

201309044A

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（臨床研究・治験推進研究事業）

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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤 健太

平成26（2014）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：研究体制について .....	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 (臨床研究・治験推進研究事業) )

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月に第3項先進医療（現在の先進医療B）として承認され、同年10月から先進医療としての治療（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25年度は、東北大学病院と石川県立中央病院の2施設において、重症狭心症症例11例に対して衝撃波治療を行い、平成25年度までの総数は26例となった。東北大学病院の症例のうち、3ヵ月後の評価を終了している12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（ $2.7 \pm 0.5 \rightarrow 1.8 \pm 0.8$ ,  $P < 0.01$ ）、ニトログリセリン使用頻度も有意に改善した（ $4.1 \pm 1.4 \rightarrow 1.0 \pm 0.6$ ,  $P < 0.05$ ）。【結論】初期症例の成績から、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月に第3項先進医療（現在の先進医療B）として承認され、同年10月から先進医療としての治療（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、脊髄損傷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、先進医療の申請準備を進めている。また、強皮症に伴う難治性皮膚潰瘍に対する医師主導治験も行っている。

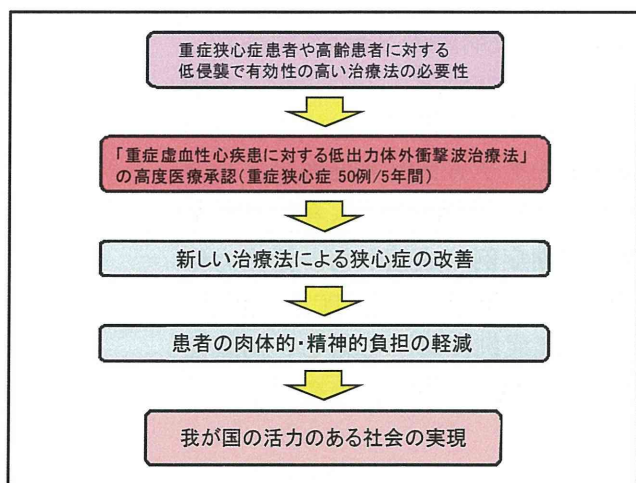


図1. 本研究の流れ図

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、必要な場合は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/mm<sup>2</sup>）を心筋虚血領域の約50ヵ所に1ヵ所当たり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心電図検査などを行い、効果を評価した（図2）。

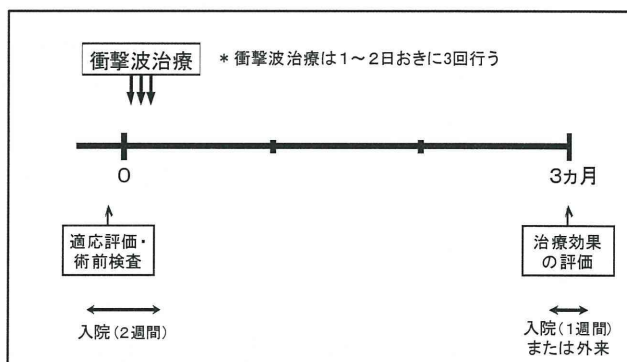


図2. 本研究のプロトコール

（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25年度は、東北大学病院と石川県立中央病院の2施設において、重症狭心症症例11例に対して衝撃波治療を行い、平成25年度までの総数は26例となった。東北大学病院の症例のうち、3ヵ月後の評価を終了している12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 ( $2.7 \pm 0.5 \rightarrow 1.8 \pm 0.8$ ,  $P < 0.01$ )、ニトログリセリン使用頻度も有意に改善した ( $4.1 \pm 1.4 \rightarrow 1.0 \pm 0.6$ ,  $P < 0.05$ ) (図3、4)。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。

患者背景	
年齢	63±13 歳 (37~81 歳)
性別 (M/F)	12/ 3
PCI既往	11 例
CABG既往	6 例
心肺停止既往	1 例
CCSクラススコア (Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ)	4/ 11/ 0
平均	2.7±0.5
硝酸薬の使用頻度(屯用)	3.7±1.1 回/週

N=15(東北大学病院の症例のみ) Mean±SD

図3. 患者背景

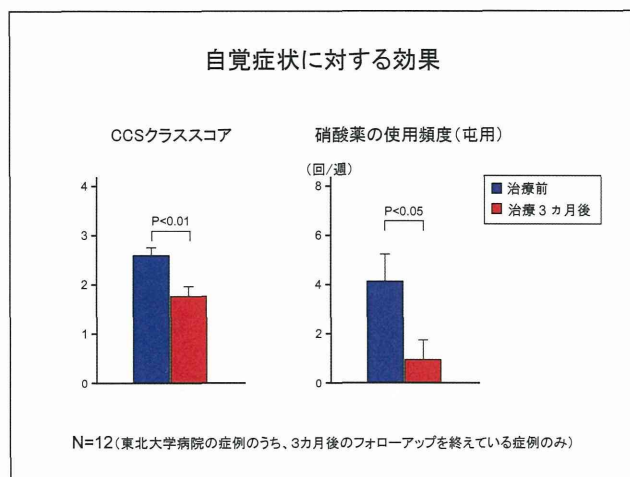


図4. 自覚症状に対する効果

#### D. 考察

平成25年度までに、予定の50症例のうち、26例が終了した。初期の症例において、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。現在、藤田保健衛生大学病院が協力医療機関の申請中であり、平成26年度は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

- 論文発表
  - 伊藤健太、下川宏明：低出力体外衝撃波治療. 先進医療NAVIGATOR. 先進医療フォーラム(編)、pp.136-138, 2013. 日本医学出版(東京)。
  - 伊藤健太、下川宏明：Topics② 衝撃波治療. 心臓リハビリテーション. 上月正博(編)、pp.260-261, 2013. 医歯薬出版株式会社(東京)。
- 学会発表
  - 伊藤健太：低出力体外衝撃波を用いた新しい血管新生療法. 第13回日本NO学会学術集会(2013年6月28日~29日、那覇)。
  - 伊藤健太、下川宏明：低出力体外衝撃波治療. 第19回日本心臓リハビリテーション学会学術集会<シンポジウム4：重症心不全に対する包括的リハビリテーションの進歩>(2013年7月13日~14日、仙台)。
  - Shimokawa H. Development of extracorporeal shock wave therapy for the treatment of cardiovascular diseases. The 29th International Symposium on Shock Waves. (2013年7月16日, Madison, WI, USA).
  - 伊藤健太、芹沢玄、河村圭一郎、佐藤成、下川宏明：下肢末梢動脈疾患に対する低出力体外衝撃波治療. 第61回日本心臓病学会学術集会<シンポジウム13：末梢血管疾患治療の最前線>(2013年9月20-22日、熊本)。

- ⑤ Abe Y, Ito K, Hao K, Hanawa K, Shindo T, Nishimiya K, Hasebe Y, Yamamoto H, Satoh K, Kawakami K, Shimokawa H. Extracorporeal Low-Energy Shock Wave Therapy Improves Left Ventricular Remodeling and Reduces Inflammatory Responses after Acute Myocardial Infarction in Rats. 第78回日本循環器学会学術集会(2014年3月21-23日, 東京).

3. TV報道

- ① 下川宏明 : 「NHKスペシャル『病の起源 第4集 心臓病 ～高性能ポンプの落とし穴～』」  
(2013年10月27日 NHK)
- ② 伊藤健太、下川宏明 : 「健康カプセル! ゲンキの時間『～歯痛! 肩こり! の原因が心臓にあり! ? ～ 狭心症を予防せよ! 』」  
(2013年11月3日 TBSテレビ)

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 (臨床研究・治験推進研究事業))

### 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月に第3項先進医療（現在の先進医療B）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月に第3項先進医療（現在の先進医療B）として承認され、同年10月から先進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/mm<sup>2</sup>）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心電図検査などを行い、効果を評価した（図1）。

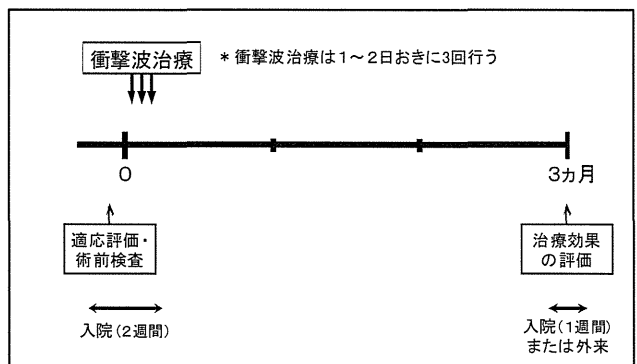


図1. 本研究のプロトコール

### (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）の適応とし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

東北大学病院臨床試験推進センターのサポートの下、データセンター（東北大学大学院公衆衛生学分野）および画像データ解析センター（東北大学病院放射線診断科）で多施設のデータを扱う。現在、藤田保健衛生大学病院が協力医療機関の申請中である（図2）。

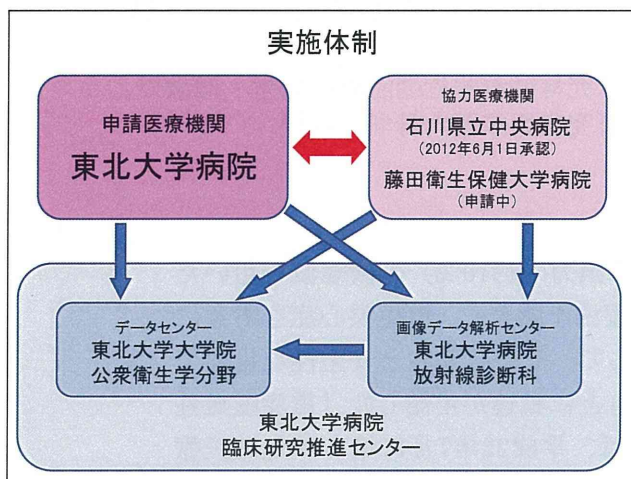


図2. 研究体制

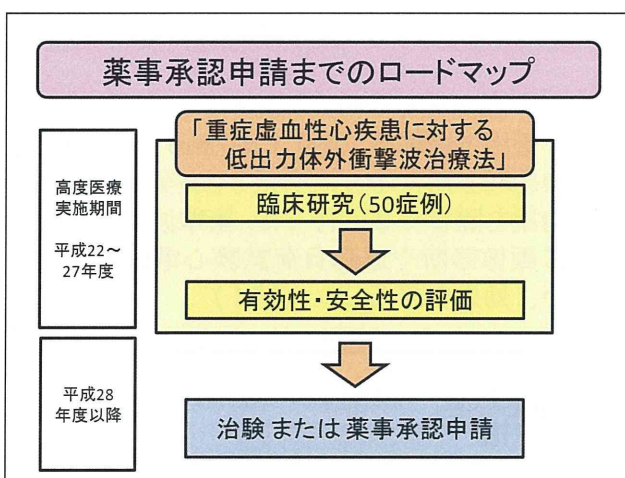


図3. ロードマップ

### D. 考察

症例登録数を目指して、協力医療機関の追加を進めている。平成26年度には、現在申請中の藤田保健衛生大学病院に加えて、もう1施設の追加を予定している。今後、施設数の増加により、症例登録数の増加が見込まれる。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：低出力体外衝撃波治療。先進医療NAVIGATOR。先進医療フォーラム（編）、pp.136-138, 2013. 日本医学出版（東京）。
  - ② 伊藤健太、下川宏明：Topics② 衝撃波治療。心臓リハビリテーション。上月正博（編）、pp.260-261, 2013. 医歯薬出版株式会社（東京）。
2. 学会発表
  - ① 伊藤健太：低出力体外衝撃波を用いた新しい血管新生療法。第13回日本NO学会学術集会（2013年6月28日～29日、那覇）。
  - ② 伊藤健太、下川宏明：低出力体外衝撃波治療。第19回日本心臓リハビリテーション学会学術集会<シンポジウム4：重症心不全に対する包括的リハビリテーションの進歩>（2013年7月13日～14日、仙台）。
  - ③ Shimokawa H. Development of extracorporeal shock wave therapy for the treatment of cardiovascular diseases. The 29th International Symposium on Shock Waves. (2013年7月16日, Madison, WI, USA).
  - ④ 伊藤健太、芹沢玄、河村圭一郎、佐藤成、下川宏明：下肢末梢動脈疾患に対する低出力体外衝撃波治療。第61回日本心臓病学会学術集会<シンポジウム13：末梢血管疾患治療の最前線>（2013年9月20-22日、熊本）。
  - ⑤ Abe Y, Ito K, Hao K, Hanawa K, Shindo T, Nishimiya K, Hasebe Y, Yamamoto H, Satoh K, Kawakami K, Shimokawa H. Extracorporeal Low-Energy Shock Wave Therapy Improves Left Ventricular Remodeling and Reduces Inflammatory Responses after Acute Myocardial Infarction in Rats. 第78回日本循環器学会学術集会（2014年3月21-23日、東京）。

### 3. TV報道

- ① 下川宏明：「NHKスペシャル『病の起源 第4集 心臓病 ～高性能ポンプの落とし穴～』」  
(2013年10月27日 NHK)
- ② 伊藤健太、下川宏明：「健康カプセル！ゲンキの時間『～歯痛！肩こり！の原因が心臓にあり！？～ 狭心症を予防せよ！』」  
(2013年11月3日 TBSテレビ)

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 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月に第3項先進医療(現在の先進医療B)として承認され、同年10月から先進医療としての治療(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25年度は、東北大学病院と石川県立中央病院の2施設において、重症狭心症症例11例に対して衝撃波治療を行い、平成25年度までの総数は26例となった。東北大学病院の症例のうち、3ヵ月後の評価を終了している12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( $2.7 \pm 0.5 \rightarrow 1.8 \pm 0.8$ ,  $P < 0.01$ )、ニトログリセリン使用頻度も有意に改善した( $4.1 \pm 1.4 \rightarrow 1.0 \pm 0.6$ ,  $P < 0.05$ )。

【結論】初期症例の成績から、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月に第3項先進医療(現在の先進医療B)として承認され、同年10月から先進医療としての治療(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。

方法：低出力衝撃波（約0.1 mJ/mm<sup>2</sup>）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心電図検査などを行い、効果を評価した（図1）。

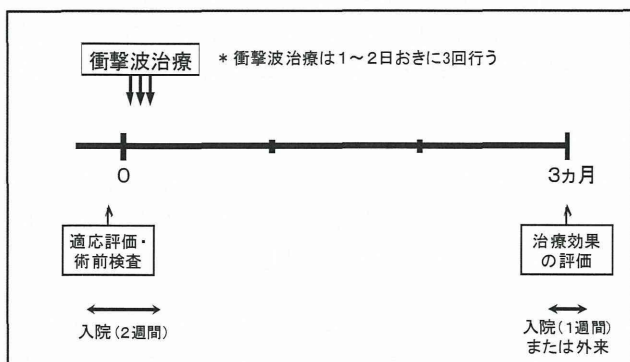


図1. 本研究のプロトコール

（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25年度は、東北大学病院と石川県立中央病院の2施設において、重症狭心症症例11例に対して衝撃波治療を行い、平成25年度までの総数は26例となった。東北大学病院の症例のうち、3カ月後の評価を終了している12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（ $2.7 \pm 0.5 \rightarrow 1.8 \pm 0.8$ ,  $P < 0.01$ ）、ニトログリセリン使用頻度も有意に改善した（ $4.1 \pm 1.4 \rightarrow 1.0 \pm 0.6$ ,  $P < 0.05$ ）（図2、3）。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。

## 患者背景

年齢	63±13 歳 (37~81 歳)
性別 (M/F)	12/3
PCI既往	11 例
CABG既往	6 例
心肺停止既往	1 例
CCSクラススコア (II/III/IV)	4/11/0
平均	2.7±0.5
硝酸薬の使用頻度(屯用)	3.7±1.1 回/週

N=15(東北大学病院の症例のみ) Mean±SD

図2. 患者背景

## 自覚症状に対する効果

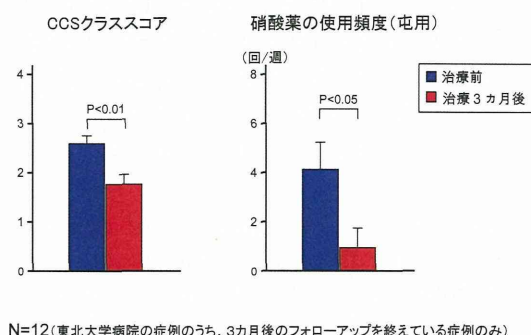


図3. 自覚症状に対する効果

## D. 考察

平成25年度までに、予定の50症例のうち、26例が終了した。初期の症例において、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。現在、藤田保健衛生大学病院が協力医療機関の申請中であり、平成26年度は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

### 1. 論文発表

- ① 伊藤健太、下川宏明：低出力体外衝撃波治療. 先進医療NAVIGATOR. 先進医療フォーラム（編）、pp.136-138, 2013. 日本医学出版（東京）.
  - ② 伊藤健太、下川宏明：Topics② 衝撃波治療. 心臓リハビリテーション. 上月正博（編）、pp.260-261, 2013. 医歯薬出版株式会社（東京）.
- ### 2. 学会発表
- ① 伊藤健太：低出力体外衝撃波を用いた新しい血管新生療法. 第13回日本NO学会学術集会（2013年6月28日～29日、那覇）.
  - ② 伊藤健太、下川宏明：低出力体外衝撃波治療. 第19回日本心臓リハビリテーション学会学術集会<シンポジウム4：重症心不全に対する包括的リハビリテーションの進歩>（2013年7月13日～14日、仙台）.
  - ③ Shimokawa H. Development of extracorporeal shock wave therapy for the treatment of cardiovascular diseases. The 29th International Symposium on Shock Waves. (2013年7月16日, Madison, WI, USA).

- ④ 伊藤健太、芹沢玄、河村圭一郎、佐藤成、下川宏明：下肢末梢動脈疾患に対する低出力体外衝撃波治療. 第61回日本心臓病学会学術集会<シンポジウム13：末梢血管疾患治療の最前線>（2013年9月20-22日、熊本）.

- ⑤ Abe Y, Ito K, Hao K, Hanawa K, Shindo T, Nishimiya K, Hasebe Y, Yamamoto H, Satoh K, Kawakami K, Shimokawa H. Extracorporeal Low-Energy Shock Wave Therapy Improves Left Ventricular Remodeling and Reduces Inflammatory Responses after Acute Myocardial Infarction in Rats. 第78回日本循環器学会学術集会（2014年3月21-23日、東京）.

### 3. TV報道

- ① 下川宏明：「NHKスペシャル『病の起源 第4集 心臓病 ～高性能ポンプの落とし穴～』」（2013年10月27日 NHK）
- ② 伊藤健太、下川宏明：「健康カプセル！ゲンキの時間『～歯痛！肩こり！の原因が心臓にあり！？～ 狭心症を予防せよ！』」（2013年11月3日 TBSテレビ）

## 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、 下川宏明	低出力体外 衝撃波治療	先進医療 フォーラム	先進医療 NAVIGATOR	日本医学出版	東京	2013	136-138
伊藤健太、 下川宏明	衝撃波治療	上月正博	心臓リハビリ テーション	医歯薬出版 株式会社	東京	2013	260-261

#### 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

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

## 6

## 低出力体外衝撃波治療

東北大学大学院循環器先端医療開発学 准教授 伊藤 健太  
東北大学大学院循環器内科学 教授 下川 宏明

## はじめに

近年、薬物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きているが、その一方で、治療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いる。我々は、ヒト培養血管内皮細胞やブタ慢性心筋虚血モデルを用いた基礎的検討において、尿路結石破碎治療に用いる出力の約10%という弱い出力（約0.1mJ/mm<sup>2</sup>）の衝撃波を、体外から虚血心筋に照射すると、虚血心筋における血管内皮増殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor：VEGF）およびその受容体の発現が亢進して毛細血管密度が増加し、心筋血流および心機能が改善することを報告した<sup>1-4</sup>。そして、これら基礎研究で得られた良好な結果をもとに、我々は、重症狭心症患者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<sup>5,6</sup>。

## 治療の概要

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、いわゆる“*No-option* 症例”を対象に臨床試験を行ってきた。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、衝撃波を照射した（図1）。1ヵ所につき200発の衝撃波を虚血領域の広さに応じて約40ヵ所照射する治療を、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。2003年から

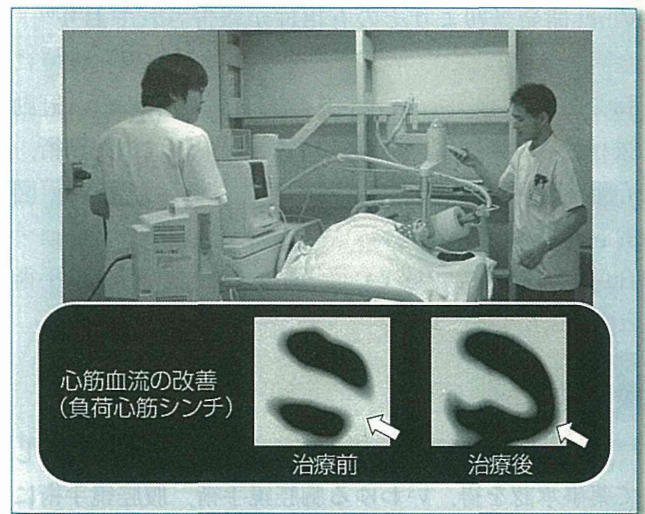


図1 治療の様子

（上段）治療風景、（下段）負荷心筋シンチグラフィーの一例。治療領域（矢印）の血流が、治療1ヵ月後には改善している。

重症狭心症患者9人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、1週間あたりの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2）<sup>5</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改善を認めた（図1）。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、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3）<sup>6</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



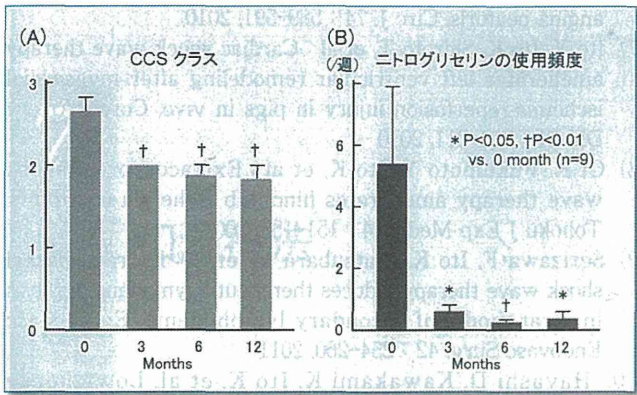


図2 狭心症に対する低出力体外衝撃波治療 (第1次臨床試験)

(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。

低出力体外衝撃波治療により, 自覚症状の改善を認めた。  
(文献5より引用)

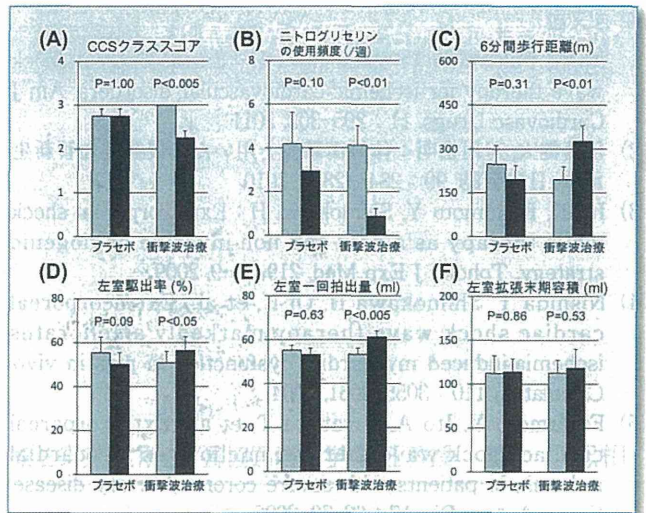


図3 狭心症に対する低出力体外衝撃波治療 (第2次臨床試験)

(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) 6分間歩行距離, (D) 左室駆出率, (E) 左室一回拍出量, (F) 左室拡張末期容積。

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。

(文献6より引用)

血などの組織損傷は認めなかった。また, すでに世界で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。体外から低出力の衝撃波を照射する非侵襲的な治療法であるため, 重症例や高齢者にとっても肉体的負担は少ないという点でも優れている。

### おわりに

狭心症に対する低出力体外衝撃波治療は, 2003年には欧州において医療機器としての承認 (CE マーキング) を取得しており, 今後, わが国においても, 薬事承認および保険償還を念頭に臨床経験を行っている。さらに我々は, 狭心症に加えて, プタ急性心筋梗塞モデル<sup>7)</sup>, ウサギ下肢虚血モデル<sup>8)</sup>, ラットリンパ浮腫モデル<sup>9)</sup>, マウス難治性皮膚潰瘍モデル<sup>10)</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は, 最大歩行距離の改善と末梢循環の改善を確認しており<sup>11)</sup>, 現在, 先進医療申請中である。今後, さらに幅広い疾患に対する応用が期待される。

### 適応基準

具体的な適応基準は, 以下の通り (①~⑤のすべてを満たす)。

- ① 20歳以上の男女,
- ② ガイドラインに沿った十分な薬物治療下でも胸痛発作がある,
- ③ 既存の治療法 (PCI や CABG) の適応がない, あるいは, リスクに比して十分な改善効果が見込めない症例,
- ④ カナダ心臓協会 (CCS) 分類で Class II ~ IV の患者,
- ⑤ 負荷心筋シンチグラムや MRI などの画像診断で, 一過性または恒常的な虚血が生じる領域が存在する症例。

一方, 3ヵ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, 血管新生療法の特性上, コントロールのできていない糖尿病性網膜症 (活動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。衝撃波治療の費用は, 3回の治療で265,500円である。

### 低出力体外衝撃波治療の特長

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。動物実験における組織学的検討でも, 出

### 参考文献

- 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 : 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
- 3) 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
- 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* 110 : 3055-3061, 2004
- 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*. 17 : 63-70, 2006
- 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*. 74 : 589-591, 2010
- 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*. 21 : 304-311, 2010
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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.
- 11) 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