

## 虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療\*

伊藤 健太<sup>1</sup> 下川 宏明<sup>2</sup>

## 低出力体外衝撃波治療の概説

## ① 背景

虚血性心疾患に対する治療は、食生活を含めた生活習慣の改善を基本に、①薬物療法、②カテーテルインターベンション(percutaneous coronary intervention; PCI)、③冠動脈バイパス手術(coronary artery bypass grafting; CABG)の3本柱から成る。わが国では、薬物療法や治療技術の進歩により心疾患患者の死亡率は低下しており、例えば、急性心筋梗塞の院内死亡率は、この30年間で激減している<sup>1)</sup>。その一方で、治療技術の進歩と人口の高齢化に伴い、重症虚血性心疾患患者の数が増加しており、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、虚血性心血管疾患に対して様々な再生医療が試みられているが、これらの治療では、遺伝子や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手術処置を伴うことが多く、患者の身体的負担は大きい。そこでわれわれは、低出力の衝撃波を用いた低侵襲性の治療法として「低出力体外衝撃波治療」を開発し、培養細胞や動物を用

いた基礎的検討の結果をもとに、臨床試験を行っている<sup>2-4)</sup>。

## 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、同じような音響的特性を持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、体表面から脂肪や筋肉などの組織を通して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一つとなっている。われわれは基礎実験において、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、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(fms-like tyrosine kinase)の発現が亢進することを確認した(図1)<sup>5)</sup>。そして、その効果は、結石破碎治療に用いる出力の約10分の1という弱い出力(約0.1 mJ/mm<sup>2</sup>)のときに最大になることを

\* Extracorporeal Low-energy Shock Wave Therapy for Ischemic Heart Disease

<sup>1</sup> 東北大学大学院循環器先端医療開発学(〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1) Kenta Ito: Department of Innovative Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

<sup>2</sup> 東北大学大学院循環器内科学 Hiroaki Shimokawa: Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

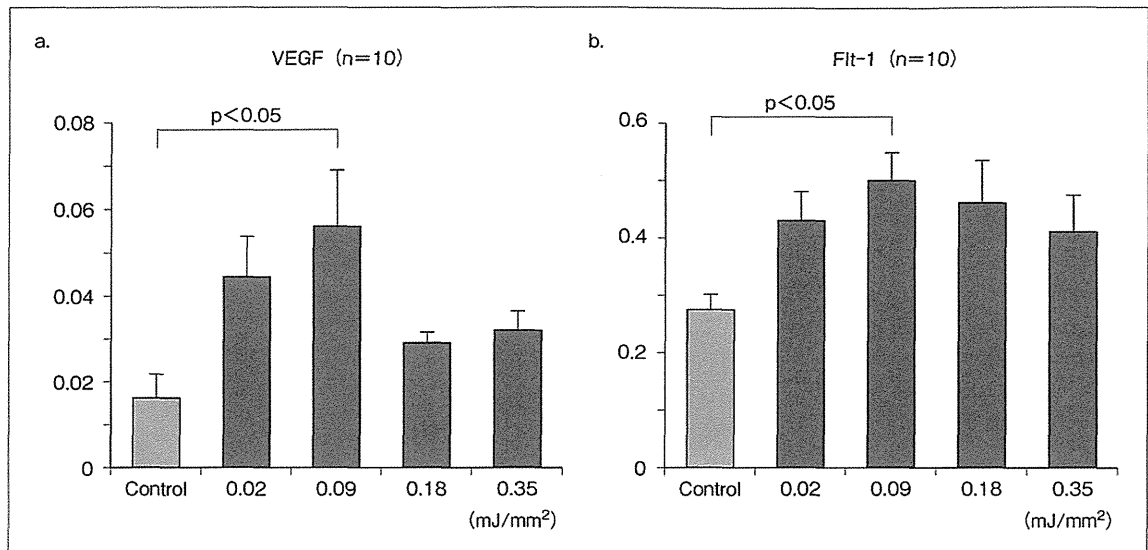


図1 衝撃波による血管増殖因子と受容体の発現亢進

a. VEGF, b. Flt-1.

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分の1という弱い出力(0.09 mJ/mm<sup>2</sup>)のときに最大であった。(文献<sup>5)</sup>より引用)

明らかにした。

### ③ 慢性心筋虚血に対する低出力体外衝撃波治療

末期重症狭心症患者への治療応用を念頭に、前臨床試験として、ブタ慢性心筋虚血モデルを用いた検討を行った。培養細胞を用いた基礎的検討の結果をもとに、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<sup>5)</sup>。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改善、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日間のホルター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明らかな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、末期重症狭心症患者に対する安全で有効な血管新生療法になり得ると考えられた。後述するが、これら基礎研究で得られた良好な結果をもとに、われわれは、重症狭心症患者

者を対象に低出力体外衝撃波治療の臨床試験を行っている<sup>6,7)</sup>。

### ④ 急性心筋梗塞に対する低出力体外衝撃波治療

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、急性心筋梗塞急性期の院内死亡率は劇的に低下してきた<sup>1)</sup>。しかし十分な薬物療法を受けているにもかかわらず、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。急性期に再灌流療法が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、PCIによる再灌流療法成功後に低出力体外衝撃波治療を追加することで、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を用いて検討した<sup>8,9)</sup>。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。そして、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時間後から1日おきに、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を行った群では、左室容積の増大および左室駆出率の低下が軽減された、つまり、左室リモデリングが抑制された<sup>9)</sup>。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左室リモデリングの進行が抑制されたと考えられた。これら結果をもとに、現在、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。

### 低出力体外衝撃波治療に関する最近のトピックス

#### ① 狭心症症例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、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てきた。十分な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患者を対象と

した。具体的には、CABG 後慢性期のバイパスグラフト閉塞症例やびまん性冠動脈病変症例が対象となった。一方、3 カ月以内に急性心筋梗塞を発症した患者や心不全が安定していない患者は除外としている。また、血管新生療法の特長上、コントロールのできていない糖尿病性網膜症(活動

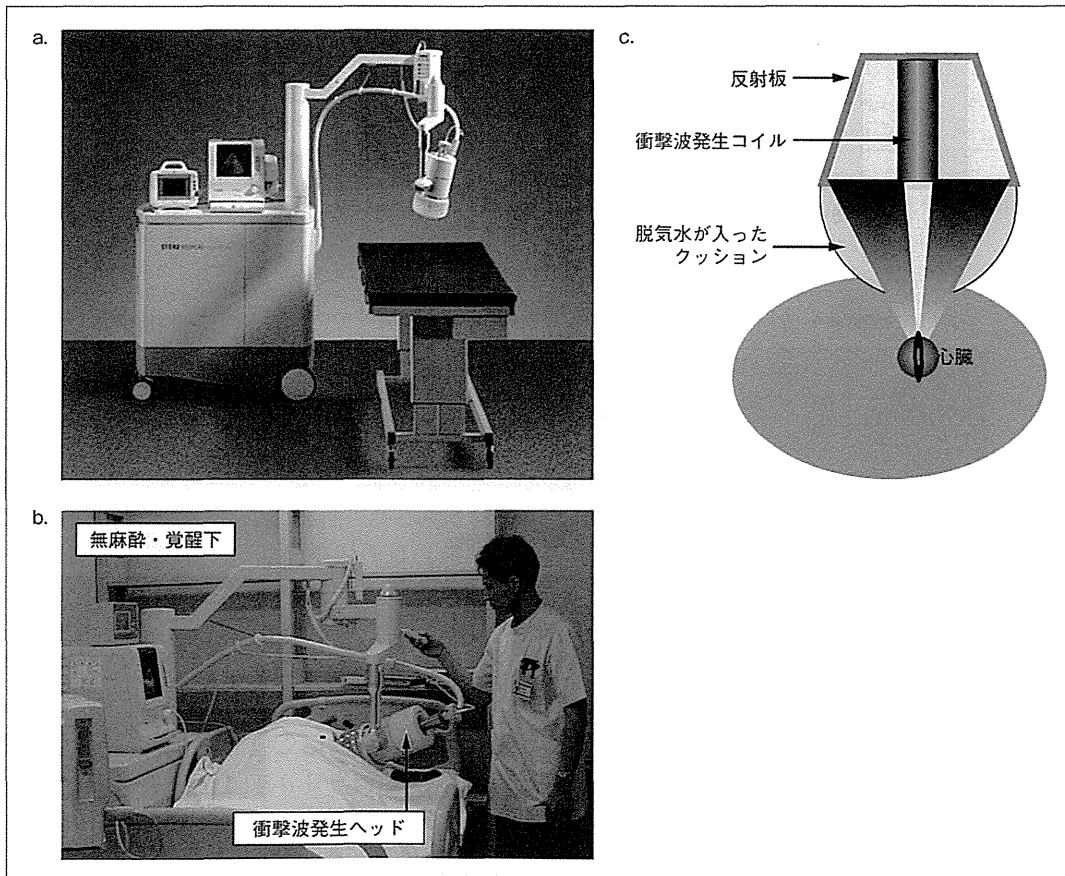


図2 治療装置と治療風景  
 a. 心臓用衝撃波治療装置, b. 治療風景, c. 概念図.

性の眼底出血を認める症例)や悪性腫瘍が併存する場合あるいは過去5年以内に悪性腫瘍の手術を受けている場合も除外としている。

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、衝撃波を照射した

(図2)。1カ所につき200発の衝撃波を虚血領域の約40カ所に照射する治療を、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。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、全例で狭心症症状が軽減し、ニトログリセリンの使

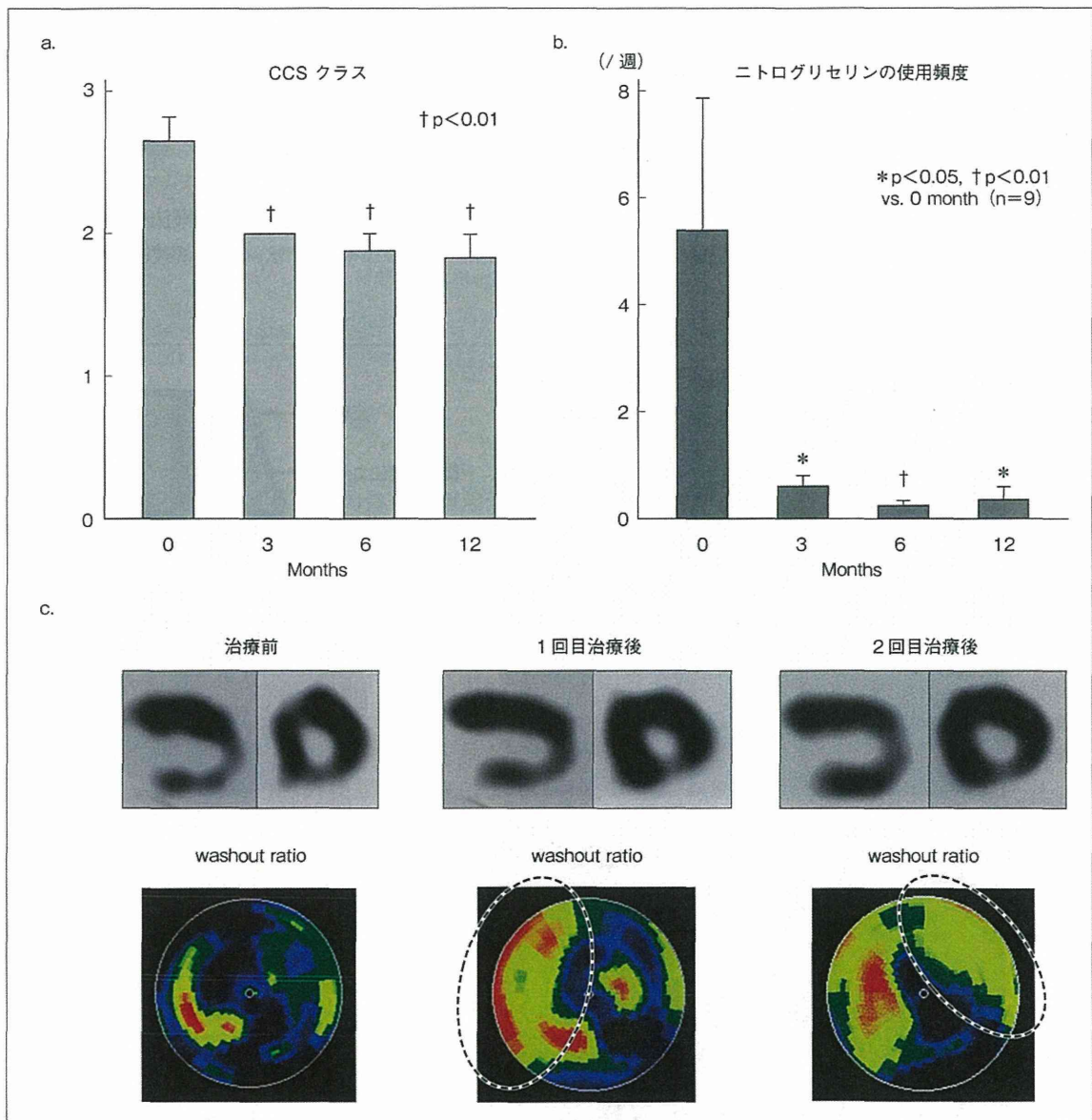


図3 狭心症に対する低出力体外衝撃波治療(第1次臨床試験)

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。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)。(文献<sup>6)</sup>より引用)

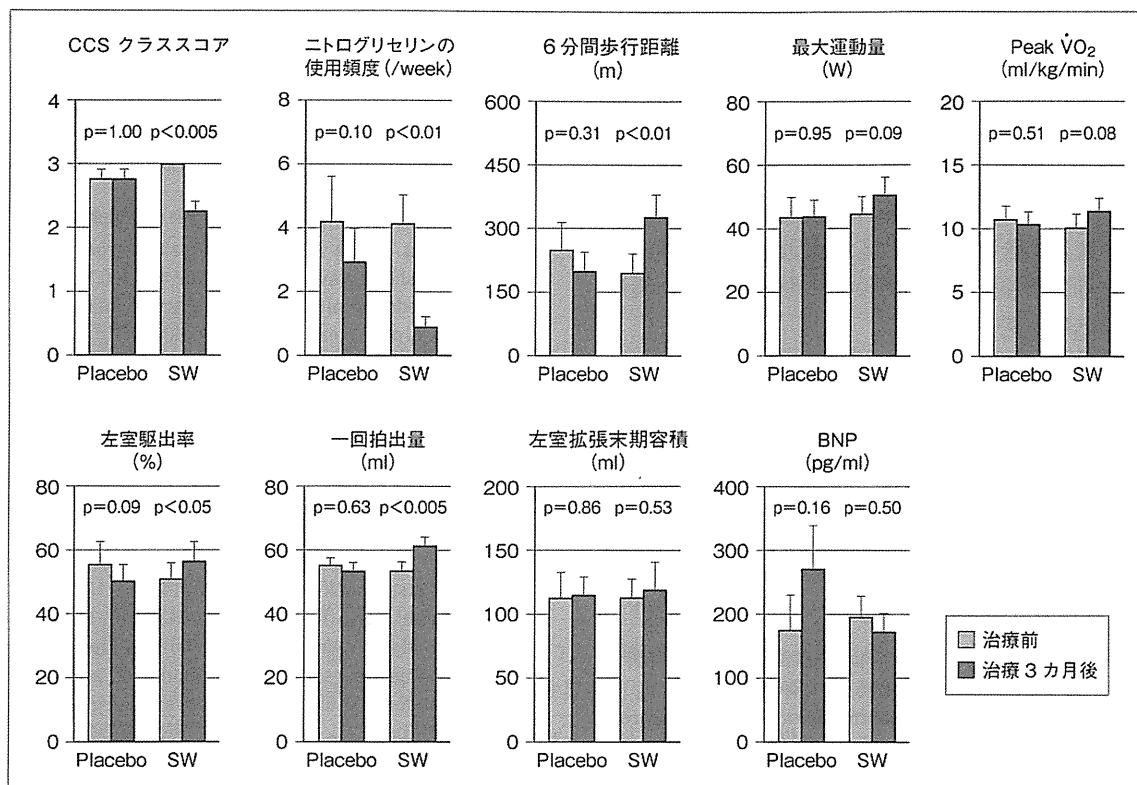


図4 狭心症に対する低出力体外衝撃波治療(第2次臨床試験)

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、6分間歩行距離の改善、心機能の改善を認めた。(文献<sup>7)</sup>より引用)

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)<sup>6)</sup>。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)。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、2005年から実施した第2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後には、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)<sup>7)</sup>。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、2010年7月付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、東北大学病院において治療を行っている。衝撃波治療の費用は、3日間の治療で265,500円である。2012年6月には石川県立中央病院が協力医療機関として承認されている。既に世界で1,000例以上の狭心症患者に対して治療が行われているが、重篤な合併症の報告はない。本治療法で用いる衝撃波の出力は弱いため麻酔は不要であること、また、体外から衝撃波を照射する非侵襲的な治療法であることから、重症例や高齢者にとっても肉体的負担が少ないという点でも優れている。

② その他の疾患に対する低出力体外衝撃波治療  
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<sup>10)</sup>、ラットリンパ浮腫モデル<sup>11)</sup>、マ

ウス難治性皮膚潰瘍モデル<sup>12)</sup>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、間歇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、自覚症状の改善、最大歩行距離の改善、末梢循環の改善を認めている<sup>13)</sup>。また、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<sup>14)</sup>、今後、幅広い疾患への応用が期待される。

### 文 献

(★印は重要文献)

- 1) Takii T, Yasuda S, Takahashi J, et al: Trends in acute myocardial infarction incidence and mortality over 30 years in Japan: report from the MIYAGI-AMI Registry Study. *Circ J* 74:93-100, 2010
- 2) 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
- 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. *日内会誌* 99:2846-2852, 2010
- ★ 4) Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H: Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs* 11:295-302, 2011  
〔低出力体外衝撃波治療に関する総説。〕
- ★ 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* 110:3055-3061, 2004  
〔慢性心筋虚血に対する有効性を示した世界初の基礎論文。〕
- ★ 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* 17:63-70, 2006  
〔狭心症症例に対する有効性を示した世界初の臨床論文。〕
- ★ 7) 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  
〔狭心症症例に対する二重盲検プラセボ比較試験。〕
- ★ 8) Uwatoku T, Ito K, Abe K, et al: Extracorporeal cardiac shock wave therapy improves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs. *Coron Artery Dis* 18:397-404, 2007  
〔急性心筋梗塞後リモデリングに対する抑制効果を示した世界初の基礎論文。〕
- 9) Ito Y, Ito K, Shirotu 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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* 20:887-895, 2012
- 13) 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* 76:1486-1493, 2012
- 14) Wang CJ: Extracorporeal shockwave therapy in musculoskeletal disorders. *J Orthop Surg Res* 7:11, 2012

## MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

# 臨床心臓構造学

不整脈診療に役立つ心臓解剖

井川 修

●B5 頁184 2011年  
定価12,600円(本体12,000円+税5%)  
[ISBN978-4-260-01121-1]

豊富な剖検例の考察をもとに、EPS、造影写真、CT、CARTOなどのデータと比較した上で、不整脈の局在を心臓の3次元イメージから明らかにしていく。目次は心臓の発生や正常像を抑えた上で、不整脈の局在となる部位別に症例をあげて解説。カテーテル・アブレーションなど不整脈の非薬物療法において、心臓の構造的な特性から何に注意して手技を進めればよいのかが目で見て分かり、明日の治療戦略にいかすことができる。

