各国から報告が相次いでいる⁷⁻¹⁰⁾。

1990年代から、主に陳旧性心筋梗塞による慢性心不全患者や急性心筋梗塞患者を対象に、VEGFなどの血管増殖因子投与や未分化細胞移植が単独あるいはCABGとの併用で試みられてきた^{3,11,12)}。しかし、最近の二重盲検試験においては、動物実験や初期のオープンラベル試験の結果から期待されたほどの有効性が認められない試験も多い。結果が一定しない理由として、細胞ソース（骨髄、末梢血、心筋幹細胞、脂肪細胞、ES細胞、iPS細胞）や投与方法（心筋への注入、経カテーテル投与）の違いがあげられている。また、最近では、細胞移植治療において、移植した未分化細胞が心筋細胞などに分化するとしてもごく僅かで臨床的意義は少なく、むしろ、移植した細胞からのサイトカインの放出（パラクライン効果）が主要な機序と考えられている。最近では、TMLRや低出力体外衝撃波治療を細胞移植治療に併用する試みもなされている^{13,14)}。

5 本邦の患者に適応する際の注意点

TMLRについては、海外の多くの国でCO₂レーザーやHolmium: YAGレーザーを用いた装置が臨床現場で広く用いられている。一方、本邦では近年CO₂レーザーによる装置が承認されたが、まだ限られた施設でしか用いられていない。低出力体外衝撃波治療については、2003年にEUにおいて医療機器として承認され、現在までに世界10カ国以上で1000例を超える狭心症患者の治療が行われている。本邦では、我々が行った2つの臨床試験で有効性・安全性が示唆されたことから、2010年に厚生労働省から高度医療として承認を受け、現在、東北大学病院のみでno-optionの狭心症症例に対する治療が行われている。no-option狭心症を対象とした細胞移植治療の臨床試験としては、本邦では、TACT-NAGOYA-HEARTなどが進行中である¹⁵⁾。

6 コメント

血管新生療法においては、末梢血中でも血管増殖因子の濃度が上昇する可能性があるため、重症糖尿病網膜症や悪性腫瘍の有無について、治療前に十分なスクリーニングが必要である。

冠危険因子は、その程度が動脈硬化の重症度と相関し、また複数の危険因子を有すると動脈硬化の重症度がさらに高くなることが知られている。no-option 症例では、冠危険因子を複数有している場合が多いので、動脈硬化病変の進行を抑制するためには、アスピリン、 β 遮断薬、スタチンなどによる薬物療法（心不全例では ACE 阻害薬または ARB も必須）や冠危険因子の管理が十分に行われていることを再確認する必要がある。糖尿病は主要な冠危険因子であるが、糖尿病症例では、無症候性心筋虚血のために無症状のまま虚血性心筋症が進行し、診断がついた時点ですでに PCI や CABG による治療が困難な状態になっていることも少なくない。no-option になる前に早期診断・早期治療介入を積極的に行うことが望まれる。

■文献■

- 1) Allen KB, Dowling RD, Angell WW, et al. Transmyocardial revascularization: 5-year follow-up of a prospective, randomized multicenter trial. *Ann Thorac Surg.* 2004; 77: 1228-34.
- 2) 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.
- 3) Losordo DW, Henry TD, Davidson C, et al. Intramyocardial, autologous CD34⁺ cell therapy for refractory angina. *Circ Res.* 2011; 109: 428-36.
- 4) Horvath KA. Transmyocardial laser revascularization. *J Card Surg.* 2008; 23: 266-76.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Khattab AA, Brodersen B, Schuermann-Kuchenbrandt D, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy: first experience in the everyday practice for treatment of chronic refractory angina pectoris. *Int J Cardiol.* 2007; 121: 84-5.
- 8) Prinz C, Lindner O, Bitter T, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates clinical symptoms and improves regional myocardial blood flow in a patient with severe coronary artery disease and refractory angina. *Case Report Med.* 2009; 2009: 639594.
- 9) Vasyuk YA, Hadzegova AB, Shkolnik EL, et al. Initial clinical experience with extracorporeal shock wave therapy in treatment of ischemic heart failure. *Congest Heart Fail.* 2010; 16: 226-30.
- 10) Wang Y, Guo T, Cai HY, et al. Cardiac shock wave therapy reduces angina and improves myocardial function in patients with refractory coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 2010; 33: 693-9.
- 11) Grines CL, Watkins MW, Mahmarian JJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Ad5FGF-4 gene therapy and its effect on myocardial perfusion in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 1339-47.
- 12) van Ramshorst J, Bax JJ, Beeres SL, et al. Intramyocardial bone marrow cell injection for chronic myocardial ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301: 1997-2004.
- 13) Gowdak LH, Schettert IT, Rochitte CE, et al. Transmyocardial laser revascularization

plus cell therapy for refractory angina. *Int J Cardiol.* 2008; 127: 295-7.

- 14) Aicher A, Heeschen C, Sasaki K, et al. Low-energy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells: a new modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia. *Circulation.* 2006; 114: 2823-30.
- 15) Izawa H, Kondo T, Usui A, et al. Clinical protocol for angiogenesis by intramyocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with severe coronary artery disease: TACT-NAGOYA-HEART. *Circ J.* 2006; 70: 1180-3.

<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—

伊藤健太・下川宏明

東北大学大学院循環器内科学/いとう・けんた しもかわ・ひろあき

はじめに●

わが国では、高齢化や食生活の欧米化に伴い、慢性心不全患者が増加しつつある。患者数や重症例の増加は国民医療費増加の一因にもなっていることから、医学的にも社会的にも、新しい治療法の開発が望まれている。近年、主に虚血性心疾患による慢性心不全に対して、世界各国で遺伝子治療や細胞治療が試みられているが、これらの治療では、骨髄細胞の採取や遺伝子・細胞の送達のために全身麻酔下での骨髄穿刺や開胸操作といった侵襲的な処置を伴う。そのため患者の身体的負担は大きく、また繰り返し行うことは困難である。また、臨床試験において、動物実験の結果から期待されたほどの有効性が必ずしも認められていないことも問題となっている。そのため、低侵襲で、かつ有効性の高い治療法の開発が望まれている。われわれは、培養細胞や動物を用いた検討の結果をもとに、「低出力体外衝撃波治療」を開発し、虚血性心疾患患者を対象に治療を行っている^{1,2)}。

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・筋肉などの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一点に収束させることができる。衝撃波を用いた治療としては、尿路結石破碎治療が確立しており、すでに20年以上前から標準的治療の一つとなっている。われわれは基礎実験において、培養ヒト静脈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の一つ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³⁾。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、衝撃波治療により、虚血心筋組織における VEGF の発現が遺伝子レベル・蛋白レベルのいずれにおいても亢進していた。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³⁾。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、低出力の衝撃波を用いた体外衝撃波治療は、安全で有効な血管新生療法であることが示唆された。

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、われわれは、症状の改善および心不全予防を目的に、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。対象は、最大量の薬物治療下でも狭心症発作を有し、かつ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狭心症症例とした。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ている(図1)。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発の衝撃波を心拍に合わせて約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必要ない。2003年から重症狭心症患者9名を対象に実施した第一次臨床試験⁴⁾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され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、

- 低出力の衝撃波は、培養血管内皮細胞において、VEGF (血管増殖因子の一つ) の発現を増加させた。
- 低出力体外衝撃波治療は、ブタ慢性虚血心筋において、毛細血管数を増加させ、心筋血流を改善した。
- 低出力体外衝撃波治療は、狭心症患者の症状・心筋血流・運動耐用能・心機能を改善した。

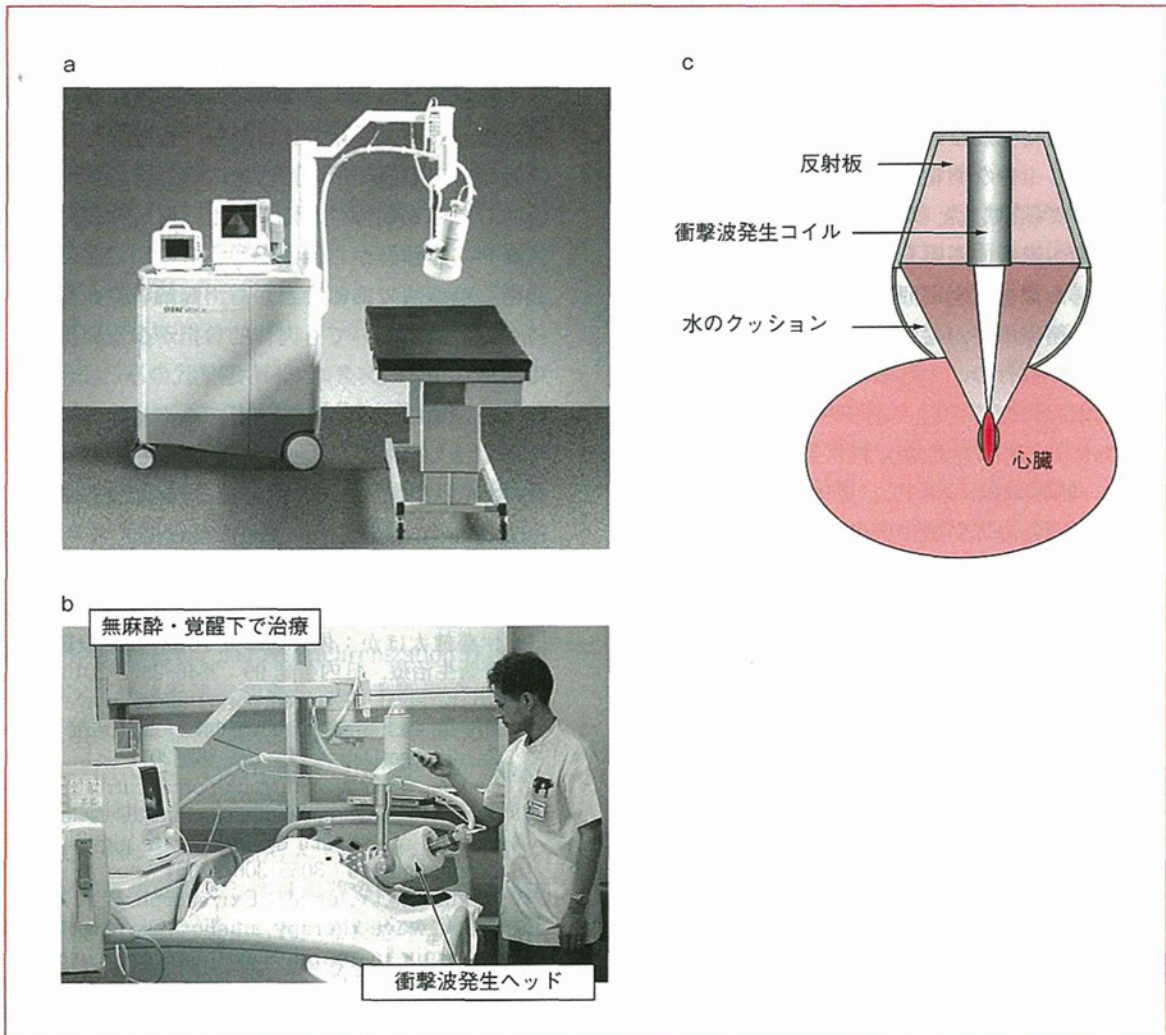


図1 対外衝撃波治療装置と治療風景
a 体外衝撃波治療装置, b 治療風景, c 概念図.

低出力体外衝撃波治療とプラセボ治療を比較する第二次臨床試験⁵⁾を実施し、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年7月付けで厚生労働省の高度医療として承認された。現在、東北大学病院のみで治療を行っている。

- 低出力体外衝撃波治療は、ブタ急性心筋梗塞モデルにおいて、慢性期の左室リモデリングを抑制した。
- 麻酔や手術など侵襲的な処置を要しない非侵襲的な治療法である。治療に伴う合併症も認めなかった。

急性心筋梗塞に対する低出力体外衝撃波治療●

わが国では、急性心筋梗塞の発症早期にカテーテルインターベンションによる再灌流療法が行われ、心筋梗塞発症早期の死亡率低下に貢献している。しかし十分な薬物療法下でも慢性期に左室リモデリング(心拡大と収縮能低下)が進行し、重篤な心不全へ進行する例も少なくない。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。そこでわれわれは、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⁶⁾。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、われわれは、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●

われわれ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。虚血性心不全に対する有効性は証明されつつあるが、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ついでいることから、非虚血性心不全においても、

低出力体外衝撃波治療による血管新生が心不全の改善をもたらすことが期待される。

本治療法は、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、高齢者や合併症を持つ重症例においても肉体的負担が少ない治療法である。ランニングコストも電気代のみと安価であるため、医療費の削減にも寄与できると考えられる。本治療法の詳細に関しては、以下のホームページを参照いただきたい(<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/shockwave/index.html>)。

文 献

- 1) 伊藤健太ほか：体外衝撃波を用いた非侵襲性血管新生治療。日内会誌 99：2846-2852, 2010
- 2) Ito, K. et al. : Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders. Am J Cardiovasc Drugs 11 : 295-302, 2011
- 3) Nishida, T. et al. : Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. Circulation 110 : 3055-3061, 2004
- 4) Fukumoto, Y. et al. : Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. Coron Artery Dis 17 : 63-70, 2006
- 5) Kikuchi, Y. et al. : Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. Circ J 74 : 589-591, 2010
- 6) Ito, Y. et al. : Cardiac shock wave therapy ameliorates left ventricular remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs in vivo. Coron Artery Dis 21 : 304-311, 2010

特集

慢性心不全の
非薬物療法

識る

9

Expertise

衝撃波療法とはなにか

▶ *What is shock wave therapy ?*

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)
下川宏明 (東北大学大学院医学系研究科循環器内科学)

わが国では、人口の高齢化や食生活の欧米化に伴い、虚血性心疾患患者数が増加してきている。虚血性心疾患に対する治療は、生活習慣の改善をベースに、①薬物療法、②冠動脈カテーテル治療(percutaneous coronary intervention ; PCI)、③冠動脈バイパス術(coronary artery bypass grafting ; CABG)の3本柱から成るが、近年これら従来の治療法では十分な治療効果を得られない重症例(例えば、び慢性狭窄病変をもつ症例やバイパスグラフト閉塞例)が増加してきている。このような症例では、胸痛や息切れのため生活の質が低下するのみならず、予後も不良である。

患者数や重症例の増加は、国民医療費増加の一因にもなっていることから、医学的にも社会的にも、新しい治療法の開発が望まれている。近年、主に虚血性心疾患に対して遺伝子治療や細胞治療が試みられているが、これらの治療では、骨髄細胞の採取や遺伝子・細胞の送達のために、全身麻酔下での骨髄穿刺や開胸操作といった侵襲的な処置を伴う。患者の身体的負担は大きく、また繰り返し行うことは困難である。さらに、動物実験の結果から期待されたほどの有効性が、臨床試験において必ずしも認められていないことも問題となっている。そのため、低侵襲で、かつ有効性の高い治療法の開発が望まれている。筆者らは、培養細胞や動物を用いた検討の結果を基に、「低出力体外衝撃波治療」を開発し、虚血性心疾患患者を対象に治療を行っている¹⁻³⁾。

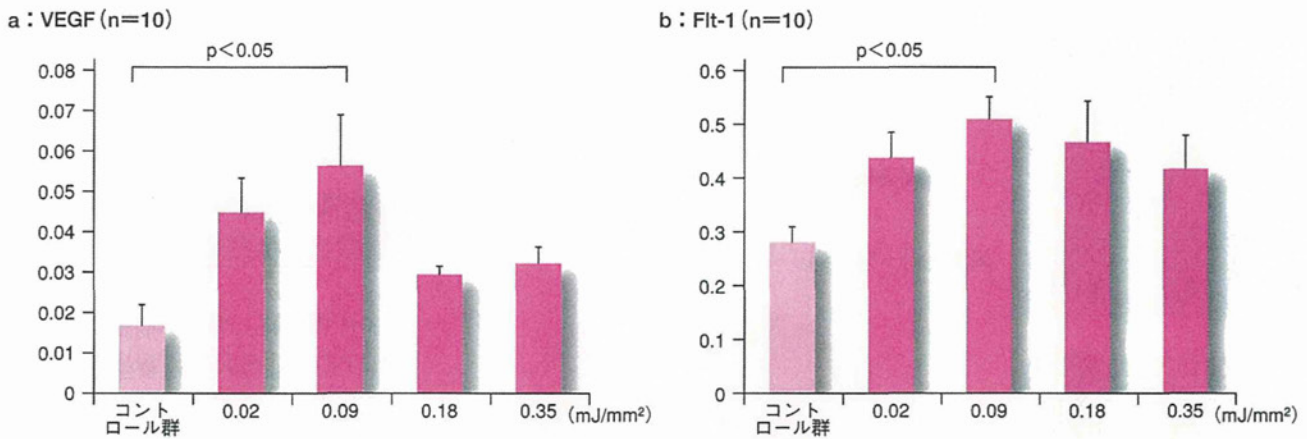


図1 衝撃波による血管増殖因子の発現亢進(文献4より引用)

HUVECに衝撃波を照射すると、VEGFとFlt-1の発現が亢進した。その効果は、結石破碎に用いる出力の約10%という弱い出力($0.09\text{mJ}/\text{mm}^2$)のときに最大であった。

低出力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、同じような音響的特性をもつ媒体内を直線的に伝播していくことから、体外で発生させた衝撃波を皮膚表面から脂肪や筋肉などの体組織を伝播させ、体内深部の1点に収束させることができる。衝撃波を用いた治療としては、尿路結石に対する結石破碎治療が、わが国でも20年以上前から標準的治療の1つとなっている。

筆者らは培養細胞を用いた基礎実験により、ヒト臍帯静脈内皮細胞(human umbilical vein endothelial cells; HUVEC)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 $0.1\text{mJ}/\text{mm}^2$)をピークに、主要な血管新生因子の1つである血管

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(図1)⁴⁾。そこで、ブタ慢性心筋虚血モデルにおいて、虚血心筋に低出力の衝撃波を1日おきに3回照射し、4週間後に衝撃波治療の効果を検討した。

その結果、低出力体外衝撃波治療により、虚血心筋組織におけるVEGFの発現が遺伝子レベル・蛋白レベルのいずれにおいても亢進していた⁴⁾。また、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⁴⁾。一方、衝撃波治療中および治療後3日間のHolter心電図では重篤な不整脈や突然死を認めず、組織学的検討においても出血などの組織損傷は認めなかった。

以上の結果から、低出力の衝撃波を

用いた体外衝撃波治療は、安全で有効な血管新生療法であることが示唆された。

狭心症に対する低出力体外衝撃波治療

基礎研究の結果を基に、筆者らは、重症狭心症症例を対象に低出力体外衝撃波治療の臨床試験を行った。最大量の薬物治療下でも狭心症発作を有し、かつPCIやCABGによる治療が困難な安定労作性狭心症症例を対象とした。

治療には、スイスのメーカーと共同開発した心臓病治療用の衝撃波治療装置を用いる(図2)。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診断装置で心臓を観察しながら虚血部位に照準を合わせ、衝撃波

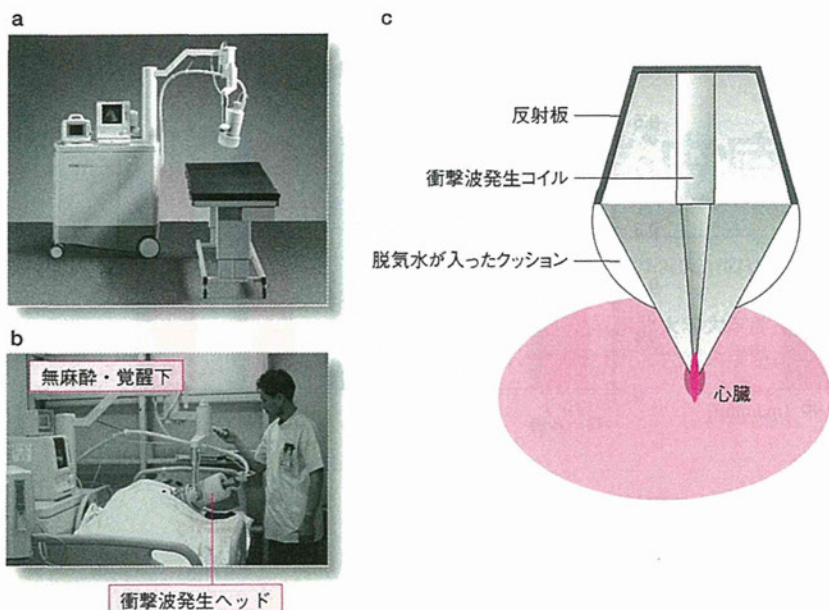


図2 治療装置と治療風景

a：心臓用体外衝撃波治療装置，b：治療風景，c：概念図。

を照射する。1カ所につき200発の衝撃波を虚血領域の広さに応じて約50カ所照射する治療を、1～2日おきに計3回行った。痛みや苦痛を伴わないため麻酔や鎮静薬の投与は不要である。

2003年から重症狭心症患者9名を対象に実施した第1次臨床試験では、個人差はあるものの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減少するなどの効果を認め、その効果は1年以上にわたって持続した(図3)⁵⁾。また、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(図3)⁵⁾。この結果から、衝撃波を照射した部位のみで血管新生が生じ、心筋血流が改善したと考えられた。一方、治療に伴

う合併症や副作用はまったく認めなかった。

さらに、2005年から実施した低出力体外衝撃波治療とプラセボ治療を比較する第2次臨床試験では、低出力体外衝撃波治療後には、カナダ心臓血管学会(Canadian Cardiovascular Society；CCS)分類による狭心症の重症度、ニトログリセリンの使用頻度、6分間歩行距離が有意に改善し、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(図4)⁶⁾。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年7月付けで厚生労働省の高度医療

として承認された。現在、全国から症例を募集している。

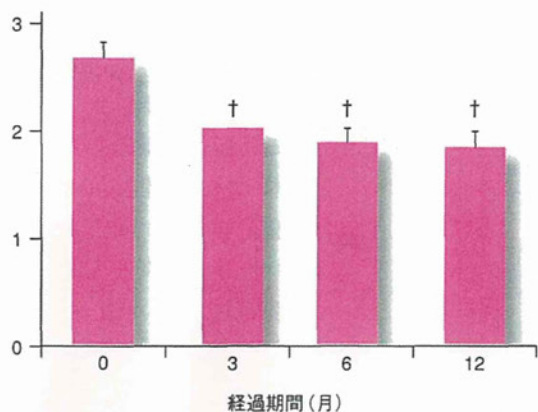
急性心筋梗塞に対する 低出力体外衝撃波治療

わが国では、急性心筋梗塞の発症早期にPCIによる再灌流療法が広く行われており、心筋梗塞発症早期の死亡率低下に貢献している。しかし十分な薬物療法下であっても慢性期に左室リモデリングが進行し、重篤な心不全へ進行する例も少なくない。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。

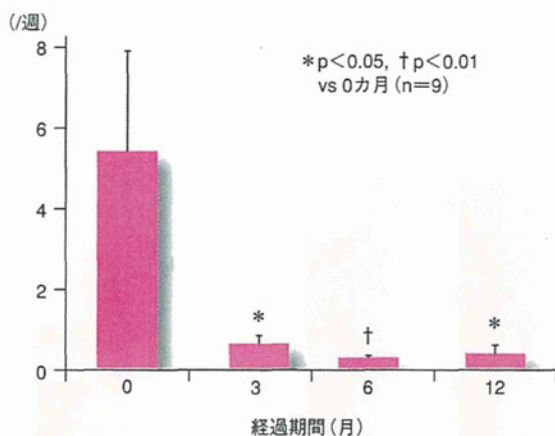
そこで筆者らは、再灌流療法に引き続いて、急性期に低出力体外衝撃波治療を行うことにより、心筋梗塞慢性期の左室リモデリングを抑制できるか、ブタ急性心筋梗塞モデルにおいて検討した⁷⁾。ブタ左冠動脈前下行枝を経カテーテル的にバルーンで閉塞することにより急性心筋梗塞を作成した。90分間のバルーン閉塞の後、バルーンをデフレートして再灌流させた3時間後に、梗塞境界領域に低出力の衝撃波を照射し4週間後に評価を行った。

その結果、低出力体外衝撃波治療により、左室容積の増大および左室駆出率の低下が軽減されることがわかった(図5)⁷⁾。また、梗塞周囲領域において、eNOS(endothelial nitric oxide synthase, 内皮型一酸化窒素合成酵素)

a: CCS分類による狭心症の重症度



b: ニトログリセリンの使用頻度



c: 負荷心筋シンチグラムによる心筋血流

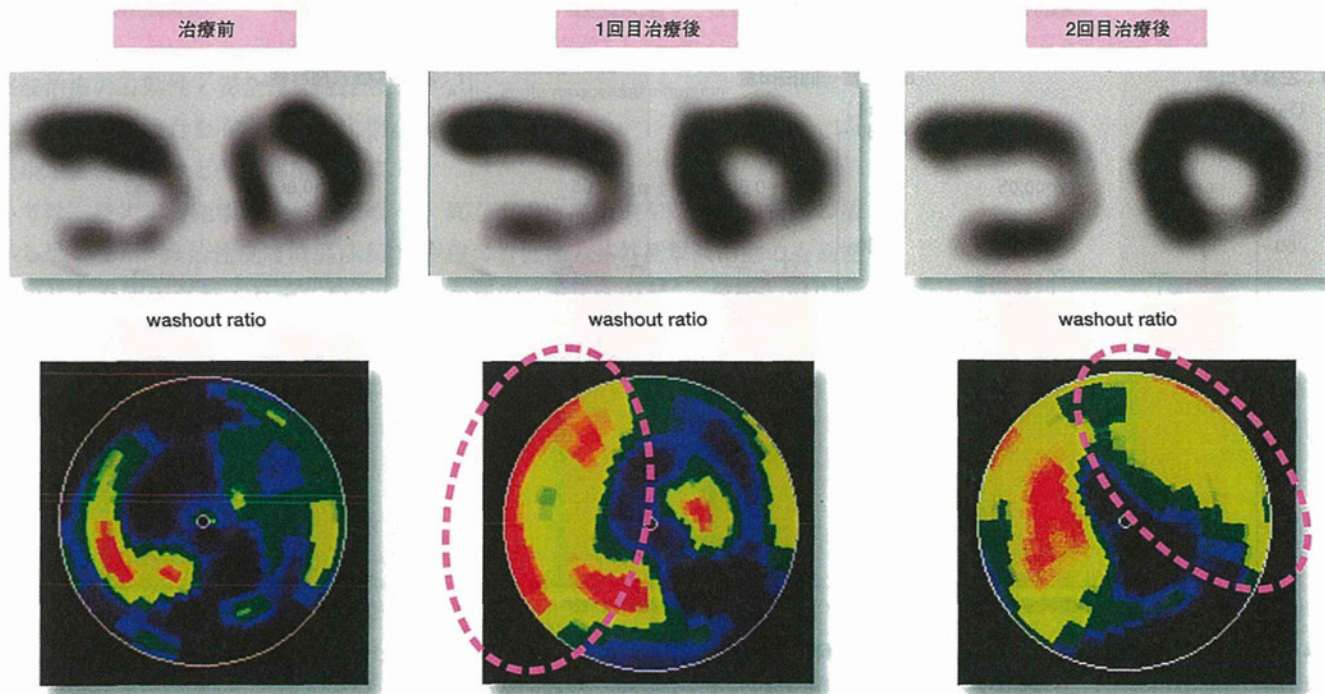


図3 狭心症に対する低出力体外衝撃波治療(第1次臨床試験)(文献5より引用)

低出力体外衝撃波治療により、自覚症状の改善を認めた(a, b)。また、衝撃波を照射した領域(破線で示された領域)でのみ血流の改善を認めた(c)。

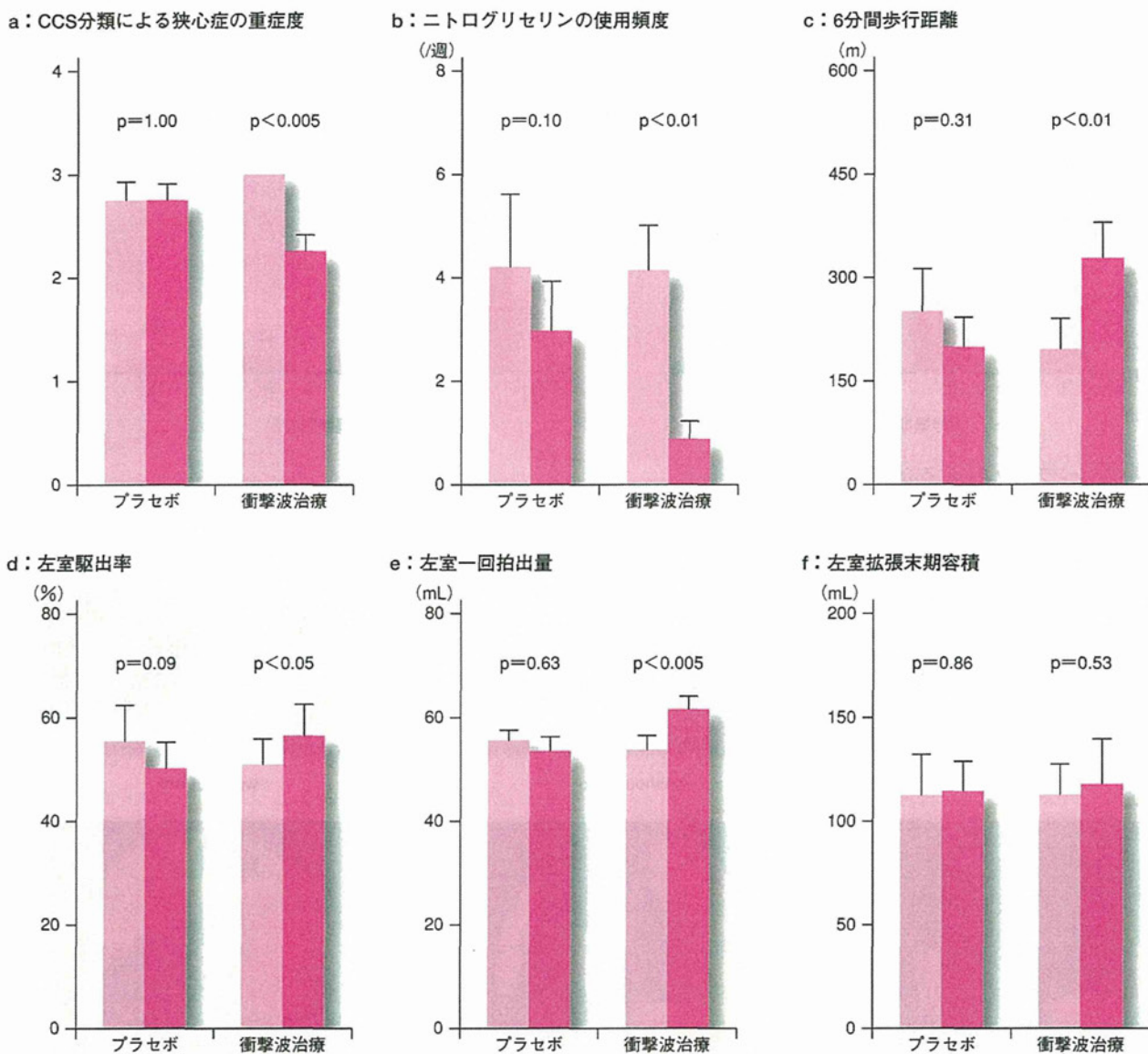


図4 狭心症に対する低出力体外衝撃波治療(第2次臨床試験)(文献6より引用)
低出力体外衝撃波治療により、自覚症状の改善(a, b)、運動耐容能の改善(c)、心機能の改善(d, e)を認めた。

の発現亢進と毛細血管数の増加を認めたことから、低出力体外衝撃波治療により梗塞境界領域における血管拡張や

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

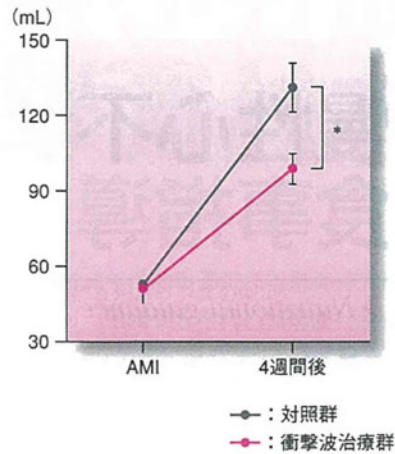
の左室リモデリングや心不全の予防目的に、急性心筋梗塞に対する低出力体外衝撃波治療の臨床試験を行っている。

さいごに

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。麻酔や侵襲の処置なしに、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。

われわれは、虚血性心疾患に加えて、ウサギ下肢虚血モデル⁸⁾、ラットリンパ浮腫モデル⁹⁾、マウス難治性皮膚潰瘍モデルにおいても、低出力体外衝撃波治療の有効性・安全性を確認している。間欠性跛行を有する下肢末梢動脈疾患症例を対象とした臨床試験においては、最大歩行距離の改善を認めている¹⁰⁾。また、難治性皮膚潰瘍症例を対象にした臨床試験も行っている。さらに、整形外科領域でも肘や肩、足

a: 左室拡張末期容積



b: 左室駆出率

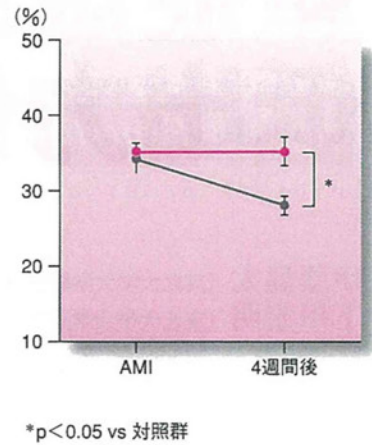


図5 急性心筋梗塞に対する低出力体外衝撃波治療(文献7より引用)

ブタ急性心筋梗塞モデルにおいて、低出力体外衝撃波治療により、左室容積の拡大(a)と左室駆出率の低下(b)が軽減された。

AMI: acute myocardial infarction

底などの疼痛治療や難治性の骨折の治療にも低出力体外衝撃波治療の有効性が報告されており¹¹⁾、今後、幅広い疾患への応用が期待される。

文献

- Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H: Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs* 11: 295-302, 2011.
- 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. *日内会誌* 99: 2846-2852, 2010.
- Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H: Extracorporeal shock wave therapy as a new and non-invasive angiogenic strategy. *Tohoku J Exp Med* 219: 1-9, 2009.
- Nishida T, Shimokawa H, Oi K, et al: Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation* 110: 3055-3061, 2004.
- 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* 17:63-70, 2006.
- 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* 74: 589-591, 2010.
- 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* 21: 304-311, 2010.
- Oi K, Fukumoto Y, Ito K, et al: Extracorporeal shock wave therapy ameliorates hindlimb ischemia in rabbits. *Tohoku J Exp Med* 214: 151-158, 2008.
- Serizawa F, Ito K, Matsubara M, et al: Extracorporeal shock wave therapy induces therapeutic lymphangiogenesis in a rat model of secondary lymphedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 42: 254-260, 2011.
- Serizawa F, Ito K, Kawamura K, et al: Extracorporeal shock wave therapy ameliorates walking ability of patients with peripheral artery disease and intermittent claudication. *Circ J*, 2012. [in press]
- Furia JP, Rompe JD, Cacchio A, Maffulli N: Shock wave therapy as a treatment of nonunions, avascular necrosis, and delayed healing of stress fractures. *Foot Ankle Clin* 15:651-662, 2010.

Ⅱ. ここまで進化した非薬物治療 重症虚血性心疾患と 低出力体外衝撃波治療

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)
下川宏明 (東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野教授)

Point

- 低出力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した。
- 低出力体外衝撃波治療は、ブタ慢性虚血心筋において、毛細血管数を増加させ、心筋血流を改善した。
- 低出力体外衝撃波治療は、狭心症患者の症状・心筋血流・運動耐用能・心機能を改善した。
- 低出力体外衝撃波治療は、ブタ急性心筋梗塞モデルにおいて、慢性期の左室リモデリングを抑制した。
- 低出力体外衝撃波治療は、麻酔や手術を要しない非侵襲的な治療法である。治療に伴う合併症も認めなかった。

● 背景

近年、急性期医療や薬物療法・冠血行再建術の進歩により、心疾患患者の死亡率は低下してきている。しかしその一方で、治療の進歩と人口の高齢化は、慢性心不全患者数の増加をもたらしている。特に、重症例や高齢者では、胸痛や息切れのため生活の質が低下するのみならず予後も不良である。また、国民医療費増加の一因にもなっていることから、医学的にも社会的にも、新しい治療法の開発が望まれている。近年、主に虚血性心疾患に対してさまざまな再生医療が試みられているが、これらの治療では、未分化細胞の採取や送達のために、骨髄穿刺や開胸操作といった侵襲的な処置を伴うことが多い。そのため患者の身体的負担は大きく、また繰り返し行うことは困難である。そこでわれわれは、培養細胞や動物を用いた検討の結果をもとに、「低出力体外衝撃波治療」を開発し、虚血性心疾患患者を対象に治療を行っている^{1,3)}。

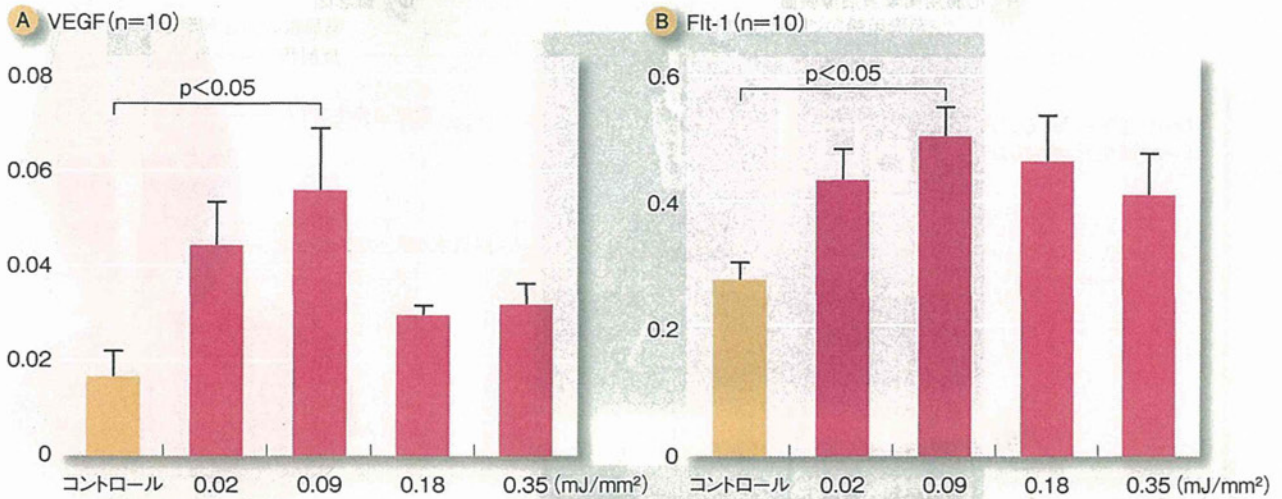


図1 衝撃波による血管増殖因子と受容体の発現亢進(文献4より引用)

HUVECに衝撃波を照射すると、VEGFとFlt-1の発現が亢進した。その効果は、尿路結石破碎に用いる出力の約10%という弱い出力(0.09 mJ/mm²)のときに最大であった。

● 低出力衝撃波による血管新生作用

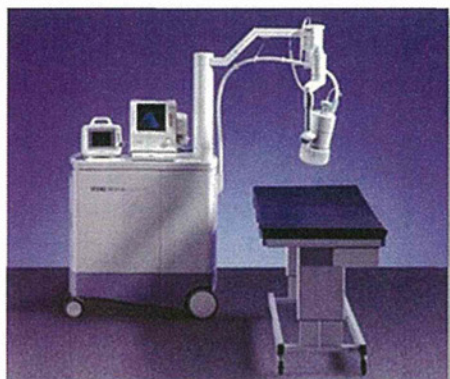
衝撃波とは音速を超えて伝わる圧力波で、同じような音響的特性をもつ媒体内を直線的に伝播していくことから、体外で発生させた衝撃波は皮膚表面から脂肪や筋肉などの体組織を伝播し、体内深部の一点に収束させることができる。尿路結石に対する衝撃波治療は、わが国でも20年以上前から標準的治療の1つとなっている。われわれは培養細胞を用いた基礎実験により、ヒト臍帯静脈内皮細胞(human umbilical vein endothelial cells; HUVEC)に衝撃波を照射すると、結石破碎に用いる出力の約10%という弱い出力(約0.1 mJ/mm²)をピークに、主要な血管新生因子の1つである血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor; VEGF)およびその受容体であるFlt-1(fms-like tyrosine kinase)の発現が増加することを確認した(図1)⁴⁾。そこで、

ブタ慢性心筋虚血モデルにおいて、虚血心筋領域に低出力の衝撃波を1日おきに3回照射し、4週間後に衝撃波治療の効果を検討した⁴⁾。その結果、低出力体外衝撃波治療により、虚血心筋組織におけるVEGFの発現が遺伝子レベル・蛋白レベルのいずれにおいても亢進していた。また、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。一方、衝撃波治療中および治療後3日間のHolter心電図では不整脈の増加や突然死を認めず、組織学的検討においても出血などの組織損傷は認めなかった。以上の結果から、低出力の衝撃波を用いた体外衝撃波治療は、安全で有効な血管新生療法であると考えられた。

● 狭心症に対する低出力体外衝撃波治療

基礎研究で得られた良好な結果をもとに、

A 心臓用衝撃波治療装置



B 治療風景



C 概念図

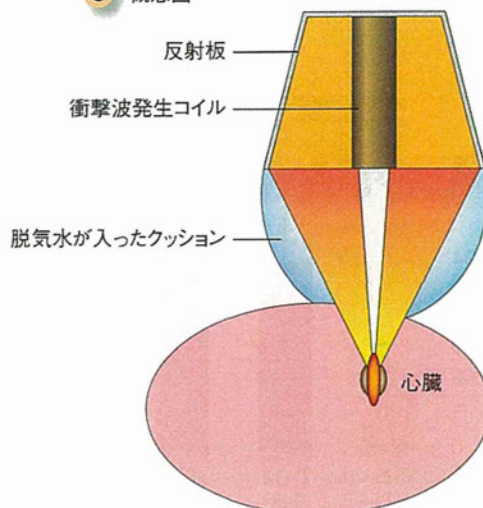


図2 治療装置と治療風景

われわれは、重症狭心症症例を対象に低出力体外衝撃波治療の臨床試験を行った。十分な薬物治療下でも狭心症発作を有し、かつPCI (Percutaneous coronary intervention)やCABG (Coronary artery bypass grafting)による治療が困難な安定労作性狭心症患者を対象とした。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診断装置で心臓を観察しながら虚血領域に照準を合わせ、衝撃波を照射する(図2)。1カ所につき200発の衝撃波を虚血領域の広さに応じて約40~50カ所照射する治療を、隔日で計3回行った。痛みや苦痛を伴わないため麻酔や鎮静薬の投与は不要である。平成15年から重症狭心症患者9名を対象に実施した第一次臨床試験では、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減少するなどの効果を認め、その効果は1年以上にわたって持続した(図3)⁵⁾。また、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(図3)⁵⁾。この結果から、衝撃波を照射した部位のみで血管新生が生じ、心筋血流が改善したと考えられた。一方、治療に伴う合併症や副作用は認めなかった。さらに、平成17年から実施した第二次臨床試験(低出力体外衝撃波治療とプラセボ治療を比較)では、低出力体外衝撃波治療3カ月後には、CCS分類による狭心症の重症度、ニトログリセリンの使用頻度、6分間歩行距離が有意に改善し、MRIで測定した左室1回拍出量、左室駆出率も有意に増加した(図4)⁶⁾。これらの効果はプラセボ治療後では認

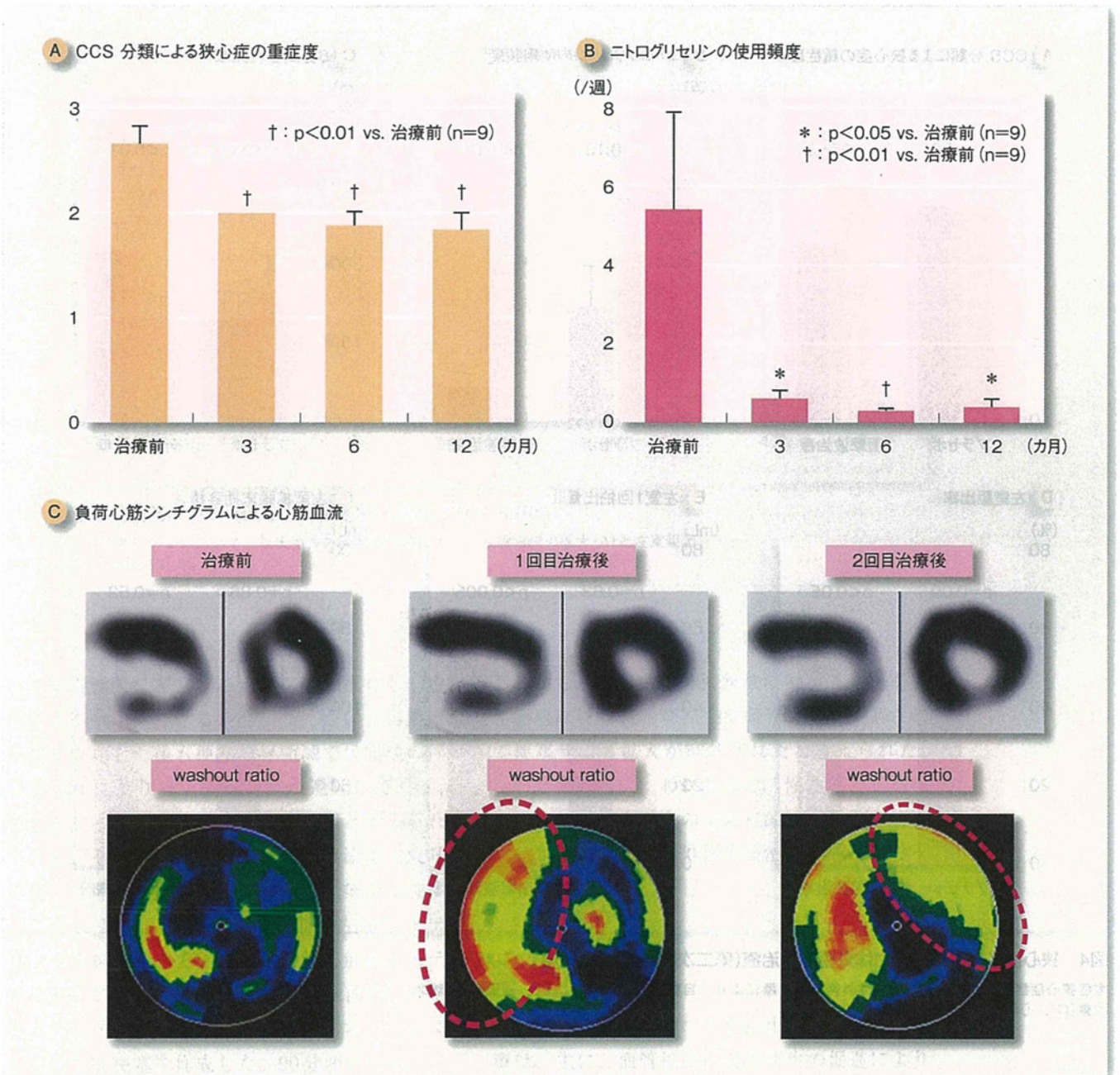


図3 狭心症に対する低出力体外衝撃波治療(第一次臨床試験)(文献5より引用)

重症狭心症症例において、低出力体外衝撃波治療により、自覚症状の改善を認めた(A、B)。また、衝撃波を照射した領域(破線で囲まれた領域)でのみ血流の改善を認めた(C)。

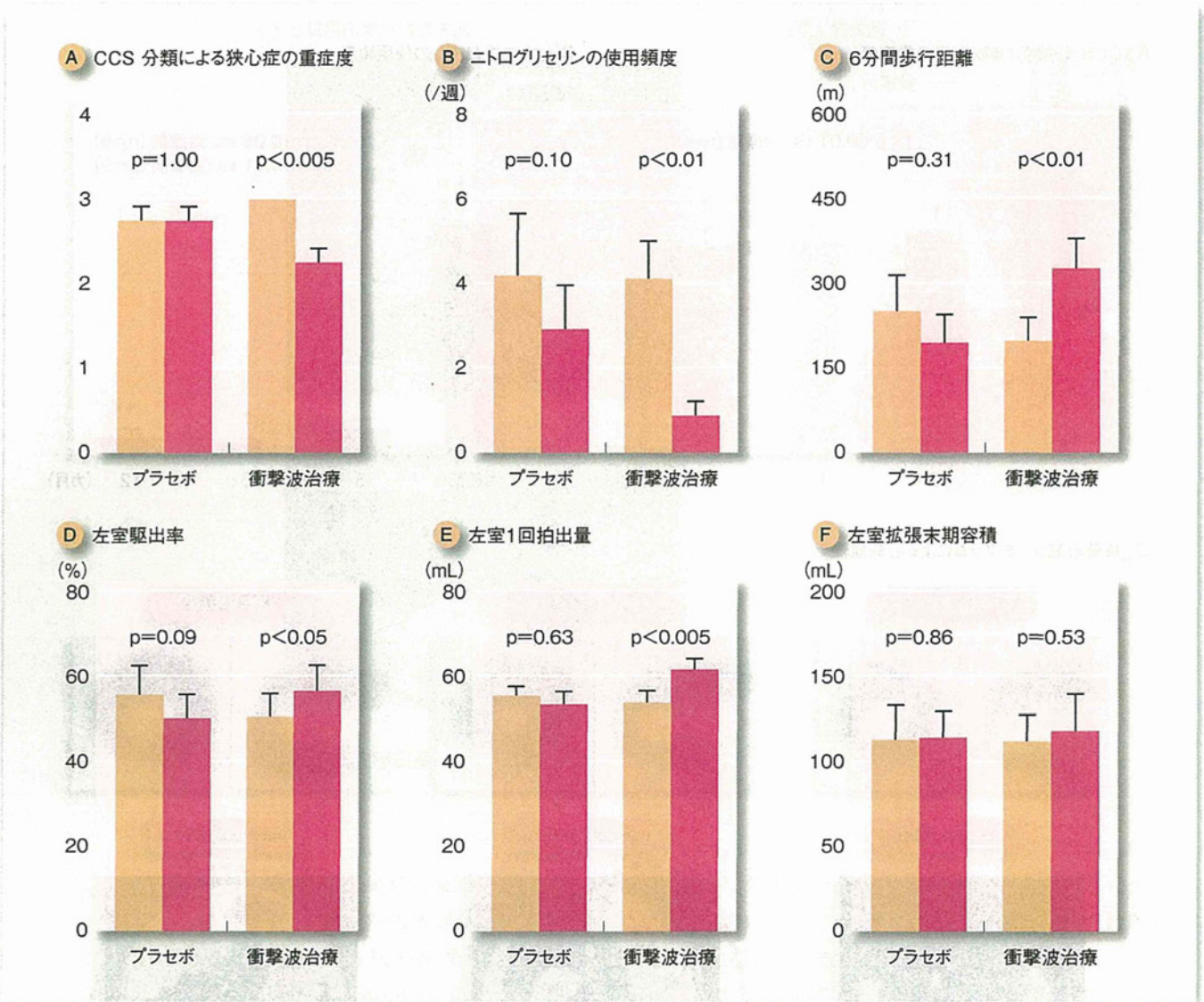


図4 狭心症に対する低出力体外衝撃波治療(第二次臨床試験)(文献6より引用)

重症狭心症症例において、低出力体外衝撃波治療により、自覚症状の改善(A、B)、運動耐用能の改善(C)、心機能の改善(D、E)を認めた。

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年7月付けで厚生労働省の高度医療(現在の先進医療B)として承認され、現在、東北大学病院において治療を行っている。

● 急性心筋梗塞に対する低出力体外衝撃波治療

近年、PCIによる再灌流療法が広く行われるようになったことで、急性心筋梗塞の死亡率は低下してきた。しかし十分な薬物療法が行われて

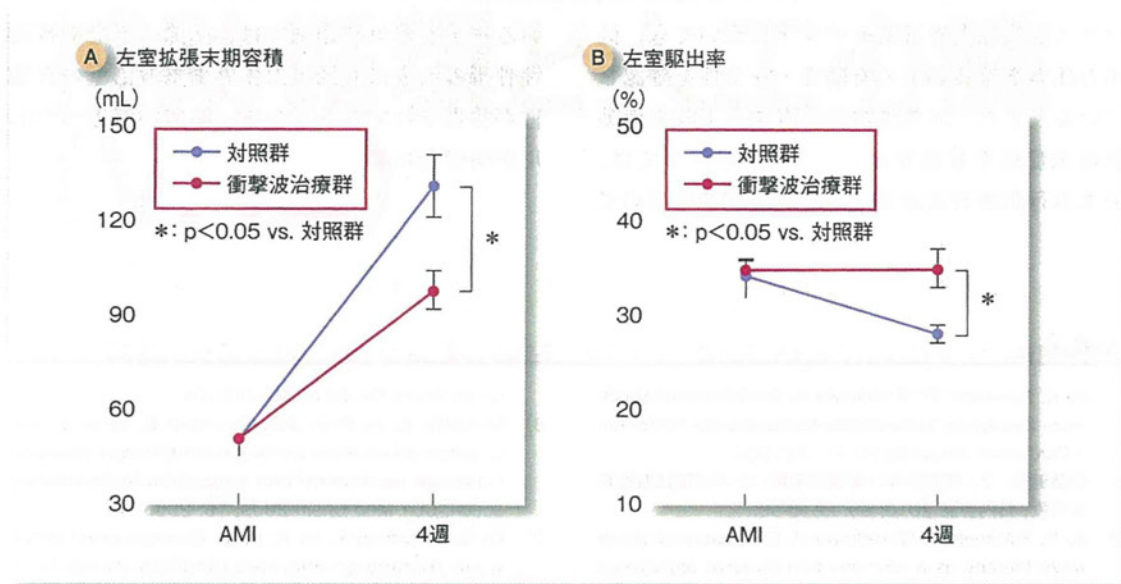


図5 急性心筋梗塞に対する低出力体外衝撃波治療(文献7より引用)

ブタ急性心筋梗塞モデルにおいて、低出力体外衝撃波治療により、左室容積の拡大(A)と左室駆出率の低下(B)が抑制された。

いても慢性期に左室リモデリングが進行し、重篤な心不全へ進行する例も少なくない。再灌流療法に成功した後も梗塞境界領域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、われわれは、再灌流療法成功後に、急性期に低出力体外衝撃波治療を追加することにより、心筋梗塞慢性期の左室リモデリングを抑制できるか、ブタ急性心筋梗塞モデルにおいて検討した⁷⁾。ブタ左冠動脈前下行枝を経カテーテル的にバルーンで閉塞することにより急性心筋梗塞を作成した。90分間のバルーン閉塞の後、バルーンをデフレートして再灌流させた3時間後に、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。その結果、低出力体外衝撃波治療により、左室容積の増大および左室駆出率の低下が軽減されることが分かった(図5)⁷⁾。また、梗塞周囲領域において、eNOSの発現亢進と毛細血管数の増加を認めた

ことから、低出力体外衝撃波治療により梗塞境界領域における血管拡張や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、われわれは、慢性期の左室リモデリングや心不全の予防目的に、急性心筋梗塞に対する低出力体外衝撃波治療の臨床試験を行っている。

さいごに

われわれが開発してきた低出力体外衝撃波治療は、主に、血管拡張や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が、抗炎症作用も報告されている⁸⁾。麻酔や侵襲的処置なしに体外から行え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。

われわれは、虚血性心疾患に加えて、ウサギ下肢虚血モデル⁹⁾、ラットリンパ浮腫モデル¹⁰⁾、

マウス難治性皮膚潰瘍モデル¹¹⁾においても、低出力体外衝撃波治療の有効性・安全性を確認している。また、間欠性跛行を有する下肢末梢動脈疾患症例を対象とした臨床試験においては、最大歩行距離の改善と末梢循環の改善を認めて

いる¹²⁾。整形外科領域では、関節の炎症や難治性骨折の治療にも低出力体外衝撃波治療の有効性が報告されており、今後、幅広い疾患への応用が期待される。

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) 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. *日内会誌* 2010; 99: 2846-52.
- 3) Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy as a new and non-invasive angiogenic strategy. *Tohoku J Exp Med* 2009; 219: 1-9.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Mariotto S, de Prati AC, Cavalieri E, et al. Extracorporeal shock wave therapy in inflammatory diseases: molecular mechanism that triggers anti-inflammatory action. *Curr Med Chem* 2009; 16: 2366-72.
- 9) Oi K, Fukumoto Y, Ito K, et al. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates hindlimb ischemia in rabbits. *Tohoku J Exp Med* 2008; 214: 151-8.
- 10) Serizawa F, Ito K, Matsubara M, et al. Extracorporeal shock wave therapy induces therapeutic lymph-angiogenesis in a rat model of secondary lymphoedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 42: 254-60.
- 11) Hayashi D, Kawakami K, Ito K, et al. Low-energy extracorporeal shock wave therapy enhances skin wound healing in diabetic mice: a critical role of endothelial nitric oxide synthase. *Wound Repair Regen* 2012, in press.
- 12) Serizawa F, Ito K, Kawamura K, et al. Extracorporeal shock wave therapy improves the walking ability of patients with peripheral artery disease and intermittent claudication. *Circ J* 2012; 76: 1486-93.